

*ÉCOLE DOCTORALE Physique et Chimie-Physique (ED182)*

IPHC/UMR7178

## THÈSE

présentée par :

**Benjamin AUER**

soutenue le : 7 mars 2017

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Physique/Imagerie Moléculaire

**Modélisation et Caractérisation d'un système TEMP à collimation sténopée dédié à l'imagerie du petit animal**

**THÈSE dirigée par :**

**Dr. BRASSE David**

Directeur de recherche, IPHC, Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**Dr. BARDIÈS Manuel**

**Dr. JAN Sébastien**

Directeur de recherche, INSERM, Toulouse

Ingénieur, CEA, Orsay

---

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

**Pr. LAQUERRIERE Patrice**

Professeur des Universités, UNISTRA, Strasbourg



*À ma grand-mère, Jacqueline, partie trop tôt,  
À mes parents, Jean-Luc et Yolande,  
À mon frère, Ludovic,  
À la femme de ma vie, Émilie,*

*« Il faut toujours se réserver le droit de rire le lendemain de ses idées de la veille. »  
Napoléon Bonaparte (1769 - 1821)*

*« Je crois à la chance et je m'aperçois que plus je travaille dur plus j'en ai. »  
Thomas Jefferson (1743 - 1826)*

*« Don't even let somebody tell you, you can't do something. Not even me, you got a dream, you gotta protect it. People can't do something themselves, they wanna tell you that you can't do it. You want something, go get it. »  
Will Smith (1968 - présent)*



# Avant-propos

## Remerciements

Ce travail de thèse est l'aboutissement de mes trois années de travail acharné passées au sein de l'Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC) dans le groupe **Imagerie Moléculaire** partie intégrante du nouveau département **Département Radiobiologie, Hadronthérapie et Imagerie Moléculaire (DRHIM)**. Je tiens en premier lieu à remercier très chaleureusement *Mr Alessio Impériale*, Médecin Nucléaire aux HUS de Strasbourg, pour tout l'intérêt qu'il a manifesté à participer en qualité de membre invité à ce jury de thèse.

De plus, je souhaite remercier chacun des membres du jury, dont tout particulièrement les rapporteurs (*Mr Manuel Bardiès* et *Mr Sébastien Jan*) et *Mr Patrice Laquerrière*, d'avoir lus avec rigueur l'ensemble de ce document et de m'avoir fait part de leurs avis scientifiques.

Je remercie également Mr. David Brasse de m'avoir accueilli dans son équipe et d'avoir co-encadré puis encadré cette thèse de doctorat qui a été pour moi source de grande satisfaction et plaisir professionnels. Sache que j'ai plus qu'apprécié nos multiples discussions sur la place de la **TEMP** dans la modalité de l'imagerie nucléaire (*Ahh la TEP!*). Merci de m'avoir fait découvrir les aspects tant scientifiques que politiques du monde de la recherche tel qu'il est aujourd'hui.

J'exprime toute ma gratitude envers Frédéric Boisson, pour ses précieux conseils et avis scientifiques, pour la relecture de ce document, son soutien (*particulièrement*) lors des répétitions et ses corrections linguistiques (*j'espère que j'aurai le même niveau d'anglais que toi en revenant des US!*). Je suis fier et honoré d'être le premier docteur issu de ce nouveau groupe dont tu as récemment pris la direction avec brio.

Je remercie chaleureusement Virgile Bekaert pour son appui technique et scientifique, et tout particulièrement dans le domaine où tu excelles, l'informatique. Merci de m'avoir fait partager nombre de tes connaissances acquises, dans de multiples domaines, surtout sur la bête en elle même (*Le TEMP!*!).

Je remercie mes deux compères et compagnons de galère (*Julie Constanzo* et *Yusuf Karakaya*) du fameux groupe Hadronthérapie sans qui toute cette aventure n'en aurait été que bien moins savoureuse à vivre au quotidien. Merci à Yusufa, ma douce amie ☺! Tu sais très bien ce que je pense de toi, et ce n'est pas une ou plusieurs lignes qui changeront cette opinion. On vivra encore plein d'excellents moments je n'en doute pas dans le futur (*c'est prévu en tout cas...*)! Je vous souhaite plein de bonnes choses pour toi et Florence, dans cet avenir qui vous emmènera sûrement dans ce si beau pays qu'est la Turquie!

Merci à Julie Constanzo (*ou est-ce peut être Constanza ou Costazo? ☺*) pour son soutien au quotidien, sa joie de vivre (*il y aura définitivement un avant et un après ta venue*), son *positive leadership as we say it in english*, ses conseils, ses avis, ses choix de bars de la région strasbourgeoise et tout simplement sa présence. De même que pour Yusuf, tu sais tout ce que je pense de toi, j'espère de tout coeur que l'on partagera encore plein de bon moment dans le futur!

Je n'oublierai jamais toutes ses discussions (*scientifiques ou non*) où nous refaisons le monde, ni ces fous rires que l'on a partagé tous les 3 (*Le Triumvirat du DRHIM - Yusupha, Mama Lion et El Conquistador*). J'espère que l'on se retrouvera aux US d'ici peu, dans le fameux parc d'Orlando, comme nous nous le sommes promis!! J'aurai gagné à l'issue de la thèse deux amis, enfin de la semaine mais pas du week end hein ☺!!

J'exprime dans la suite toute ma reconnaissance à mes collègues thésards (*ou non*) d'hier et d'aujourd'hui, notre mama italienne, Régina; ma jumelle maléfique, Cécile; l'homme qui tuera un canidé avec tant d'aisance, Arnaud; notre musicien doté d'un talent certain, Harold; notre vietnamien préféré, Truong (*Merci pour ton explication du micro onde ☺*), notre B.B. préférée, Kajal (*Merci de m'avoir appris l'Hindi*); notre stagiaire préférée (*et de loin!*), Florence (*Merci de m'avoir et de me faire découvrir la cuisine si savoureuse des îles*); notre deuxième stagiaire préférée, Souad (*Ah cette fameuse soirée tarte flambée!*). Je m'excuse par avance pour tous ceux que j'aurais malencontreusement oubliés!

Je remercie également tout particulièrement, l'ensemble des membres du projet Sympatick-G (*il faut dire que vous étiez tous fort sympathiques!*), Ziad El Bitar, Clément Rey et Jean-Michel Gallone. Merci Ziad pour

tout ce que tu as fait pour moi durant ce début de thèse ! Je te souhaite pleins de bonnes choses dans la suite (*Nouvelle vie bientôt et direction d'un nouveau groupe ! Que du bonheur en perspective* ☺) Merci Clément d'avoir partagé avec moi ton grand savoir et toutes ces belles soirées strasbourgeoise ! Je te souhaite le meilleur au Luxembourg !

Je souhaite remercier en dernier lieu le département dans sa globalité, dont le directeur Marc Rousseau, les électroniciens, les chercheurs, les ingénieurs et les techniciens qui concourent chaque jour à son bon fonctionnement. Je remercie particulièrement Christian Fuchs pour son partage de culture, Marie et Christian (*Encore félicitation !*) pour leurs anecdotes toujours rigolotes, leurs humours, la diffusion de la culture et de la langue alsacienne dans le monde et les fameuses soirées organisées dans leur humble demeure, Bruno pour toutes ces discussions que nous avons eues, Lionel (*Prend soin de Tiboo !*), Patrice M. pour ses avis tranchants mais justes, Patrice L. pour son humour que l'on pourra qualifier d'atypique...

J'exprime enfin toute ma gratitude envers mes proches pour leurs soutiens inconditionnels tout au long de cette thèse ! Merci à mon Fréro bientôt docteur également, mais attention que d'exercice, mes parents sans qui tout cela n'aurait tout simplement pas été possible ! Merci à ma mère pour ses nombreuses livraisons de douceurs, sa présence, son écoute durant de nombreuses heures à débattre de tant de choses ! Merci à mon père pour ses demandes en tout genre (*Vous venez ce week end ?*), son humour décalé (*dont je pense être le digne héritier*) et la découverte des vins de béber !

Je remercie en dernier lieu ma femme, pour sa présence, son soutien quotidien, son écoute et de m'avoir supporté tout au long de cette épreuve. Merci d'être celle que tu es ! Merci à mon chat d'avoir supporté malgré lui mon humeur changeante !

Je dédis l'ensemble de ce travail à ma femme et à ma grand mère, Jacqueline, qui a participé à mon éducation et a permis indirectement que je m'accomplisse en tant qu'homme. Merci de m'avoir fait découvrir Tintin, les feux de l'amour et les repas gargantuesques en famille !

# Contributions scientifiques

## PUBLICATIONS

---

### Journaux à comité de lecture (*Peer-reviewed Journals*)

- ▶ B. Auer, C. Rey, V. Bekaert, J.M. Gallone and Z. El Bitar, « **Implementation of a pre-calculated database for scatter correction in SPECT** », Biomed. Phys. Eng. Express, 2(2016).
- ▶ C. Rey, B. Auer, E. Medernach and Z. El Bitar, « **A GPU implementation of photon tracking in matter: an optimization study** », en cours de soumission.

### Article de conférence (*Conference proceedings*)

- ▶ B. Auer, C. Rey, J.M. Gallone, V. Bekaert, D. Brasse and Z. El Bitar, « **A simplified Monte Carlo based approach for physical effects correction in SPECT** » Proc. IEEE Nucl. Sci. Symp. Med. Imag. Conf., 2016.

### Résumé (*Abstract*)

- ▶ B. Auer, F. Boisson, J.M. Gallone, V. Bekaert and D. Brasse, « **Performance of a scatter pre-calculated kernel based system matrix in preclinical SPECT quantification studies** », IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference, 2016.
- ▶ B. Auer, C. Rey, J.M. Gallone, V. Bekaert, D. Brasse and Z. El Bitar, « **A simplified Monte-Carlo based approach for physical effects correction in SPECT** », IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference, 2015.
- ▶ B. Auer, V. Bekaert, J.M. Gallone, D. Brasse and Z. El Bitar, « **Scatter correction with Monte Carlo pre-calculated kernels** », International workshop on Monte Carlo techniques in medical physics, 2014.

## PRÉSENTATION ORALE

---

- ▶ **12-15 Avril, 2016**  
C. Rey, B. Auer, E. Medernach and Z. El Bitar, « **Optimization of the photon's simulation on GPU** »  
SIAM conference on parallel processing for scientific computing, Paris, France.
- ▶ **26 Octobre, 2015**  
C. Rey, B. Auer, E. Medernach and Z. El Bitar, « **A fast simulation of photon's propagation** »  
Open Gate Meeting, Vienna, Austria.
- ▶ **6 Juin, 2014**  
B. Auer, « **Scatter correction in Emission Imaging** »  
Journée des doctorants de l'IPHC, Strasbourg, France.

## PRÉSENTATION PAR AFFICHE

---

- ▶ **29 Octobre - 6 Novembre, 2016**  
B. Auer, F. Boisson, J.M. Gallone, V. Bekaert and D. Brasse, « **Performance of a scatter pre-calculated kernel based system matrix in preclinical SPECT quantification studies** », IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference, Strasbourg, France.
- ▶ **31 Octobre - 7 Novembre, 2015**  
B. Auer, C. Rey, J.M. Gallone, V. Bekaert, D. Brasse and Z. El Bitar, « **A simplified Monte-Carlo based approach for physical effects correction in SPECT** », IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference, San Diego, United States.
- ▶ **26 Octobre, 2015**  
B. Auer, V. Bekaert, J.M. Gallone, D. Brasse and Z. El Bitar, « **Scatter correction with Monte Carlo pre-calculated kernels** », International workshop on Monte Carlo techniques in medical physics, Québec City, Canada.

**Titre :** Modélisation et caractérisation d'un système TEMP à collimation sténopée dédié à l'imagerie du petit animal.

## Résumé

Le développement de plusieurs méthodes de reconstruction quantitatives dédiées à la Tomographie par Emission MonoPhotonique du « *petit animal* » a été au cœur de ce travail de thèse. Dans cette optique, une modélisation rigoureuse par simulation Monte Carlo du processus d'acquisition du système disponible à l'Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC), a été mise en place et validée. Ce dernier constitué de 4 têtes de détection à collimation sténopée fait partie intégrante de la plateforme AMISSA.

La modélisation matricielle combinée à l'algorithme de reconstruction itératif OS-EM, a permis la caractérisation des performances du système. Les valeurs de sensibilité et de résolution spatiale tomographique sont respectivement de 0,027% au centre du champ de vue et de  $0,875 \pm 0,025$  mm. Les limitations majeures des méthodes Monte Carlo nous ont conduit à développer une génération matricielle efficace et simplifiée des effets physiques occurants dans le sujet.

Mon approche, basée sur une décomposition de la matrice système, associée à une base de données pré-calculées, a démontré un temps acceptable pour un suivi quotidien ( $\sim 1$  h), conduisant à une reconstruction d'images personnalisée. Les approximations inhérentes à l'approche mise en place ont un impact modéré sur les valeurs des coefficients de recouvrement, une correction d'environ 10% ayant été obtenue.

**Mots clés :** Simulations Monte Carlo – Matrice système – Reconstruction itérative 3D quantitative – Tomographie par Emission Monophotonique (TEMP) – Correction de l'atténuation et de la diffusion

---

---

**Title :** Modeling and characterization of a SPECT system with pinhole collimation for the imaging of small animals

## Abstract

My thesis work focuses on the development of several quantitative reconstruction methods dedicated to small animal Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). The latter is based on modeling the acquisition process of the 4-heads pinhole SPECT system available at Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC) and fully integrated to the AMISSA platform using Monte Carlo simulations.

The system matrix approach, combined with the OS-EM iterative reconstruction algorithm, enabled to characterize the system performances and to compare it to the state of the art. Sensitivity of about 0,027% in the center of the field of view associated to a tomographic spatial resolution of  $0,875 \pm 0,025$  mm were obtained.

The major drawbacks of Monte Carlo methods led us to develop an efficient and simplified modeling of the physical effects occurring in the subject. My approach based on a system matrix decomposition, associated to a scatter pre-calculated database method, demonstrated an acceptable time for a daily imaging subject follow-up ( $\sim 1$ h), leading to a personalized imaging reconstruction (article accepted). The inherent approximations of the scatter pre-calculated approach (*1st order scattering modeling and segmented emission*) have a moderate impact on the recovery coefficients results, nevertheless a correction of about 10% was achieved.

**Keywords :** Monte Carlo Simulations – System Matrix – Quantitative Iterative 3D Reconstruction – Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) – Attenuation and Scattering correction





# Table des matières

<b>Avant-propos</b>	<b>i</b>
Remerciements . . . . .	i
Contributions scientifiques . . . . .	iii
Résumé . . . . .	iv
Table des matières . . . . .	vii
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1 Imagerie TEMP préclinique</b>	<b>5</b>
1.1 L'imagerie préclinique du « <i>petit animal</i> » . . . . .	7
1.1.1 Intérêts . . . . .	7
1.1.2 Les modèles animaux utilisés . . . . .	7
1.1.3 L'imagerie nucléaire . . . . .	7
1.2 La Tomographie par Emission Mono Photonique (TEMP) . . . . .	8
1.2.1 Introduction . . . . .	8
1.2.2 Les Radiotraceurs . . . . .	9
1.2.2.1 Propriétés . . . . .	9
1.2.2.2 Origines des radionucléides utilisés en TEMP . . . . .	10
1.2.2.3 Les radionucléides utilisés en imagerie TEMP . . . . .	10
1.2.2.4 Spécificité du radionucléide $^{99m}\text{Tc}$ . . . . .	12
1.2.3 Interaction des rayonnements avec la matière . . . . .	12
1.2.3.1 Effet photoélectrique . . . . .	13
1.2.3.2 Diffusion Incohérente (Compton) . . . . .	14
1.2.3.3 Diffusion Cohérente (Rayleigh) . . . . .	15
1.2.4 Composants d'un système TEMP . . . . .	16
1.2.4.1 Le Collimateur . . . . .	16
1.2.4.2 Principe de détection . . . . .	18
1.2.4.3 Les cristaux scintillants . . . . .	19
1.2.4.4 Les tubes photomultiplicateurs . . . . .	20
1.2.5 Formation de la projection . . . . .	21
1.2.6 Reconstruction tomographique quantitative . . . . .	21
1.2.6.1 Principe de la tomographie . . . . .	21
1.2.6.2 Reconstruction itérative . . . . .	22
1.2.6.3 Sources de dégradation . . . . .	26
1.2.6.3.1 Facteurs liés au système de détection . . . . .	26
1.2.6.3.2 Facteurs liés aux phénomènes physiques se produisant dans le sujet étudié . . . . .	27
1.2.6.4 Corrections des effets dégradants la qualité globale de l'image reconstruite . . . . .	28
1.2.6.4.1 Prise en compte de la réponse du détecteur . . . . .	28
1.2.6.4.2 Prise en compte des effets physiques se produisant dans le sujet étudié . . . . .	29
1.2.6.4.3 Modélisation matricielle regroupant l'ensemble des phénomènes se produisant durant l'acquisition . . . . .	31
1.2.7 Evaluation d'un système TEMP . . . . .	32
1.2.7.1 La résolution spatiale . . . . .	32
1.2.7.2 La résolution en énergie . . . . .	32
1.2.7.3 L'efficacité de détection . . . . .	33
1.2.7.4 L'uniformité . . . . .	33
1.3 L'imagerie TEMP du petit animal . . . . .	33
1.4 Appareillages d'imagerie disponibles . . . . .	40

1.4.1	Le TDM X . . . . .	41
1.4.1.1	Description . . . . .	41
1.4.1.2	Performances . . . . .	42
1.4.2	Le $\mu$ TEMP . . . . .	42
1.4.2.1	Description . . . . .	42
1.4.2.2	Performances . . . . .	42
1.5	Motivations & Enjeux de la thèse . . . . .	42
<b>2</b>	<b>Modélisation du système <math>\mu</math>TEMP</b> . . . . .	<b>45</b>
2.1	Introduction . . . . .	47
2.2	Les simulations Monte Carlo . . . . .	47
2.2.1	Principe général & Historique . . . . .	47
2.2.2	Génération de nombres aléatoires . . . . .	47
2.2.3	Densité de probabilité . . . . .	48
2.2.4	Principe d'échantillonnage . . . . .	48
2.2.5	Application au transport de photons . . . . .	49
2.2.6	Méthodes de réduction de variance . . . . .	50
2.2.7	Logiciels de simulation disponibles en TEMP . . . . .	50
2.3	Modélisation du système par simulation Monte Carlo . . . . .	52
2.3.1	Description physique du système . . . . .	52
2.3.2	Importation du système dans GATE . . . . .	52
2.3.3	Mise en forme des données de simulation . . . . .	54
2.3.4	Validation du modèle simulé . . . . .	55
2.3.4.1	Spectrométrie . . . . .	55
2.3.4.2	Sensibilité . . . . .	56
2.3.5	Caractérisation du modèle développé . . . . .	57
2.3.5.1	Réponse intrinsèque . . . . .	58
2.3.5.2	Réponse géométrique . . . . .	59
2.3.5.3	Réponse totale . . . . .	59
2.4	Modélisation analytique de la réponse du système . . . . .	61
2.4.1	Modélisation de la réponse géométrique . . . . .	61
2.4.2	Prise en compte des interactions dans le cristal . . . . .	62
2.5	Évaluation de la modélisation analytique de la réponse du système . . . . .	64
2.5.1	Stratégies d'évaluation . . . . .	64
2.5.2	Caractérisation et évaluation de la réponse géométrique . . . . .	66
2.5.3	Prise en compte de la pénétration dans le cristal . . . . .	67
2.5.4	Synthèse . . . . .	68
2.6	Limitations des modèles développés . . . . .	71
2.6.1	Origine de la non-uniformité de la réponse du détecteur . . . . .	71
2.6.2	Stratégies de correction . . . . .	71
2.6.3	Prise en compte des facteurs de calibration . . . . .	73
2.7	Bilan . . . . .	75
<b>3</b>	<b>Modélisation de la matrice système par décomposition</b> . . . . .	<b>77</b>
3.1	Introduction . . . . .	79
3.2	Approche générique . . . . .	79
3.2.1	Principe . . . . .	79
3.2.2	Modélisation de la matrice système . . . . .	79
3.2.3	Structure de la matrice système . . . . .	80
3.2.4	Limitations de l'approche générique . . . . .	81
3.3	Approche par décomposition . . . . .	82
3.4	Méthodologie mise en place . . . . .	84
3.4.1	Objectifs . . . . .	84
3.4.2	Simplification des simulations Monte Carlo . . . . .	85
3.4.3	Calcul des tables pré-calculées . . . . .	85
3.4.4	Segmentation angulaire de l'émission . . . . .	87
3.4.5	Accélération de la modélisation de la diffusion . . . . .	90
3.4.6	Modélisation du processus de projection . . . . .	93
3.4.7	Caractéristiques des algorithmes . . . . .	94

3.4.8	Implémentation sur processeurs graphiques . . . . .	94
3.5	Performances des modèles développés . . . . .	95
3.5.1	Objectifs . . . . .	95
3.5.2	Etude statistique préalable . . . . .	95
3.5.3	Méthode d'évaluation . . . . .	98
3.5.3.1	Principe . . . . .	98
3.5.3.2	Caractérisation de la diffusion . . . . .	99
3.5.3.3	Evaluation qualitative . . . . .	100
3.5.3.4	Evaluation quantitative . . . . .	101
3.5.3.5	Evaluation des performances temporelles . . . . .	105
3.5.4	Bilan de l'étude . . . . .	108
3.6	Modélisation de la matrice système par utilisation du modèle mis en place . . . . .	108
3.6.1	Modélisation de la matrice primaire . . . . .	108
3.6.2	Prise en compte de l'atténuation . . . . .	109
3.6.3	Prise en compte de la diffusion . . . . .	110
<b>4</b>	<b>Caractérisation des performances du système par reconstruction</b>	<b>111</b>
4.1	Introduction . . . . .	113
4.2	Stratégies de modélisation matricielle des effets physiques . . . . .	113
4.2.1	Objectif & Principe . . . . .	113
4.2.2	Mise en place & évaluation de la matrice primaire . . . . .	114
4.2.2.1	Performances générales . . . . .	114
4.2.2.2	Evaluation du bruit . . . . .	115
4.2.2.3	Evaluation de la résolution spatiale . . . . .	120
4.2.2.4	Bilan . . . . .	121
4.2.3	Evaluation de la prise en compte des effets physiques . . . . .	124
4.2.3.1	Stratégies . . . . .	124
4.2.3.2	Mise en place de l'approche classique . . . . .	125
4.2.3.3	Evaluation du rapport signal sur bruit . . . . .	126
4.2.3.4	Evaluation des coefficients de recouvrement . . . . .	130
4.2.3.5	Evaluation du contraste . . . . .	138
4.2.3.6	Performances temporelles . . . . .	143
4.2.4	Bilan . . . . .	145
4.3	Stratégies de modélisation matricielle de la réponse du système . . . . .	146
4.3.1	Objectifs . . . . .	146
4.3.2	Mise en place des approches . . . . .	146
4.3.3	Evaluations . . . . .	148
4.3.3.1	Etude sur région uniforme . . . . .	148
4.3.3.2	Evaluation de la résolution spatiale . . . . .	151
4.3.3.3	Evaluation des coefficients de recouvrement . . . . .	153
4.3.4	Discussion & Bilan . . . . .	156
4.4	Application aux données expérimentales . . . . .	157
4.4.1	Stratégies . . . . .	157
4.4.2	Résultats . . . . .	157
4.4.3	Bilan . . . . .	158
4.5	Conclusion . . . . .	159
	<b>Conclusion générale &amp; Perspectives</b>	<b>161</b>
	<b>bibliographie</b>	<b>183</b>



« La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne.  
La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait  
pourquoi. Ici, nous avons réuni théorie et pratique : Rien ne fonc-  
tionne... et personne ne sait pourquoi! »

Albert Einstein (1879 - 1955)

# Introduction Générale

LA Tomographie par Emission Mono Photonique (TEMP) offre la possibilité unique d'imager *in vivo* et ce de manière non-invasive et reproductible le sujet dans sa généralité, et de pouvoir suivre dans le temps l'évolution de certains processus biologiques. Le vœu formulé par Hippocrate, dès le V<sup>ème</sup> siècle, d'observer « l'intérieur du corps humain sans nuire » devint une réalité.

La genèse de la TEMP est à situer dès le début du 20<sup>ème</sup> siècle. La découverte de la radioactivité spontanée par H. Becquerel en 1896 grâce à ses travaux de recherche sur les sels d'uranium, lui permit d'obtenir le prix Nobel de physique partagé avec les époux Curie en 1903. Cette découverte capitale marqua l'avènement des techniques d'études *in vivo* (« au sein du vivant » *en latin*) de la diffusion de substances radioactives.

En 1912, le chimiste d'origine hongroise, G. de Hevesy, suggéra l'idée d'utiliser des éléments radioactifs comme « traceurs », d'abord pour l'étude de réactions chimiques, puis pour des utilisations médicales : le principe du « radiotraceur » était né. Les premières études cliniques employant ces derniers furent probablement celles réalisées par H. L. Blumgart et S. Weiss en 1927. Elles ont consisté à injecter une solution aqueuse radioactive et mesurer le temps de transit du sang dans différentes configurations en utilisant une chambre à brouillard (Blumgart and Yens, 1927; Blumgart and Weiss, 1927a,b,c,d,e,f; Weiss and Blumgart, 1927).

La découverte de la radioactivité artificielle par les époux Joliot-Curie en 1934 permit le développement de nouvelles applications tant biologiques que médicales et fut à la base de la TEMP moderne. La mise au point du dispositif Geiger-Müller dont la genèse remontée aux années 1910, par H. W. Geiger et W. Müller en 1928, permit la mesure des rayonnements ionisants (Geiger and Müller, 1928).

La première étude concernant la distribution *in vivo* d'un radiotraceur ( $^{32}P$ ) utilisant un rongeur fut réalisée en 1935 par de G. de Hevesy (Chiewitz et al., 1935; Gest, 2005). Les physiciens S. Curran, W. Baker en 1944 (Bannerman et al., 1951), H. Kallman en 1947 (Kallmann, 1949) et R. Hofstadter en 1948 (Hofstadter, 1948, 1949) démontrèrent que les tubes photo-multiplicateurs (*en anglais* « PMT »), associés à des cristaux scintillants s'avéraient plus efficaces que le tube Geiger-Müller au niveau de la détection des rayons gamma.

Dans les années 1950, l'administration par injection d' $^{131}I$  couplée à des détecteurs Geiger-Muller miniaturisés, déplacés manuellement le long du cou du sujet par un opérateur, permit l'obtention des premières cartes bi-dimensionnelles de la fonction thyroïdienne. L'automatisation du procédé d'acquisition par l'intermédiaire de relais électromagnétique, fut réalisée par B. Cassen, L. Curtis et C. Reed dans les années 1950 (Cassen et al., 1950). Cet appareillage, communément nommé *scanner rectiligne*, fut commercialisé sous le nom *Scintiscanner* par la société RC Scientific.

En 1957, H. Anger mis au point la Gamma Caméra (GC), permettant une mesure surfacique simultanée de la radioactivité, au contraire du *scanner rectiligne* où celle-ci était effectuée point par point (Anger, 1957). Le développement mathématique entourant la reconstruction tomographique, permit l'avènement de la TEMP par D. Kuhl au cours des années 1970 et marqua le début de l'ère moderne de la médecine nucléaire (Kuhl and Edwards, 1963, 1964; Kuhl et al., 1966; Kuhl and Edwards, 1968; Gottschalk and Beck, 1968; Kuhl and Edwards, 1970; Kuhl et al., 1973, 1976).

En 1979, le physicien R. Jaszczak développa la première caméra TEMP dédiée. L'image de la biodistribution du radiotraceur était acquise par utilisation d'une GC en rotation autour du lit du sujet (Jaszczak et al., 1979, 1980). Cette approche associée au système de traitement de l'information donna une nouvelle dimension à la TEMP en permettant la génération d'images tridimensionnelles (*coupe par coupe*) de l'objet d'étude. Toutefois, l'importante quantité d'informations mise en jeux lors des acquisitions, nécessita une révolution de l'informatique à la fin des années 1990 dans le but d'obtenir les images en un temps raisonnable.

La TEMP, initialement développée pour l'homme, trouva par voie de conséquence de nombreuses applications dans le domaine de l'imagerie du « petit animal » (Jaszczak et al., 1994; Weber et al., 1994). Les multiples attraits de la TEMP, ont conduit à la démocratisation de son utilisation en préclinique, telles que

dans les études cardiovasculaires, oncologiques, du métabolisme osseux, neurologiques, inflammatoires ou encore de l'expression génétique. La problématique majeure en règle générale, consiste à pouvoir observer le « *petit animal* » aussi précisément que possible tout en disposant d'une quantité d'information aussi élevée que possible. Les stratégies de recherche et de développement convergent ainsi selon deux axes majeurs, que sont l'obtention d'une précision spatiale submillimétrique associée à une sensibilité de l'ordre du %. Ces valeurs sont atteignables par les propriétés mécaniques ou physiques du système, mais nécessitent également l'utilisation de processus de reconstruction rigoureux et quantitatifs.

Le **premier chapitre** de ce manuscrit regroupera l'ensemble des aspects généraux liés à la TEMP tout en présentant les problématiques inhérentes au domaine préclinique. Les phénomènes dégradants majoritairement l'interprétation tant qualitative que quantitative des images reconstruites, tels que la réponse du détecteur ainsi que l'atténuation et la diffusion ayant lieu dans le sujet d'étude, seront décrites en détails. Dans cette optique, une modélisation précise du processus d'acquisition au niveau de la matrice système, incorporant ces effets, possède des avantages plus que certains. Il est aujourd'hui communément admis que l'inclusion de ce type d'approche dans un processus de reconstruction engendre une diminution notable des artefacts, une amélioration de la capacité à détecter certaines lésions et du rapport signal sur bruit, une réduction de sensibilité aux variations anatomiques ainsi qu'une quantification précise de l'image reconstruite.

Ces différentes problématiques à l'interface entre la physique, la biologie et la médecine ont conduit l'équipe Imagerie Moléculaire de l'Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC), à développer un projet ambitieux autour d'une plateforme d'imagerie multi-modale dédiée à l'imagerie du « *petit animal* » : nommée AMISSA (« *A Multimodality Imaging System for Small Animal en anglais* »). Les trois modalités d'imagerie, que sont la Tomo Densitométrie à rayons X (TDMX), la TEMP et la Tomographie à Emission de Positons (TEP) (*dans le futur*) permettront à terme une combinaison d'information tant morphologique que fonctionnelle.

Le principal objectif de ce travail de thèse a consisté à modéliser rigoureusement le système  $\mu$ TEMP équipant actuellement le banc d'imagerie AMISSA dans le but de caractériser ces performances tomographiques, dans le cas d'une imagerie au  $^{99m}\text{Tc}$ , par utilisation de différentes figures de mérites quantitatives. La mise en place, la validation et l'optimisation d'une méthode de reconstruction 3D par modélisation de la matrice système adaptée aux contraintes de la routine préclinique, en tenant compte d'une part des phénomènes physiques liés au sujet (*atténuation et diffusion*) et d'autre part des caractéristiques du système, a été au coeur de ce travail.

Le recours aux Simulations Monte Carlo (SMC) dans l'idée de modéliser précisément le transport de photons se produisant typiquement durant l'acquisition représente à l'heure actuelle une stratégie de choix. Cependant, les SMC possèdent des inconvénients majeurs tels qu'un temps de calcul prohibitif ainsi qu'une réelle complexité d'utilisation. Dans cette optique, la modélisation de la réponse du système fut réalisée en pratique suivant deux axes majeurs que sont : les simulations Monte Carlo et les méthodes analytiques. Ces dernières procurent de nombreux avantages tels qu'une vitesse de génération rapide couplée à une évaluation non bruitée. Les limitations de ces modélisations ont été entrevues par comparaison avec des données expérimentales. Dans le but d'y pallier, une prise en compte de la non-uniformité de la réponse expérimentale du détecteur au niveau de la matrice système a été accomplie. La mise en place et l'ensemble des aspects liés à cette évaluation de la réponse du système fera l'objet du **deuxième chapitre** de ce manuscrit.

La problématique de restauration précise de l'information quantitative dans un volume d'intérêt, et ceci dans une optique d'examen quotidiens, nous a conduit à développer une stratégie propre de génération matricielle. Une prise en compte des effets physiques se produisant dans le sujet d'étude et plus particulièrement de la diffusion est primordiale dans une optique de reconstruction quantitative. Ce dernier point étant d'autant plus accentué par la faible résolution en énergie du système ( $\sim 30\%$ ). Le **troisième chapitre** fera l'objet de la stratégie mise en œuvre pour une inclusion efficace de ces effets directement dans la matrice système. L'approche classique de génération matricielle souffre de plusieurs limitations, telles qu'un temps de génération très élevé couplé à une dépendance de l'estimation vis-à-vis du sujet. L'utilisation de cette dernière dans un processus de reconstruction est ainsi difficilement praticable dans une optique d'acquisitions journalières. Une amélioration notable tant en matière de vitesse de calcul que de simplification est donc clairement recherchée. Dans cette optique, la méthode d'accélération vers laquelle nous nous sommes orientés, est basée sur une décomposition de la matrice système générale associée à une modélisation hybride (*analytique/SMC*) simplifiée du transport de photons dans le sujet d'étude par utilisation de tables pré-calculées par SMC. La matrice système est ainsi scindée en plusieurs sous matrices pré-calculables dont une minorité d'éléments seulement liés au sujet sont à estimer préalablement à chaque examen. Une prise en compte de la réponse du détecteur analytique, mise en place dans le deuxième chapitre, sera incorporée à l'approche.

Le **quatrième chapitre** concernera l'évaluation des performances du système par différentes stratégies de modélisations matricielles. L'apport de la stratégie développée par rapport aux méthodes « *états de l'art* », sera déterminé par utilisation de différentes figures de mérite quantitatives, issues de protocoles d'évaluation, telles que la résolution spatiale, le rapport signal sur bruit, les coefficients de recouvrement ainsi que le contraste. L'inclusion des différentes approches matricielles dans un algorithme de reconstruction itératif de type **ML-EM** a permis l'évaluation des performances tomographiques du système dans le cas d'une imagerie au  $^{99m}\text{Tc}$ , représentant la majorité des examens réalisés à l'heure actuelle en **TEMP** (90%). Les intérêts ainsi que l'impact quant à une modélisation des effets physiques ayant lieu dans le sujet ont ainsi pu être mis en avant. L'évaluation de l'ensemble de ces figures de mérites a permis d'entrevoir les limites du système actuel ainsi que d'apprécier ses caractéristiques propres vis-à-vis de l'état de l'art de l'imagerie **TEMP** du « *petit animal* ».

Nous concluons dans une dernière partie quant à ce travail de thèse, tout en discutant les perspectives futures offertes par celui-ci.





« Notre plus grande gloire n'est point de tomber, mais de savoir nous relever chaque fois que nous tombons. »

Confucius (551 - 479) av. J.-C.

# 1

## Imagerie TEMP préclinique

### RÉSUMÉ :

**L**A Tomographie par Emission Mono-Photonique (TEMP) représente une composante clé de la recherche biomédicale actuelle dédiée au « petit animal ». Elle offre la possibilité unique d'étudier *in vivo* l'animal dans sa généralité, de manière non invasive et reproductible pouvant ainsi conduire à son suivi temporel. Dans la majorité des cas, son utilisation permet la quantification à l'échelle moléculaire de la progression de certaines pathologies et de la réponse de l'individu aux traitements dispensés.

La problématique majeure de l'imagerie TEMP préclinique en règle générale, consiste à pouvoir observer le « petit animal » aussi précisément que possible tout en disposant d'une quantité d'information aussi élevée que possible. Les stratégies de recherche et de développement ont ainsi convergé selon deux axes majeurs que sont ; l'obtention d'une précision spatiale submillimétrique associée à une sensibilité de l'ordre du %. Ces valeurs sont atteignables par les propriétés mécaniques ou physiques du système, mais nécessitent également l'utilisation de processus de reconstruction rigoureux et quantitatifs.

La prise en compte précise de l'ensemble des effets, dégradant l'information véritable, lors de la reconstruction, tels que la réponse du système et les effets physiques se produisant dans le sujet d'étude, conduit à une amélioration notable tant de l'aspect qualitatif que de l'information quantitative des images reconstruites. Pour ce faire, le recours aux simulations Monte Carlo dans l'idée de modéliser précisément le transport de photons ayant lieu typiquement durant l'acquisition représente, à l'heure actuelle, une stratégie de choix.

L'objectif majeur de ce travail de thèse a ainsi consisté à modéliser le système TEMP à collimation sténopée équipant actuellement (1 mm de diamètre) le banc d'imagerie AMISSA dans le but de caractériser ses performances tomographiques dans le cas d'une imagerie au  $^{99m}\text{Tc}$  par utilisation de différentes figures de mérite quantitatives. Le  $^{99m}\text{Tc}$  est en effet l'isotope le plus utilisé à l'heure actuelle et représente 90% des procédures cliniques d'imagerie diagnostique en médecine nucléaire.

---

**Plan du chapitre**

---

1.1	L'imagerie préclinique du « <i>petit animal</i> » . . . . .	7
1.1.1	Intérêts . . . . .	7
1.1.2	Les modèles animaux utilisés . . . . .	7
1.1.3	L'imagerie nucléaire . . . . .	7
1.2	La Tomographie par Emission Mono Photonique (TEMP) . . . . .	8
1.2.1	Introduction . . . . .	8
1.2.2	Les Radiotraceurs . . . . .	9
1.2.3	Interaction des rayonnements avec la matière . . . . .	12
1.2.4	Composants d'un système TEMP . . . . .	16
1.2.5	Formation de la projection . . . . .	21
1.2.6	Reconstruction tomographique quantitative . . . . .	21
1.2.7	Evaluation d'un système TEMP . . . . .	32
1.3	L'imagerie TEMP du petit animal . . . . .	33
1.4	Appareillages d'imagerie disponibles . . . . .	40
1.4.1	Le TDM X . . . . .	41
1.4.2	Le $\mu$ TEMP . . . . .	42
1.5	Motivations & Enjeux de la thèse . . . . .	42

---

## 1.1 L'imagerie préclinique du « *petit animal* »

### 1.1.1 Intérêts

L'IMAGERIE préclinique du « *petit animal* » regroupe différentes techniques permettant d'observer *in vivo* l'anatomie, les processus biologiques et/ou biochimiques relatifs à un animal en particulier.

Les différentes modalités d'imagerie que sont l'Imagerie Par Résonance Magnétique nucléaire (IRM), l'imagerie optique, l'imagerie par ultrasons, la Tomo Densito Métrie X (TDMX) et les techniques d'imagerie nucléaire se sont rapidement révélées indispensable au domaine pharmaceutique (Sandhu et al., 2010). La découverte et le développement de produits pharmaceutiques sont des processus complexes, fastidieux et coûteux. Un produit sur 5000 testés est effectivement mis sur le marché (Cunha et al., 2014). Il est communément admis qu'un temps de 5 à 10 ans (8 ans typiquement) est nécessaire avant la mise sur le marché du produit engendrant un coût financier de l'ordre du milliard de dollars (Cunha et al., 2014).

L'imagerie préclinique est une étape essentielle dans la compréhension des pathologies et dans la mise au point de nouvelles thérapies. Les applications concernent ainsi un grand nombre d'axes de recherche, en particulier en oncologie, cardiologie, dans les neurosciences et dans la caractérisation d'infection ou d'inflammation (Meikle et al., 2005; Del Guerra and Belcari, 2007; Willmann et al., 2008; De Kemp et al., 2010; Khalil et al., 2011; Peterson and Shokouhi, 2012; De Jong et al., 2014). En oncologie, l'imagerie *in vivo* non-invasive permet l'évaluation de différents paramètres tels que la caractérisation massive et volumique des tumeurs primaires, le nombre et la localisation des métastases, la prolifération de la ou des tumeurs, l'expression des gènes, l'angiogenèse tumorale, l'hypoxie ou l'apoptose (Sandhu et al., 2010; Cunha et al., 2014).

Un rapport, datant de 2012, estimait un taux de croissance annuel du marché associé à l'imagerie préclinique d'environ 14,5% au cours des 5 prochaines années, devant représenter en 2017 la somme de 1,55 milliards de dollars (Markets and Markets, 2012).

### 1.1.2 Les modèles animaux utilisés

DE nos jours, l'utilisation de modèles animaux dans les sciences représente une étape clé des stratégies de recherche et de développement. La souris est devenue depuis les années 1980 le modèle animal le plus employé dans la recherche et ce pour les raisons suivantes :

- Il existe une forte similarité génétique avec l'homme (99% de gènes semblables (Nadeau et al., 2001)). Il est ainsi possible d'étudier certaines pathologies cliniques en les induisant directement chez l'animal. La souris, le rat, le lapin, le chien et le singe représentaient en 2011 respectivement 92, 55, 8, 8 et 7% des espèces animales utilisées dans le cadre de l'imagerie préclinique (Comley, 2011).
- La disponibilité et la diversité des souches génétiquement modifiées et des modèles pathologiques sont élevées. De plus, le faible coût global (*production et entretien*) leur étant associé ainsi que la relative simplicité de modification de leurs génomes, ont contribué à imposer la souris en imagerie préclinique (Nadeau et al., 2001).

Le marché associé à ce modèle animal a été estimé en 2000 à 200 millions de dollars en terme de vente pour la recherche (Malakoff, 2000).

### 1.1.3 L'imagerie nucléaire

L'utilisation généralisée dans le développement pharmaceutique, des techniques d'imagerie dites nucléaires que sont la Tomographie par Emission Mono Photonique (TEMP) et la Tomographie par Emission de Positons (TEP) en raison de leurs natures fonctionnelles, est décisive dans l'amélioration de l'efficacité du processus de sélection des possibles candidats. En 2011, l'imagerie nucléaire représentait, 23% (TEMP 3% et TEP 20%) des examens réalisés dans le cadre de l'imagerie « *petit animal* » (Table 1.1).

L'imagerie nucléaire préclinique offre la possibilité unique d'observer *in vivo* l'animal dans sa généralité, de manière non invasive et reproductible pouvant ainsi conduire à son suivi temporel. Elle permet d'étudier *in vivo* de nombreuses pathologies et de suivre la progression d'une maladie ou la réponse à un traitement dans le temps. De manière générale, elle renseigne quantitativement sur les processus biologiques liés à une fonction, un organe, un tissu, une cellule ou même au niveau moléculaire (Kim et al., 2006). Ces nombreux avantages et spécificités ont fait de l'imagerie nucléaire préclinique *in vivo* une composante clé de la recherche médicale actuelle.

Type d'imagerie	Fréquence d'utilisation (%)
Imagerie Optique (Bioluminescence, Luminescence, Fluorescence)	47
IRM	23
TEP	20
TEMP	3
Ultrasons	3
Radiographie X & TDMX	4

TABLE 1.1 – Répartition des examens précliniques en 2011 (Comley, 2011).

La TEMP et la TEP permettent de mieux caractériser les composés pharmaceutiques dans les premières phases de recherche, généralement les moins coûteuses. De manière similaire à l'imagerie clinique, le principe directeur de l'imagerie du *petit animal* consiste à acquérir une importante quantité d'information exploitable tout en disposant de la meilleure précision spatiale possible.

De nombreux défis restent à surmonter lorsque le sujet typique (*souris*) à imager pèse de 20 à 30 g. L'objet d'intérêt est ainsi environ 3000 fois plus léger et 15 fois plus réduit en volume qu'un homme de 75 kg en moyenne. La résolution spatiale<sup>1</sup> des systèmes TEMP cliniques, de l'ordre de 8-12 mm n'est toutefois pas adaptée à ce cas de figure (Khalil et al., 2011). Un rapport d'échelle suggère qu'une résolution spatiale inférieure au mm nécessite d'être atteinte afin de pouvoir étudier les processus physiologiques se produisant au niveau de l'animal (Khalil et al., 2011).

## 1.2 La Tomographie par Emission Mono Photonique (TEMP)

### 1.2.1 Introduction

LA TEMP est basée sur l'utilisation d'isotopes radioactifs comme traceurs isotopiques. Ce principe fut établi par le lauréat Hongrois du prix Nobel de chimie de 1943, G. de Hevesy. Ce dernier réside sur l'injection d'une faible quantité de molécules radioactives et sur l'évaluation externe dans un deuxième temps de leurs distributions *in vivo* (Dubois, 2009). La Figure 3.11 présente les phases clés d'une étude typique TEMP.

Le radiotracer se décompose en un vecteur (*traceur*) pouvant soit être une molécule classique de la pharmacie (*médicament*) ou de la biochimie (*hormone, peptide, anticorps*) auquel un radionucléide, ou radio-isotope, (*marqueur*) aura été greffé chimiquement (Franc et al., 2008; Zimmermann, 2012).

Le traceur, lié à une fonction ou un processus biologique, permet la fixation du radiotracer *in vivo*. Le marqueur, quant à lui, permet de repérer le lieu de fixation du radiotracer via la détection par des dispositifs externes des rayonnements ionisants émis depuis le patient. L'administration du radiotracer au sujet permet l'obtention d'images en caractérisant la distribution *in vivo*. L'accumulation du radiotracer sur sa cible peut conduire à la quantification par imagerie des effets sur les fonctions biologiques ou le métabolisme de l'individu.

La TEMP permet la détection de concentrations de radiotraceurs inférieures à  $10^{-10}$  mol permettant ainsi la quantification du processus moléculaire dans lequel les traceurs radioactifs sont impliqués (Cunha et al., 2014; Bernsen et al., 2014). Egalement, les radio-isotopes utilisés en TEMP, sont particulièrement adaptés au radio-marquage d'une grande variété de molécules telles que les peptides, les anticorps et les hormones. Ces biomolécules étant relativement larges en taille, leurs diffusions dans les tissus et le sang se révèlent particulièrement lentes. Cette propriété favorise l'utilisation de radionucléide possédant un temps de demi vie long ( $\sim h$ ), afin de favoriser la fenêtre temporelle d'observation.

Certains radiotraceurs utilisés en TEMP possèdent l'avantage majeur de pouvoir être produit sur le lieu même de l'examen par l'utilisation de générateur. L'usage au quotidien des radiotraceurs en environnement clinique ou préclinique, s'en retrouve dès lors simplifié. De plus, la perte de produit potentiellement utilisable est réduite.

De par leurs énergies d'émission différentes, les radiotraceurs peuvent être imagés simultanément. Ce dernier point permet un apport en terme d'information non négligeable, comme dans le cas de l'imagerie

1. La résolution spatiale reflète la capacité du système à discerner spatialement des structures proches.

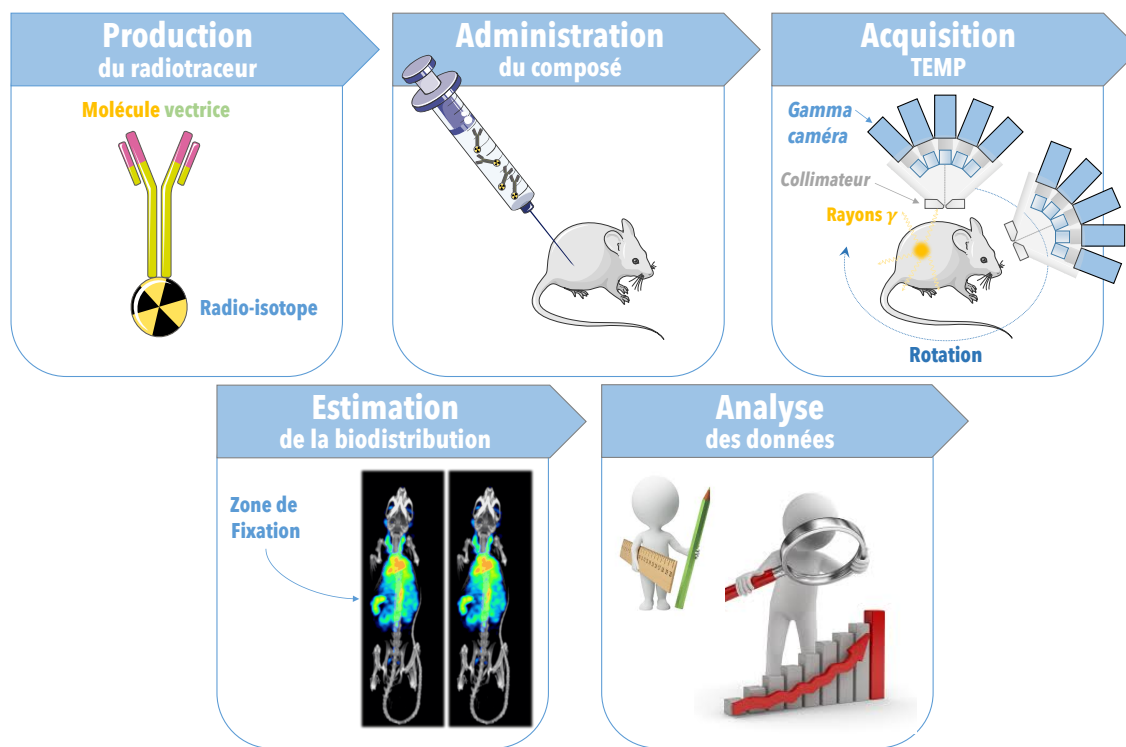


FIGURE 1.1 – Phases clés d'une étude en TEMP.

myocardique (Golestani et al., 2010; Roelants et al., 2012). En cardiologie, les diagnostics de viabilités myocardiques sont obtenus par étude de la perfusion cardiaque en condition de stress et de repos. Les protocoles références impliquent les radio-isotopes suivants : le  $^{99m}\text{Tc}$  et le  $^{201}\text{Tl}$  (Maddahi and Berman, 1994; Siebelink et al., 1996). L'imagerie multi-isotopique  $^{99m}\text{Tc}/^{201}\text{Tl}$  permet une évaluation simultanée des processus ciblés tout en diminuant le temps global et le coût de l'étude ainsi que l'inconfort du sujet.

Un autre avantage de l'imagerie TEMP se situe au niveau de l'activité spécifique<sup>2</sup> élevée des radiotraceurs, permettant grandement de diminuer la quantité de produit injecté (typiquement  $10^8 - 10^9$  GBq/mol (Cunha et al., 2014)).

Ces spécificités ont fait de la TEMP un outil clé dans de multiples applications « petit animal », telles que l'étude *in vivo* de composés chimiques, l'imagerie cardiovasculaire ou encore l'étude de différentes inflammations. Ces dix dernières années de nombreuses publications ont concerné l'imagerie cardiovasculaire (Constantinesco et al., 2005; Liu et al., 2007; Golestani et al., 2010), de l'expression génétique (Auricchio et al., 2003), oncologique (Deutscher et al., 2009; Gambini et al., 2011), du métabolisme osseux (Wang et al., 2011), neurologique (Booij et al., 2003; Andringa et al., 2005) et inflammatoire (Bennink et al., 2005).

En raison de sa nature fonctionnelle, la TEMP n'apporte aucune information anatomique sur l'objet étudié. Ce dernier point est susceptible d'engendrer une difficulté à localiser précisément la concentration radioactive dans l'individu (Wernick and Aarsvold, 2004). Les images TEMP sont ainsi généralement fusionnées avec des données morphologiques acquises à partir d'un TDMX. L'association des informations (fonctionnelles et anatomiques) permet d'améliorer le diagnostic à la fois en clinique et en préclinique (Patton and Turkington, 2008a; Franc et al., 2008; De Kemp et al., 2010; Meier et al., 2011). Les données anatomiques peuvent également être utilisées dans le but d'effectuer diverses corrections des données TEMP améliorant notablement la qualité générale de l'image finale produite (Patton and Turkington, 2008a).

## 1.2.2 Les Radiotraceurs

### 1.2.2.1 Propriétés

LES radiotraceurs sont le plus souvent administrés par injection mais ils peuvent également l'être par ingestion (*imagerie thyroïdienne*) ou par inhalation (*imagerie pulmonaire*). Dans le cadre d'un usage *in vivo*, ils doivent posséder certaines caractéristiques afin d'être compatibles d'un point de vue biologique tout en conservant leurs fonctionnalités. En effet, le complexe doit être spécifique d'un organe, d'une fonction

2. L'activité spécifique correspond à la radioactivité par unité de masse d'un composé radiomarqué.

ou d'une pathologie et posséder une bonne stabilité dans l'organisme. Il ne doit en aucun cas modifier significativement le comportement métabolique de la molécule vectrice. À des fins diagnostiques, il est également nécessaire qu'il dispose d'une faible radiotoxicité.

### 1.2.2.2 Origines des radionucléides utilisés en TEMP

DANS le cas de figure de la TEMP, des isotopes instables émettant des photons gammas lors de leur retour à l'état d'équilibre sont utilisés. Ce processus de désexcitation nucléaire est connu sous le nom de *transition isomérique*. Cette émission est caractérisée par un excès d'énergie du noyau disposant généralement d'un nombre de nucléons approprié.

Les radio-isotopes sont en partie caractérisés par leurs temps de demi-vie  $T_{1/2}$ , qui correspond au temps au bout duquel la moitié des isotopes d'un échantillon s'est désintégrée. L'activité d'un échantillon d'éléments radioactifs peut être caractérisée au cours du temps par la relation suivante :

$$A(t) = A_0 \times e^{-\lambda t}$$

Avec,

- ➔  $\lambda$  : la constante radioactive  $\left( = \frac{\ln(2)}{T_{1/2}} \right)$ .
- ➔  $A_0$  : le nombre initial de désintégrations par seconde se produisant dans l'échantillon.
- ➔  $A(t)$  : l'activité restante au temps  $t$  de l'échantillon (*nombre de désintégrations par seconde*).

### 1.2.2.3 Les radionucléides utilisés en imagerie TEMP

LES radionucléides utilisés en médecine nucléaire n'existent pas naturellement mais sont créés artificiellement à partir de trois équipements : les générateurs, les cyclotrons et les réacteurs nucléaires. Les radionucléides peuvent être obtenus de diverses manières, telles que par (Zimmermann, 2012) :

- ➔ Synthèse directe au moyen d'un cyclotron dédié (*accélérateur de particules*).
- ➔ Extraction à partir d'un générateur, lui-même chargé d'un isotope parent issu de cyclotron ou de réacteur.
- ➔ Purification de substances radioactives issues d'un réacteur.
- ➔ Revalorisation des déchets nucléaires (*fission*).

Le radionucléide est choisi d'une part en fonction de ses propriétés chimiques (*affinité avec le vecteur*) et d'autre part en fonction de ses propriétés physiques (*énergie d'émission, temps de demi-vie*). Les isotopes utilisés en TEMP sont caractérisés par leurs temps de décroissance, tenant compte des contraintes d'imagerie (*liée à l'acquisition*) et d'élimination (*présence effective dans le corps humain*), mais encore de production, de logistique, de radioprotection et de traitement des déchets radioactifs (Zimmermann, 2012).

Radionucléide	Mode de désintégration	Temps de demi-vie physique (h)	Energie d'émission [ Pourcentage d'émission (%) ]	Activité spécifique (GBq/mol)	Mode de production	Principales applications médicales
$^{99m}\text{Tc}$	Transition isomérique	6,02	$\gamma$ : 140,5 [89] $\gamma$ : 18 [6]	$2,0 - 5,0 \times 10^9$	Générateur	Imagerie osseuse Imagerie pulmonaire ( <i>perfusion et ventilation</i> ) Imagerie cardiaque Imagerie thyroïdienne Imagerie rénale & hépatique Imagerie cérébrale ( <i>vasculaire et de perfusion</i> ) Imagerie mammaire ( <i>ganglion sentinelle</i> ) Imagerie des glandes salivaires et des voies lacrymales
$^{67}\text{Ga}$	Capture électronique	78,24	X : 8,57-8,60 [49,1] X : 9,53 [6,08] $\gamma$ : 91,3-93,3 [42,4] $\gamma$ : 185-209 [23,6] $\gamma$ : 300 [16,8] $\gamma$ : 394 [4,68]	$1,3 - 2,7 \times 10^6$	Cyclotron	Imagerie tumorale ( <i>lymphomes</i> ) Imagerie inflammatoire Imagerie de tissus infectés
$^{123}\text{I}$	Capture électronique	13,2	X : 3,8 [3,4] X : 4,0 [2,1] X : 27,2 [25,0] X : 27,5 [46,0] X : 30,9 [13,2] X : 31,7 [2,4] $\gamma$ : 159 [83] $\gamma$ : 529 [1,4]	$12,3 \times 10^7 - 43 \times 10^8$	Cyclotron	Imagerie thyroïdienne ( <i>morphologique et fonctionnelle</i> ) Imagerie neurologique ( <i>maladie de Parkinson</i> ) Imagerie du métabolisme cardiaque Détection de tumeurs
$^{111}\text{In}$	Capture électronique	67,2	X : 22,9-23,2 [68,9] X : 26,0-26,6 [13,3] X : 31,2-33,1 [4,99] $\gamma$ : 171 [90,1] $\gamma$ : 245 [94,1]	$60 \times 10^6$	Cyclotron	Imagerie en hématologie Imagerie en oncologie ( <i>tumeurs neuro-endocriniennes</i> )
$^{201}\text{Tl}$	Capture électronique	72,96	X : 11,6-13,9 [18,7] X : 69,1-71,1 [73,7] X : 80,1-82,8 [18,6] $\gamma$ : 135 [2,57] $\gamma$ : 166-167 [10,2]	$8,0 \times 10^5 - 10^6$	Cyclotron	Imagerie myocardique Détection des infarctus, ischémies et nécroses

TABLE 1.2 – Tableau présentant les caractéristiques des principaux radionucléides utilisés en TEMP ((Zimmermann, 2012; Cunha et al., 2014) & IRSN (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, site web : <http://www.irsn.fr/>)). Les symboles  $\gamma$  et X se réfèrent respectivement à une émission de photons d'origine nucléaire et électronique.



### 1.2.2.4 Spécificité du radionucléide $^{99m}\text{Tc}$

DE nos jours, la grande majorité des examens scintigraphiques font appel à des traceurs marqués au technétium 99 métastable ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Le  $^{99m}\text{Tc}$  est produit à partir d'un générateur, appelé familièrement « *vache à technétium* ». Ce dernier permet d'extraire par élution en solution saline le  $^{99m}\text{Tc}$ , formé par désintégration du molybdène ( $^{99}\text{Mo}$  (66 h)).

L'élaboration du radiotraceur est réalisée en deux étapes, la production du marqueur radioactif par séparation du radionucléide père ( $^{99}\text{Mo}$ ) de l'élément fils ( $^{99m}\text{Tc}$ ), puis le marquage par couplage du technétium élué au *vecteur*.

La démocratisation de l'emploi du  $^{99m}\text{Tc}$  en TEMP est liée à ses caractéristiques intrinsèques. Il possède,

- un rapport d'embranchement élevé (89%).
- une énergie d'émission de  $\sim 140$  keV particulièrement bien adaptée à la détection (*Fraction photoélectrique de 84% dans le cas d'un cristal scintillant NaI(Tl)*).
- une relative facilité de production sur le lieu même de l'examen par générateur.

L'imagerie au technétium a connu une croissance sans précédent en médecine nucléaire après la découverte de l'élément à la fin des années 1930 par E. Segrè et G.T. Seaborg (Segrè and Seaborg, 1938; Seaborg and Segrè, 1939) d'autant renforcée par la mise au point du premier générateur dans les années 1950 (Richards, 1966; Richards et al., 1982; Eckelman, 2009). Le début des années 1970 a définitivement établi la position prédominante de ce radio-isotope en TEMP, W. Eckelman et P. Richards présentèrent les premiers « *instant kit* » contenant l'ensemble des outils nécessaires (*élution, marquage, injection*) à une injection de technétium à un patient (Eckelman and Richards, 1970). Dès lors, les applications de ce radio-isotope n'ont cessé de se diversifier et de se démocratiser, jusqu'à représenter à l'heure actuelle 90% (40 millions/an à l'international<sup>3</sup>) des procédures d'imagerie diagnostique en médecine nucléaire (Eckelman, 2009).

L'ouvrage référence de K. Schwochau, répertoriant les applications potentielles des radiotraceurs, référence 31 *vecteurs* marqués au technétium permettant l'imagerie fonctionnelle du cerveau, du myocarde, de la thyroïde, des poumons, du foie, de la vésicule biliaire, des reins, des os, du sang ou de tumeurs (Schwochau, 2000).

Cependant, l'obtention du  $^{99}\text{Mo}$  par fission de l'uranium ou par capture neutronique dans les centrales nucléaires représente une limitation majeure. Un arrêt temporaire simultané de deux réacteurs en 2008 et 2010 a provoqué une pénurie mondiale critique de  $^{99m}\text{Tc}$ . Les deux réacteurs incriminés, producteurs de molybdène, NRU au Canada et le HFR en Hollande, représentaient 43% et 30% de la production mondiale respectivement (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2015).

Le marché français actuel dépend essentiellement des sites de production néerlandais de Petten (HFR) (50 %) et belge (BR2) (30 %) (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2015). Le réacteur allemand FRM II, en service depuis 2004, devrait commencer à produire du  $^{99}\text{Mo}$  à compter de 2016 et pourrait satisfaire entre 25 % et 50 % des besoins européens en  $^{99}\text{Mo}$  dès 2018 (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2015). Également, le Réacteur Jules Horowitz (RJH) actuellement en construction au centre du CEA de Cadarache, devrait conduire à une mise en service en 2020. De nombreuses méthodes de production alternatives, basées sur des cyclotrons ou accélérateurs, sont actuellement à l'étude. Une publication récente publiée dans le journal *Nature* permet d'en entrevoir l'ensemble des aspects (Van Noorden et al., 2013).

### 1.2.3 Interaction des rayonnements avec la matière

L'IMAGERIE mono-photonique est en partie basée sur la détection des photons gammas, préalablement émis depuis le sujet étudié. Ces photons interagissent avec la matière suivant différents processus que sont l'effet photoélectrique, la diffusion Compton, la diffusion Rayleigh et la création de paires. Dans la gamme d'énergie ( $E$ ) des radio-isotopes de la TEMP ( $E < 1,022$  MeV), la création de paires ne peut cependant pas avoir lieu.

L'atténuation linéique d'un flux de photons mono-énergétique d'énergie  $E$  au travers de la matière, résultant d'une combinaison de ces effets peut être modélisée par une loi exponentielle prenant la forme,

$$I(x) = I_0 \times e^{-\int_0^x \mu_t(E,x) dx} \quad (1.1)$$

Avec,

3. Dont 20 millions de procédures réalisées uniquement en Amérique du Nord...

- $I(x)$  : le nombre de photons transmis n'ayant pas interagit sur la distance  $x$ .
- $I_0$  : l'intensité du flux de photons au point d'entrée ( $I_0(x = 0)$ ).
- $\mu_t(E, x)$  : le coefficient d'atténuation linéique total, somme des différents effets à une énergie donnée et pour un matériau donné.

Pour une énergie donnée,  $\mu_t$ , reflète la probabilité d'interaction par unité de longueur de matériel traversée pour un flux de photons.

Ces évènements sont indépendants dans le cas d'un matériau homogène, nous obtenons ainsi la relation suivante :

$$\mu_t = \mu_{phot} + \mu_{Comp} + \mu_{Rayl} \tag{1.2}$$

Avec,

- $\mu_i$  : le coefficient d'atténuation linéique caractérisant la probabilité d'interagir par unité de longueur pour chacun des effets.

La **Figure 1.2-A** présente la prédominance des différentes interactions en fonction de l'énergie des photons. La **Figure 1.2-B** représente les sections efficaces linéiques de chacune des interactions en fonction de l'énergie. Nous expliquerons dans les parties suivantes l'origine physique de ces différents effets.

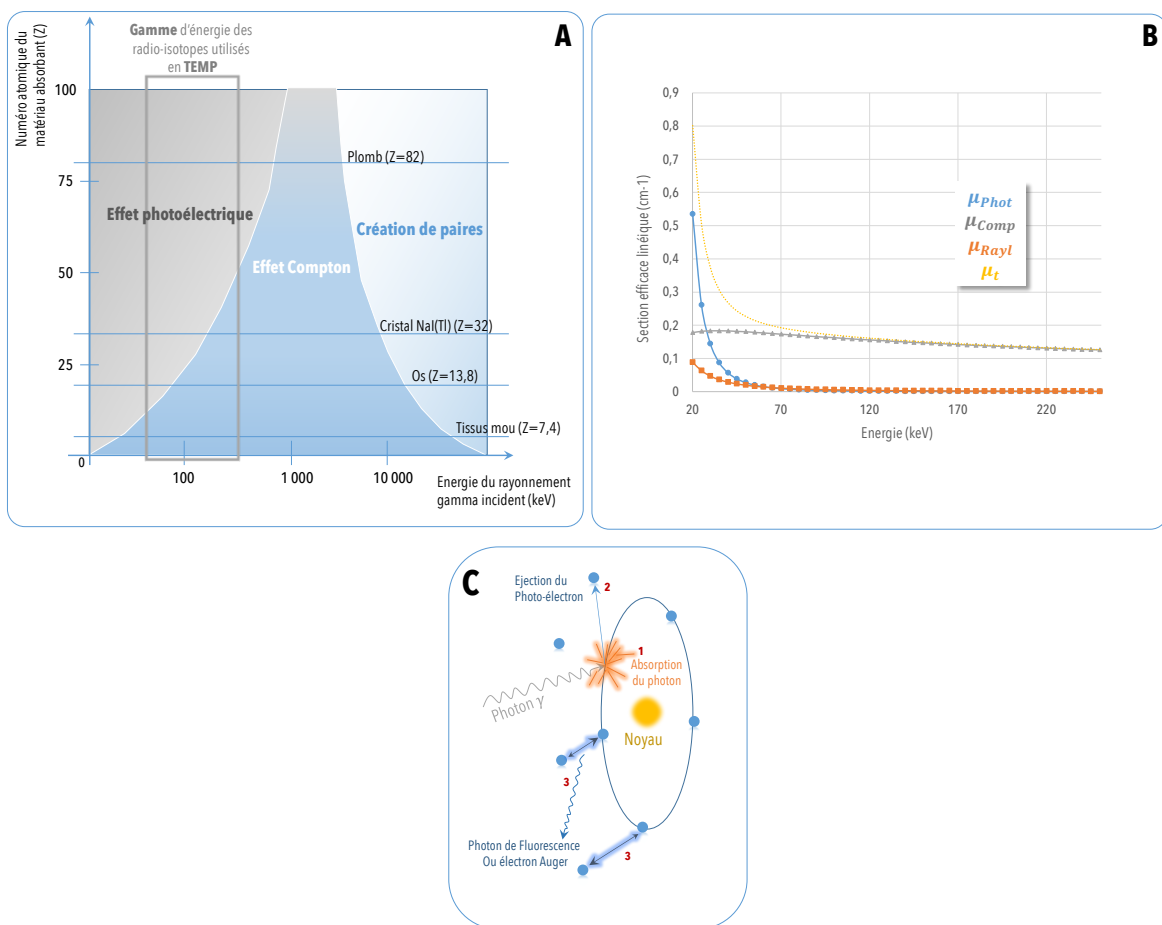


FIGURE 1.2 – Schéma présentant la prédominance des différentes interactions (A) et en (B) la section efficace d'interaction linéique ( $cm^{-1}$ ) en fonction de l'énergie (keV) dans le cas de l'eau. La **Figure-C** présente une description imagée de l'effet photoélectrique.

### 1.2.3.1 Effet photoélectrique

L'EFFET photoélectrique correspond à un transfert d'énergie totale du photon incident à un électron fortement lié à son noyau, généralement originaire de la couche K (**Figure 1.2-C**). L'absorption du photon entraîne l'éjection de l'électron en lui conférant l'énergie cinétique suivante :

$$T_e = E - E_{liai} \tag{1.3}$$

Avec,

→  $E_{liai}$  : l'énergie de liaison de l'électron éjecté.

→  $E$  : l'énergie du photon incident.

Dans le cas d'une couche d'énergie  $K$ , et d'un matériau possédant un numéro atomique  $Z$ , une masse atomique de  $A$  et une densité  $\rho$ , la probabilité d'interaction par effet photoélectrique et par unité de longueur pour un flux de photons d'énergie  $E$  est proportionnelle à (Baltas et al., 2006) :

$$\mu_{phot} \propto \frac{Z^4 \rho}{AE^3} \times \approx \frac{Z^3 \rho}{E^3} \quad (1.4)$$

Cet effet est ainsi prédominant pour les faibles énergies et pour les matériaux de numéro atomique élevé. Suite à l'éjection de l'électron, un réarrangement du cortège électronique de l'atome s'opère afin de stabiliser l'atome. Ce mécanisme peut s'opérer de deux manières différentes : soit par émission de l'excédent d'énergie sous forme de rayonnement de fluorescence, soit par un transfert direct de l'énergie à un électron périphérique qui est alors éjecté (*électron Auger*).

### 1.2.3.2 Diffusion Incohérente (Compton)

La diffusion incohérente, ou diffusion Compton, est la déflexion inélastique d'un photon incident, d'énergie  $E_\gamma$ , par un atome. Une partie de son énergie est transférée à un électron faiblement lié au noyau (*couche électronique externe*) qui est alors éjecté (Figure 1.3).

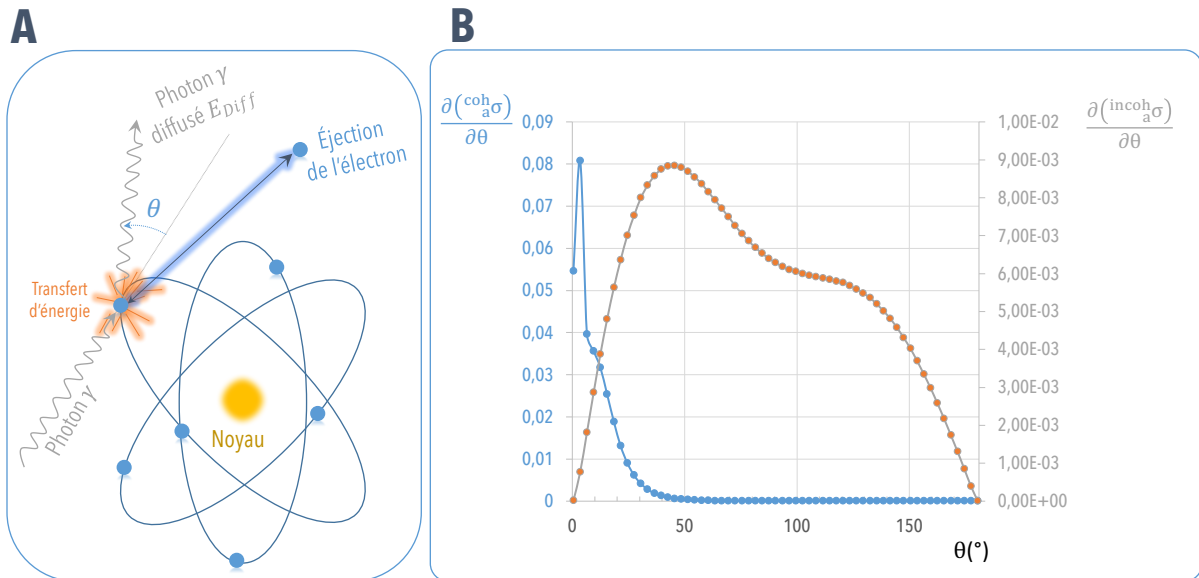


FIGURE 1.3 – Schéma descriptif de l'effet Compton (A). Graphique présentant les sections efficaces cohérentes et incohérentes en fonction de l'angle de diffusion  $\theta$  dans le cas de l'eau (B).

Le photon résultant est diffusé (*changement de direction*), d'un angle  $\theta$ , et son énergie, en assumant l'électron comme « libre », est donnée par :

$$E_{Diff} = \frac{E_\gamma}{1 + \frac{E_\gamma}{m_e c^2} (1 - \cos \theta)} \quad (1.5)$$

Avec,

→  $m_e$  : la masse d'un électron au repos ( $m_e c^2 = 511 \text{ keV}$ ).

→  $c$  : la célérité de la lumière dans le vide.

La section efficace d'interaction par électron et par unité d'angle solide ( $\partial\Omega$ ), représentant la probabilité pour un photon d'énergie  $E_\gamma$  de subir une déflexion d'angle  $\theta$  après collision avec un électron « libre » est donnée par la relation de Klein-Nishina :

$$\frac{\partial(\text{KN}\sigma)}{\partial\Omega} = \frac{r_e^2}{2} \left( \frac{E_{Diff}}{E_\gamma} \right)^2 \left( \frac{E_\gamma}{E_{Diff}} + \frac{E_{Diff}}{E_\gamma} - \sin^2 \theta \right) \quad (1.6)$$

La section efficace totale par électron est donnée par :

$${}^e_{KN}\sigma = \int_0^\pi \frac{\partial ({}^e_{KN}\sigma)}{\partial \Omega} 2\pi \sin\theta d\theta \quad (1.7)$$

En considérant que chaque électron de l'atome participe de manière équivalente et indépendante, nous obtenons, la section efficace linéique pour un matériau donné,

$$\mu^{KN} = \frac{N_A Z \rho \times {}^e_{KN}\sigma}{A} \quad (1.8)$$

Avec,

- $N_A$  : la constante d'Avogadro.
- $Z$  : le numéro atomique du matériau.
- $A$  : la masse atomique du matériau.
- $\rho$  : la densité du matériau.

Dans le cas de l'imagerie TEMP, la diffusion incohérente est l'interaction dominante dans les tissus mous, composants majoritaires du corps humain (Gagnon et al., 1992). La formule de Klein-Nishina est basée sur l'approximation selon laquelle l'électron est « libre ». Elle reste donc valable tant que l'énergie de liaison de l'électron peut être négligée devant l'énergie du photon incident. Lorsque l'énergie du photon incident est faible ( $Z$  du matériau élevé également) l'énergie de liaison électronique affecte la section efficace d'interaction de Klein-Nishina.

L'énergie de liaison entraîne un élargissement de la distribution en énergie plus ou moins élevé suivant l'angle  $\theta$ , effet connu sous le nom de « Doppler Broadening » (Wernick and Aarsvold, 2004). La section efficace atomique de Klein-Nishina doit donc être corrigée par une fonction de diffusion incohérente  $S$  caractérisant l'énergie de liaison, la section efficace résultante est cette fois ci nommée incohérente :

$$\frac{\partial ({}^a_{incoh}\sigma)}{\partial \Omega} = \frac{\partial ({}^a_{KN}\sigma)}{\partial \Omega} S\left(\sin\left(\frac{\theta}{2}\right), Z\right). \quad (1.9)$$

### 1.2.3.3 Diffusion Cohérente (Rayleigh)

DE manière contraire à la diffusion incohérente, la diffusion Rayleigh implique une interaction du photon avec l'ensemble de l'atome et non plus avec un unique électron (Figure 1.3 et 1.4).

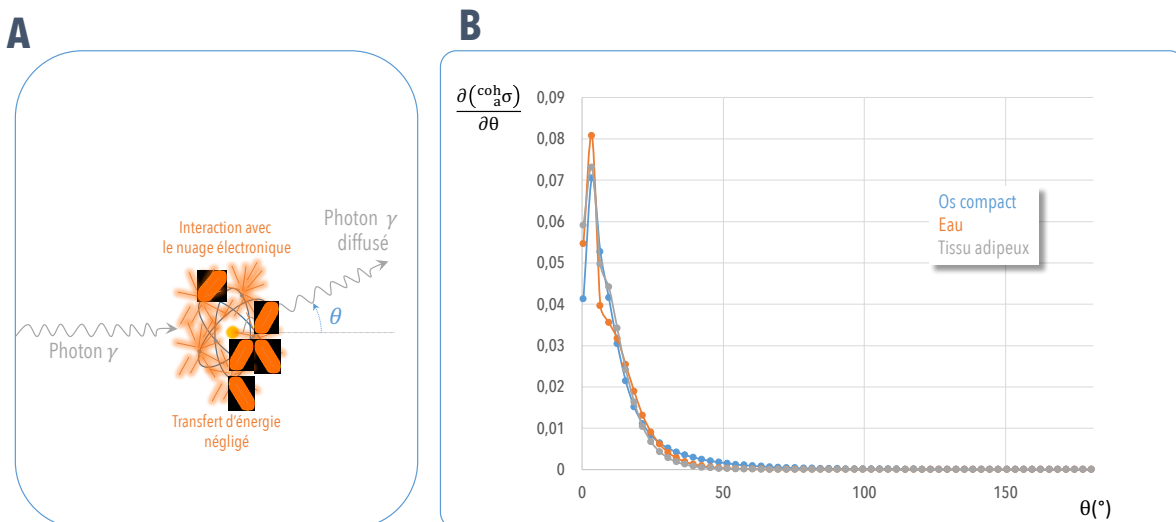


FIGURE 1.4 – Schéma descriptif de l'effet Rayleigh (A). Graphique présentant les sections efficaces cohérentes en fonction de l'angle de diffusion  $\theta$  dans le cas de l'eau, l'os compact et le tissu adipeux (B). Les caractéristiques des matériaux proviennent de la base de données NIST (Site web : [www.nist.gov/](http://www.nist.gov/)).

L'énergie transférée au nuage électronique par le photon lors de l'interaction en provoque la perturbation, l'oscillation en phase des électrons restitue l'énergie sous forme d'un photon caractérisé par une direction différente mais approximativement de même énergie que le photon incident. La diffusion élastique est

caractérisée par sa section efficace par électron et par unité d'angle solide,

$$\frac{\partial ({}^Th\sigma)}{\partial \Omega} = \frac{r_e^2}{2} (1 + \cos^2\theta) \quad (1.10)$$

Cependant de la même manière que pour la diffusion Compton, l'énergie de liaison nécessite d'être prise en compte par un facteur correctif, nommé facteur de forme ( $F$ ), ainsi la section efficace atomique par unité d'angle solide devient (Baltas et al., 2006) :

$$\frac{\partial ({}^Coh\sigma)}{\partial \Omega} = \int_{\Omega} F^2 \frac{\partial {}^Th\sigma}{\partial \Omega} \partial \Omega \quad (1.11)$$

Le facteur de forme rehausse la probabilité de diffuser suivant des angles relativement faibles, sa valeur est proche de  $Z$  pour des angles faibles et approche zéro pour les angles de diffusion élevés. Ainsi, la section efficace de diffusion Cohérente est de manière générale proportionnelle au numéro atomique du matériau.

## 1.2.4 Composants d'un système TEMP

En 1957, H. Anger développa un instrument référence permettant la détection des photons gammas, la Gamma Caméra (GC) (Figure 1.5 & 1.6) (Anger, 1957, 1958).

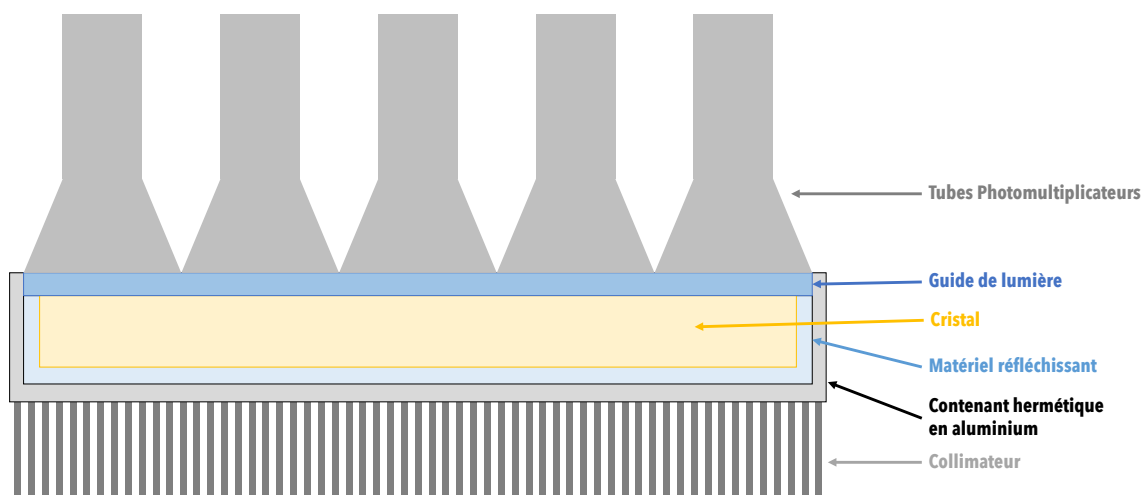


FIGURE 1.5 – Schéma descriptif des constituants d'une gamma caméra typique.

Malgré de nombreuses innovations réalisées sur les cinquante dernières années, les caméras utilisées à l'heure actuelle en partagent de nombreuses caractéristiques « *physiques* » essentielles. L'idée directrice associée au principe d'une GC, consiste à transformer l'énergie d'un photon en une grandeur physique quantifiable, le courant électrique. Ce système se décompose en plusieurs sous-éléments, ceux-ci seront introduits ci-dessous dans l'ordre où ils sont rencontrés par chacun des photons gammas émanant du sujet à imager.

### 1.2.4.1 Le Collimateur

Le collimateur est placé entre l'objet à imager, lieu de l'émission isotrope des photons gammas, et le système de détection. L'utilisation d'un collimateur afin de déterminer la provenance des photons émis se révèle indispensable.

Un collimateur projette une image de la distribution d'activité étudiée sur la surface de détection en permettant uniquement de façon mécanique à certains photons la propagation vers le détecteur. Les rayons gammas ne possédant pas les bonnes caractéristiques angulaires ou spatiales sont absorbés par le collimateur avant d'atteindre le détecteur (Figure 1.6 & 1.7-A).

Il existe essentiellement quatre types de collimateurs pouvant être utilisés en TEMP : les collimateurs sténopés (*en anglais* « *Pinhole* »), les collimateurs à trous parallèles (*en anglais* « *Parallel Hole* »), les collimateurs divergents et les collimateurs convergents (Chatziioannou, 2005; Chen et al., 2009; Khalil et al., 2011; Van Audenhaege et al., 2015; Islamian et al., 2015). Le collimateur à trous parallèles est le collimateur le plus

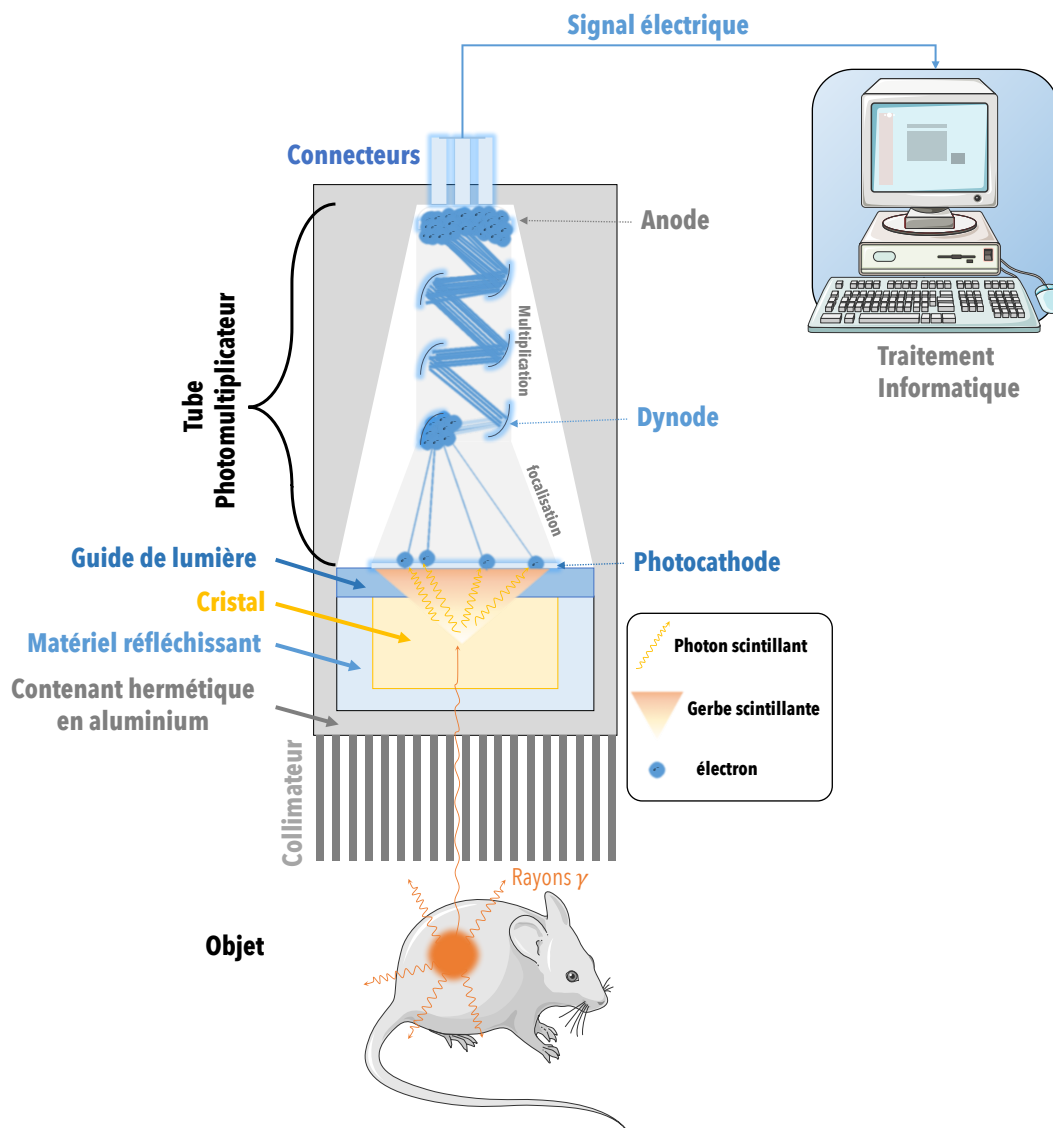


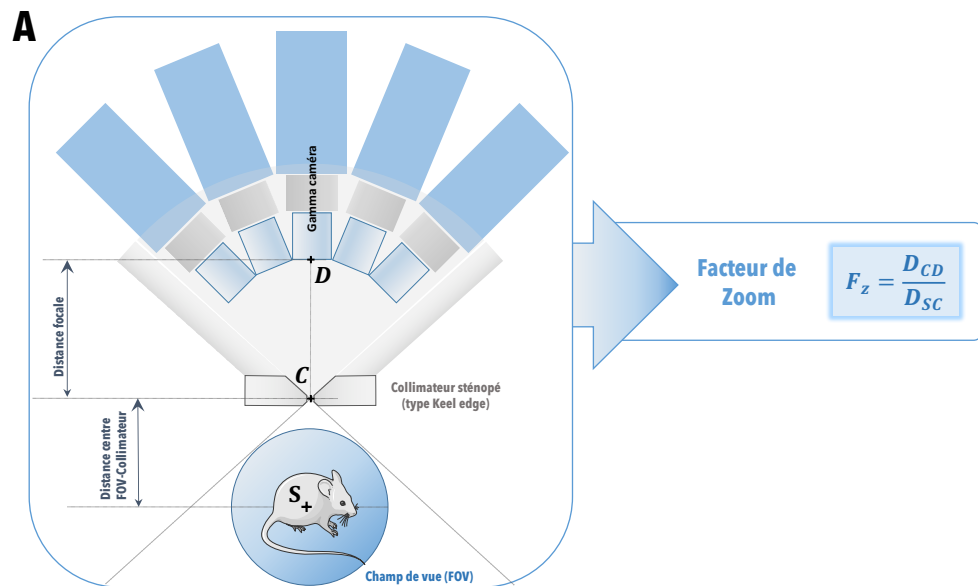
FIGURE 1.6 – Schéma décrivant le principe de la détection par *gamma caméra*.

utilisé en imagerie clinique, et plus rarement en imagerie préclinique, il ne permet qu'une propagation des photons se dirigeant normalement à la surface de celui-ci (Wernick and Aarsvold, 2004).

La collimation sténopée équipa historiquement les premiers systèmes clinique dans le cas de l'imagerie thyroïdienne. La grande majorité des systèmes TEMP précliniques utilise également ce profil de collimation depuis maintenant une dizaine d'années (Beekman and Van Der Have, 2007) (Figure 1.7-A). Ce type de collimation à géométrie conique permet un grossissement de l'objet étudié à mesure que celui-ci est rapproché de l'ouverture. Cependant, ce facteur d'agrandissement est en partie responsable du faible champ de vue obtenu contrairement au cas d'une collimation parallèle typique (Israel-Jost et al., 2003; Israel-Jost, 2006).

La taille de l'image projetée (*inversée par rapport à l'originale*) sur le détecteur au travers du collimateur dépend des distances relatives objet-collimateur et collimateur-plan de détection. Dans le domaine cette fois-ci de la lumière visible, il est couramment admis que certains peintres dont Léonard de Vinci (1452-1519) ou Johannes Vermeer (1632-1675) ont utilisé la collimation sténopée dans le but de dessiner la base de leurs peintures leur permettant ainsi d'obtenir une perspective quasi-parfaite. De tels dispositifs sont aujourd'hui appelés « **caméra obscura** » (Figure 1.7-B).

La collimation sténopée permet d'atteindre des résolutions spatiales submillimétriques. Une précision spatiale de cet ordre rend possible l'imagerie de structure de taille nettement inférieure à celle rencontrée dans le corps humain. Toutefois, le gain potentiel en résolution spatiale est obtenu au détriment de la sensibilité (voir p.33 pour plus de détails) liée à l'unique ouverture permettant le passage des photons gammas vers le détecteur (contrairement au cas d'une collimation parallèle typique constituée de plusieurs milliers d'ouvertures) (Israel-Jost et al., 2003). Il est à noter que la collimation multi-sténopée (en anglais « **Multi Pinhole** ») permet



B



FIGURE 1.7 – Schéma descriptif de la *caméra obscura* (Beekman and Van Der Have, 2007) (B) et d'une *gamma caméra* équipée d'une collimation sténopée (A).

une augmentation notable de la sensibilité comme nous le verrons dans la suite de ce chapitre.

Tant la résolution spatiale que la sensibilité gagnent à une minimisation de la distance entre l'objet d'intérêt et le collimateur. Il devient ainsi vital dans le cas de l'imagerie du petit animal de minimiser le rayon de rotation de la caméra autour de celui-ci pour gagner à la fois en résolution spatiale et en sensibilité.

#### 1.2.4.2 Principe de détection

LA détection des photons gammas par une GC est réalisée par l'intermédiaire d'un détecteur à scintillation, qui comprend un cristal scintillant inorganique (*pixélisé ou monolithique*), un réseau de tubes photomultiplicateurs (*en anglais « Photo Multiplier Tubes (PMT) »*), une électronique associée ainsi qu'un traitement informatique (Figure 1.6). De manière générale, le détecteur est une chaîne de proportionnalité où l'énergie déposée par le photon gamma incident doit être proportionnelle :

- Au nombre de photons scintillants émis par le cristal,
- Au nombre de photoélectrons générés par chaque photon scintillant,
- A la charge mesurée par le système d'acquisition.

## 1.2.4.3 Les cristaux scintillants

Le rôle primordial des cristaux scintillants est d'absorber les photons gammas issus du sujet, puis de convertir proportionnellement l'énergie déposée en un nombre de photons optiques (Derenzo et al., 1999).

Le matériau scintillant doit disposer des prérequis suivants (Moses and Shah, 2005) :

- Un rendement de scintillation élevé.
- Un pouvoir d'absorption élevé, soit une forte densité ( $> 3,5 \text{ g/cm}^3$ ) ainsi qu'un numéro atomique effectif élevé ( $> 20$ ).
- Un faible coût lié à une facilité de production de cristaux de taille adéquate.
- Une émission scintillante dont la longueur d'onde est bien adaptée aux PMT (300-500 nm).
- Un temps de décroissance court ( $< 1 \mu\text{s}$ ).

Depuis maintenant une cinquantaine d'années, la majorité des GC disponibles utilisent le cristal  $\text{NaI(Tl)}$  de par ses bonnes propriétés physiques (*absorption, linéarité en énergie*) et de sa relative facilité de production entraînant un coût d'achat moindre (Moses and Shah, 2005). Cependant, son caractère hygroscopique (*sensible à l'humidité*) nécessite une stricte étanchéité du contenant vis-à-vis de son environnement.

Scintillateur inorganique	$\text{NaI(Tl)}$	$\text{YAlO}_3(\text{Ce})$	$\text{LaBr}_3(\text{Ce})$	$\text{LaCl}_3(\text{Ce})$	$\text{CsI(Tl)}$
Densité ( $\text{g/cm}^3$ )	3,67	5,55	5,3	3,9	4,51
Numéro atomique effectif	51	31	47	50	54
Indice de réfraction	1,85	1,95	1,9	1,9	1,79
Hygroscopique	oui	non	oui	oui	oui
Rendement de scintillation ( $\times 10^3 \text{ ph/MeV}$ ) et relatif (%) au $\text{NaI(Tl)}$	38 100%	18 45%	60 158%	50 131%	51,3 135%
Longueur d'onde d'émission (nm)	415	378	370	350	530
Résolution en énergie (à 140 keV)	9	20	6	8	14
Longueur d'atténuation (mm à 140 keV)	4,9	6,3	3,6	4,5	3,2
Fraction photoélectrique (%) à 140 keV	84	50	79	80	86
Temps de scintillation (ns)	230	40	25	20	1000
Prix ( $\sim \$/\text{cm}^3$ )	6	100	500	500	4

TABLE 1.3 – Caractéristiques des principaux scintillateurs utilisés en TEMP (Mashlan et al., 2002; Wernick and Aarsvold, 2004; Moses and Shah, 2005; Grupen and Buvat, 2012; Peyré, 2015). Le prix indiqué est un ordre de grandeur, dépendant fortement du volume total, des quantités et de la forme des cristaux (société Hilger Crystals, [site web](http://www.hilger-crystals.co.uk/): [www.hilger-crystals.co.uk/](http://www.hilger-crystals.co.uk/)).

Dans le cas d'un cristal scintillant, chacune des étapes de conversion (*génération de photons optiques, conversion des photons optiques en photoélectrons, multiplication des photoélectrons*) est entachée d'une fluctuation statistique. Ces dernières entraînent une incertitude notable sur la valeur réelle du dépôt d'énergie à estimer. La détection réalisée par la technologie des Semi Conducteurs (SeC) représente à l'heure actuelle une alternative pertinente au détecteur typique utilisant les cristaux scintillants. L'avantage des SeC réside dans leur nature physique principalement, permettant de convertir directement l'énergie déposée par le photon incident en un signal électrique.



La résolution en énergie s'en trouve améliorée (*typiquement 5% à 140 keV* (Russo and Del Guerra, 2014)). Les gains obtenus en terme de compacité sont également importants. L'amélioration de la résolution en énergie entraîne une meilleure discrimination sur le critère de l'énergie, fortement utile dans le cas de l'imagerie multi-isotopique (Del Guerra and Belcari, 2007). De par leurs avantages en termes de densité et de mobilité électronique, les principaux **SeC** équipant les systèmes **TEMP** précliniques en 2016, sont le **CdTe** (*cadmium telluride*) et le **CdZnTe** (*cadmium zinc tellurium (CZT)*) (Gordon et al., 1995; Schlesinger et al., 2001; Scheiber and Giakos, 2001).

Suite aux interactions se produisant dans le cristal, le signal lumineux produit, constitué de photons scintillants, se propage jusqu'aux **PMT**. Ces derniers forment la seconde étape incontournable de la chaîne de détection d'une **GC**. Un guide optique d'indice de réfraction proche de celui des cristaux ( $n \sim 1,5$ ), de façon à optimiser le transport de lumière, est interposé entre ceux-ci et le **PMT** concerné. Généralement, des matériaux, possédant une bonne transmission des photons optiques, sont utilisés, tels que le quartz ou la silice ( $\sim 92\%$  à  $400\text{ nm}$  (société *Hamamatsu*)). Le guide de lumière nécessite d'être particulièrement bien adaptée en dimension et en structure à l'interface d'entrée des **PMT**.

Ce guide est également susceptible de permettre,

- une amélioration de la collection (*efficacité*) de la lumière sur les **PMT**, en comblant les espaces morts entre chacun des **PMT**.
- la résolution de certains problèmes d'encombrements, en offrant la possibilité d'éloigner les **PMT** du cristal scintillant.
- une augmentation du nombre de **PMT** recevant une quantité de signal lumineux potentiellement utilisable.

#### 1.2.4.4 Les tubes photomultiplicateurs

LES tubes photomultiplicateurs ont été le système équipant historiquement les premières **GC**. Le principe général des **PMT** est de transformer proportionnellement une quantité de photons scintillants en un signal électrique exploitable. Le tube photomultiplicateur se décompose en plusieurs éléments :

- Une photocathode, composée d'une fine couche d'un matériau photosensible bi-alcalin, dont l'objectif principal est de convertir les photons scintillants en photoélectrons. Elle est définie par son efficacité quantique, caractérisant l'efficacité de cette conversion, généralement celle-ci est maximale (*typiquement 25% (Bialkali) jusqu'à 45% (Ultra Bialkali)* (Société *Hamamatsu*<sup>4</sup>)) pour un rayonnement visible de  $350\text{ nm}$ .
- Un étage multiplicateur se décomposant en un processus de focalisation puis d'amplification. L'amplification du signal électronique est obtenue par multiplication des électrons à l'aide d'une cascade d'électrodes (*dynodes*), émissives d'électrons secondaires (*typiquement  $\sim 10\text{ dynodes}$* ) (Powsner and Powsner, 2008).

La collection des différents électrons au niveau de l'anode du **PMT**, entraîne la formation d'un signal électrique dont l'intégrale est directement proportionnelle au nombre de photons scintillants convertis par la photocathode, et ainsi à l'énergie absorbée par le cristal.

Dans le cas de matrice de cristaux, des tubes photomultiplicateurs multi-anodes (**MA-PMT**) sont généralement utilisés (Kyushima et al., 2000). Les **PMT** possèdent un fort taux d'amplification (*typiquement  $10^6 - 10^8$  pour chaque photoélectron crée*) pouvant entraîner une usure prématurée de la photocathode. Une jupe en aluminium est disposée autour du **PMT** permettant un isolement vis-à-vis de la lumière issue du milieu environnant. Une mise sous vide de l'enceinte équipant les **PMT**, réalisée par l'intermédiaire d'un contenant en verre, se révèle indispensable.

Les **PMT** ont l'inconvénient de posséder une dérive du gain ainsi qu'une compacité faible (Wernick and Aarsvold, 2004). Leurs fortes sensibilités aux champs magnétiques entraînent généralement un nécessaire conditionnement dans un contenant antimagnétique.

Différents appareillages peuvent également être utilisés, tels que ; les tubes photomultiplicateurs sensibles à la position (**PS-PMT**) (Kume et al., 1986) permettant une localisation spatiale de la distribution des charges, les photodiodes, les **CCD** (*en anglais « Charge Coupled Device »*), les **CMOS** (*en anglais « Complementary Metal Oxide Semi-conductor*), les **SIPM** (*en anglais « Silicon PhotoMultiplier »*) et les **dsIPM** (*en anglais « fully digital arrays of SIPM »*). Les **PMT** sont les appareillages références depuis de nombreuses années en imagerie **TEMP**.

4. Site Web : <http://www.hamamatsu.com/>

## 1.2.5 Formation de la projection

Les caméras de type Anger, composées de plusieurs PMT et d'un cristal monolithique ou pixélisé, permettent de déterminer la localisation spatiale et la valeur du dépôt d'énergie par un réseau électrique composé de résistances. L'étude des signaux électriques aux bornes du réseau de résistances permet de calculer par pondération barycentrique la localisation du point d'interaction et la valeur du dépôt d'énergie.

L'acquisition planaire d'une distribution d'activité par une gamma caméra (*à une position donnée*) consiste à déterminer puis à regrouper l'ensemble des localisations spatiales de chaque événement détecté, formant ainsi après discrétisation de la surface de détection, **la projection**.

## 1.2.6 Reconstruction tomographique quantitative

Suite à l'accumulation des projections par le système, nous développerons dans cette section, la mise en forme des données et la reconstruction tomographique de la distribution d'un quelconque radiotraceur.

### 1.2.6.1 Principe de la tomographie

UNE acquisition tomographique consiste à acquérir par rotation du système autour de l'objet d'étude des projections bidimensionnelles (2D) de la distribution spatiale tridimensionnelle (3D) du radiotraceur. L'origine du terme « *tomographie* » provient du grec *tomos* et *graphein* signifiant respectivement « *coupe* » et « *écrire* ».

Le développement du contexte mathématique par J. Radon, R. Bracewell et A. Cormack a permis l'avènement de l'imagerie tomographique (Radon, 1917; Cormack, 1963, 1964; Bracewell, 1965). Suite à la mise au point du premier scanner à rayons X dans les années 1970, le prix Nobel de médecine fut conjointement décerné en 1979 à R. Cormack et G. Hounsfield.

Le principe de la reconstruction réside dans l'estimation de la distribution spatiale du radiotraceur considéré, à partir de l'ensemble des projections ( $\mathcal{P}(x, y)$ ), caractérisées par un angle de rotation  $\theta$ . Les projections 2D sont chacune discrétisées spatialement en  $s_k$  éléments. Le vecteur,  $\vec{s}$ , représente l'ensemble des mesures acquises pour chacun des pixels de détection ( $k$ ) du système pour une projection donnée (*un angle de rotation*  $\theta$ ). La collection et le regroupement des projections autour de l'objet d'étude fut nommée *sinogramme* par le scientifique suédois P. Edholm. Le *sinogramme* permet la visualisation de l'ensemble des mesures (*acquises lors d'une prise de vue*) d'une rangée de pixels du détecteur ( $\vec{s}$ ) pour tout les angles de rotation ( $\theta$ ) du système.

Dans ce cas, les données acquises par le dispositif peuvent être caractérisées par un vecteur  $\vec{p}$ , où chacun des éléments  $p_j$  correspond au nombre d'événements détectés par élément de détection  $j$  (couple  $(\theta, s_k)$ ). Nous obtenons en moyenne sur les mesures,

$$\bar{p}_j = E[p_j] = \int F(\vec{x})C(j, \vec{x})\partial\vec{x} \quad (1.12)$$

Avec,

- $\vec{x}$ , le vecteur représentant les coordonnées spatiales dans le domaine image, en 3D il équivaut à  $\vec{x} = (x, y, z)$ .
- $F(\vec{x})$ , la fonction continue caractérisant la distribution spatiale 3D du radiotraceur.
- $C(j, \vec{x})$ , une fonction décrivant la réponse du système de détection correspondant à l'élément  $j$  (*pour une source placée en  $\vec{x}$* ) et pour une certaine distribution des coefficients d'atténuation linéique au travers du sujet.

Dans le but d'estimer la distribution du radiotraceur  $F$ , il convient d'inverser l'équation 1.12 soit en utilisant des méthodes **analytiques** soit des méthodes **itératives**.

La première catégorie est basée sur une représentation continue de l'équation 1.12 prenant la forme de la transformée de Radon (Radon, 1917, 1986).

La formule générale de cette dernière est donnée par,

$$\mathcal{T}_{Ra}(t, \hat{\delta}) = \mathcal{T}_{Ra}(t, \theta, \phi) = \int F(\vec{x})\delta(\vec{x} \cdot \hat{\delta}(\theta, \phi) - t) \partial\vec{x} \quad (1.13)$$

Avec,

- $\hat{\delta}(\theta, \phi)$  : un vecteur appartenant à la sphère unité.

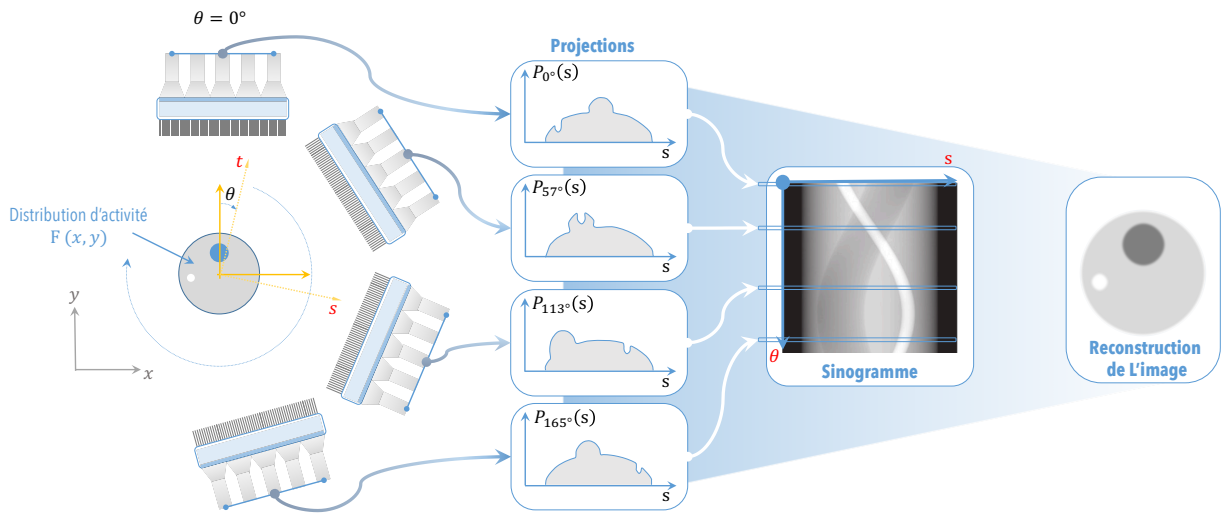


FIGURE 1.8 – Schéma descriptif des étapes caractérisant un processus typique d'acquisition TEMP 2D dans le cas d'une collimation à trous parallèles.

- ⇒  $t$  : la distance entre l'origine et le plan normal au vecteur unitaire  $\hat{\delta}(\theta, \phi)$ .
- ⇒  $\delta(\vec{x} \cdot \hat{\delta}(\theta, \phi) - t)$  : le plan d'intégration à la position  $t$  du détecteur.
- ⇒  $\vec{x}$ , caractérise les coordonnées spatiales dans le domaine image, en 3D il équivaut à  $\vec{x} = (x, y, z)$  et en 2D à  $\vec{x} = (x, y)$ .
- ⇒  $\delta(x)$  : la fonction de Dirac possédant la caractéristique suivante  $\int g(x)\delta(x-b)\partial x = g(b)$  si  $a < b < c$ .
- ⇒  $\theta, \phi$  : les coordonnées sphériques.  $\theta$ , étant l'angle de révolution du détecteur autour de l'objet, et  $\phi$  l'angle de rotation du détecteur autour de son axe propre de rotation.

Dans le cas d'un objet tridimensionnel  $F(x, y, z)$ , la transformée de Radon  $\mathcal{T}_{Ra}$  est définie comme l'ensemble des intégrales le long des plans bidimensionaux interceptant l'objet. En dimension 2,  $\mathcal{T}_{Ra}$  correspond à l'intégrale curviligne de la fonction  $F(x, y)$  sur des lignes interceptant l'objet.

Les méthodes analytiques de reconstruction tomographique vont consister à solutionner la problématique par inversion de la transformée de Radon en considérant la continuité des données. Egalement, aucun effets physiques (*atténuation et diffusion dans le sujet*) ainsi qu'aucun bruit statistique ne doivent entacher les mesures. La méthode analytique typiquement utilisée en imagerie (TDMX, TEMP et TEP) est la rétro-projection des projections filtrées (*en anglais « Filtered Back Projection (FBP) »*) (Wernick and Aarsvold, 2004).

Les méthodes analytiques offrent difficilement la possibilité d'incorporer une modélisation de la réponse du système de détection ou des effets inhérents à l'objet d'intérêt, tels que la diffusion et l'atténuation au travers de celui-ci. De plus, ce type d'approche est mal adapté à la reconstruction associée à des géométries complexes de détection (Wernick and Aarsvold, 2004; Zaidi et al., 2006). Le bruit statistique entachant les données acquises n'est pas modélisé lors de la procédure de reconstruction, conduisant à un contrôle vital de celui-ci au détriment de la précision spatiale de l'image reconstruite. Nous renvoyons le lecteur aux références suivantes pour une description détaillée des différentes approches de reconstruction analytique (Wernick and Aarsvold, 2004; Zaidi et al., 2006).

Les limitations évoquées peuvent être levées par l'utilisation de méthodes itératives, pour lesquelles une modélisation rigoureuse du processus d'acquisition peut être incorporée.

### 1.2.6.2 Reconstruction itérative

LA distribution d'activité (équation 1.12) est une fonction continue spatialement, cependant il est communément admis d'utiliser une formulation discrète, caractérisée par une base  $\mathcal{B}_i(\vec{x})$ . L'élément de base majoritairement utilisé à l'heure actuelle est le « voxel » de structure cubique. Le champ de vue étant décomposé en un ensemble de voxels, nous obtenons,

$$F(\vec{x}) = \sum_i F_i \mathcal{B}_i(\vec{x}) \quad (1.14)$$

Avec,

- ⇒  $\mathcal{B}_i(\vec{x})$  : la  $i^{\text{ème}}$  fonction de base cubique.

- ⇒  $F_i = \int F(\vec{x})\mathcal{B}_i(\vec{x})\partial\vec{x}$  : la décomposition de la distribution d'activité sur la  $i^{\text{ème}}$  fonction de base cubique (« voxel »).  $F_i$  représente l'intégrale de la fonction  $F(\vec{x})$  sur le voxel  $i$ , soit le nombre de photons émis du voxel de base  $i$ .

Différentes bases alternatives existent, telles que la base à éléments gaussiens de symétrie sphérique dont le chevauchement est autorisé (Matej and Lewitt, 1996) ou encore en ondelette (Frese et al., 2002). Nous conseillons la lecture des travaux de H. Barrett (Barrett and Myers, 2013), R. Lewitt (Lewitt and Matej, 2003) et J. Fessler (Fessler, 2002) pour un aperçu détaillé des différentes stratégies.

L'équation 1.12 peut prendre la forme suivante,

$$\bar{p}_j = \int \left( \sum_i F_i \mathcal{B}_i(\vec{x}) \right) C(j, \vec{x}) \partial\vec{x} \quad (1.15)$$

$$= \sum_i F_i \int C(j, \vec{x}) \mathcal{B}_i(\vec{x}) \partial\vec{x} \quad (1.16)$$

$$\bar{p}_j = \sum_i F_i R_{ji} \quad (1.17)$$

Le vecteur  $\bar{p}_j$  représente le nombre moyen d'évènements détectés dans l'élément de détection  $j$  et  $F_i$  est l'activité (nombre de photons émis) depuis le voxel  $i$ .

L'opérateur,  $R_{ji} = \int C(j, \vec{x}) \mathcal{B}_i(\vec{x}) \partial\vec{x}$ , nommé *matrice système*, représente la probabilité qu'un photon émis depuis le voxel  $i$  de l'objet soit détecté dans l'élément de détection  $j$ . Nous considérons que les projections mesurées ( $p_j$ ) diffèrent de leurs valeurs attendues ( $\bar{p}_j$ ) par le seul effet du bruit statistique. La matrice système peut être modélisée rigoureusement par incorporation de l'ensemble des caractéristiques propres à l'acquisition tels que les effets physiques (*atténuation et diffusion*) se produisant dans le sujet, la géométrie de détection et la réponse du système. L'ensemble de ces effets entravent le recouvrement de l'information « véritable ». Nous verrons dans la section suivante, les différentes stratégies permettant une correction précise de l'acquisition.

La problématique de la reconstruction itérative consiste ainsi à estimer l'objet (*distribution d'activité - F*) à partir des données acquises (*projections - p*) et du modèle caractérisant l'acquisition (*matrice système - R*).

Une méthode intuitive consiste à inverser directement la matrice système dans le but d'estimer la distribution d'activité. Cependant, tant la taille importante de cette dernière que la dimension du problème conduisent à rendre l'opération fortement délicate et hasardeuse. En effet, la matrice peut ne pas être inversible et/ou il peut y avoir une infinité de solution (*déterminant nul, matrice non carrée ou nombre limité de projections*) et/ou le problème peut être mal posé si les données acquises sont fortement bruitées (Bruyant, 2002). De plus, de légères fluctuations statistiques dans les données acquises sont susceptibles de grandement modifier le résultat de la reconstruction.

Il convient ainsi de contourner ces problématiques en ayant recours aux méthodes itératives dont l'objectif sera de déterminer la probabilité conditionnelle  $P(F/p)$ <sup>5</sup>. L'estimation de la distribution radioactive « véritable », est réalisée par l'intermédiaire d'itérations successives en comparant les projections acquises avec celles attendues (obtenues à partir de la matrice système). L'image initiale est mise à jour par l'intermédiaire des écarts entre les projections estimées et mesurées. La convergence, vers l'image représentant la meilleure estimation de l'image « véritable », est obtenue au moyen d'approximations successives.

La structure des méthodes itératives se décompose en deux éléments. Le premier, nommé *critère*, représente le principe directeur permettant de définir la meilleure estimation de  $F$ . Le deuxième, appelé *algorithme*, renseigne la technique de calcul mise en oeuvre pour déterminer la solution spécifiée par le *critère*.

Il existe deux types d'approches itératives :

- ⇒ Les **Méthodes Itératives Algébriques (MIA)**, n'incorporant pas de modélisation des fluctuations statistiques entachant les données acquises. Les **MIA** résolvent mathématiquement le système d'équation linéaire induit par la représentation matricielle de la problématique de reconstruction. La méthode **ART** (en anglais « Algebraic Reconstruction Technique ») en est l'exemple le plus illustratif (Gordon et al., 1970; Herman, 1980). Les **MIA** peuvent incorporer des *a priori* comme la positivité des valeurs reconstruites.
- ⇒ Les **Méthodes Itératives Statistiques (MIS)**, pour lesquelles une modélisation du bruit statistique associé aux mesures est considérée. La méthode « **Maximum Likelihood Expectation Maximisation (ML-EM)** en anglais » et sa version accélérée « **Ordered Subsets Expectation Maximisation (OS-EM)** en anglais », incorporant une modélisation statistique poissonnienne des données, en sont les exemples les plus répandus (Bruyant, 2002) (Figure 1.9).

5. La probabilité d'obtenir la distribution d'activité  $F$  sachant que le vecteur projection  $p$  a été mesuré.

L'absence de modélisation du bruit statistique décrivant les données acquises constitue un inconvénient majeur pour les MIA. Malgré le fait que ces méthodes aient été historiquement utilisées dans les premières années de développement de la TEMP, à l'heure d'aujourd'hui l'utilisation des MIS s'est largement démocratisée jusqu'à supplanter largement ces dernières.

Les MIS permettent de décrire la relation statistique existante entre la valeur mesurée ( $p_j$ ) dans l'élément de détection  $j$  et la valeur attendue ( $\bar{p}_j$ ). Généralement, la distribution de Poisson est utilisée, en effet par nature l'émission de photons (*désintégration radioactive*) dans l'objet d'étude ainsi que le processus de détection des photons sont de nature poissonnienne.

La probabilité  $\mathcal{P}(p_j)$  de détecter  $p_j$  photons dans le pixel  $j$  est donnée par :

$$\mathcal{P}(p_j) = \frac{\bar{p}_j^{p_j} \times e^{-\bar{p}_j}}{p_j!} \quad (1.18)$$

Où  $\bar{p}_j$  représente le nombre de photons détectés le plus probable (*valeur attendue ou valeur moyenne*) dans le  $j^{\text{ème}}$  élément de détection. La dispersion des valeurs mesurées, autour de la valeur moyenne  $\bar{p}_j$ , au niveau de l'élément de détection  $j$ , est égale à  $\sqrt{\bar{p}_j}$ .

Nous faisons l'hypothèse, en imagerie TEMP, que les nombres d'évènements détectés dans chacun des pixels de projections  $j$  sont indépendants. Les  $j^{\text{ème}}$  variables aléatoires de Poisson ( $p_j$ ) peuvent ainsi être considérées comme indépendantes. La probabilité d'observer le vecteur de projection  $p$  connaissant la distribution d'activité  $F$  est donnée par :

$$\mathcal{P}(p/F) = \mathcal{L}(F) = \prod_j \frac{\bar{p}_j^{p_j} \times e^{-\bar{p}_j}}{p_j!} \quad (1.19)$$

$$= \prod_j \frac{\left( \sum_i R_{ji} F_i \right)^{p_j} e^{-\sum_i R_{ji} F_i}}{p_j!} \quad (1.20)$$

$\mathcal{L}(F)$  est la fonction de vraisemblance pour un nombre donné d'éléments de détection.

L'enjeu majeur consiste, dès à présent, à spécifier le critère définissant la meilleure estimation de  $F$ . L'approche majoritairement utilisée à l'heure actuelle est la maximisation de la fonction de vraisemblance « en anglais **Maximum Likelihood (ML)** ». Elle fut initialement proposée par R. Fisher en 1921 (Fisher, 1921) puis développée par A. Rockmore et A. Macovski dans les années 1970 (Rockmore and Macovski, 1976). Le critère ML spécifie que l'image reconstruite « optimale »,  $\hat{F}$ , parmi l'ensemble des possibilités, est celle présentant la plus grande similarité statistique avec les données mesurées  $p$  ( $\mathcal{L}(F)$  la plus élevée).

Pour des raisons de simplicité mathématique, il convient de maximiser le logarithme népérien de  $\mathcal{L}(F)$ . L'équation 1.20 devient,

$$\ln(\mathcal{L}(F)) = \sum_j \left( - \sum_i R_{ji} F_i + p_j \ln \left( \sum_i R_{ji} F_i \right) - \ln(p_j!) \right) \quad (1.21)$$

Suite à la définition du critère (ML), le schéma algorithmique nécessite d'être spécifié dans l'optique de résoudre la problématique (*maximisation de  $\mathcal{L}(F)$* ). L'algorithme est basé sur une maximisation de l'espérance du maximum de la fonction de vraisemblance.

L'unique maximum de  $\ln(\mathcal{L}(F))$  est obtenu lorsque la dérivée s'annule, nous obtenons :

$$\frac{\partial \ln(\mathcal{L}(\hat{F}))}{\partial \hat{F}_i} = - \sum_j R_{ji} + \sum_j \frac{p_j}{\sum_k R_{jk} \hat{F}_k} R_{ji} = 0 \quad (1.22)$$

En multipliant chacun des membres par  $\hat{F}_i$ , il vient,

$$\sum_j R_{ji} \hat{F}_i = \hat{F}_i \sum_j \frac{p_j}{\sum_k R_{jk} \hat{F}_k} R_{ji} \quad (1.23)$$

Soit,

$$\hat{F}_i = \frac{\hat{F}_i}{\sum_j R_{ji}} \sum_j \frac{p_j}{\sum_k R_{jk} \hat{F}_k} R_{ji} \quad (1.24)$$

Cette formulation conduit au schéma itératif de l'algorithme ML-EM introduit par K. Lange et R. Carson (Lange and Carson, 1984),

$$\hat{F}_i^{(n+1)} = \frac{\hat{F}_i^{(n)}}{\sum_j R_{ji}} \sum_j R_{ji} \frac{p_j}{\sum_k R_{jk} \hat{F}_k^{(n)}} \quad (1.25)$$

En appliquant l'équation 1.25 à l'ensemble des voxels constituant l'objet, nous obtenons l'estimation par itérations successives de la distribution du radiotracer  $F$ . La mise à jour de l'estimée,  $\hat{F}_i^{(n)}$ , pour chacune des itérations  $n$  permet de converger vers la solution optimale.

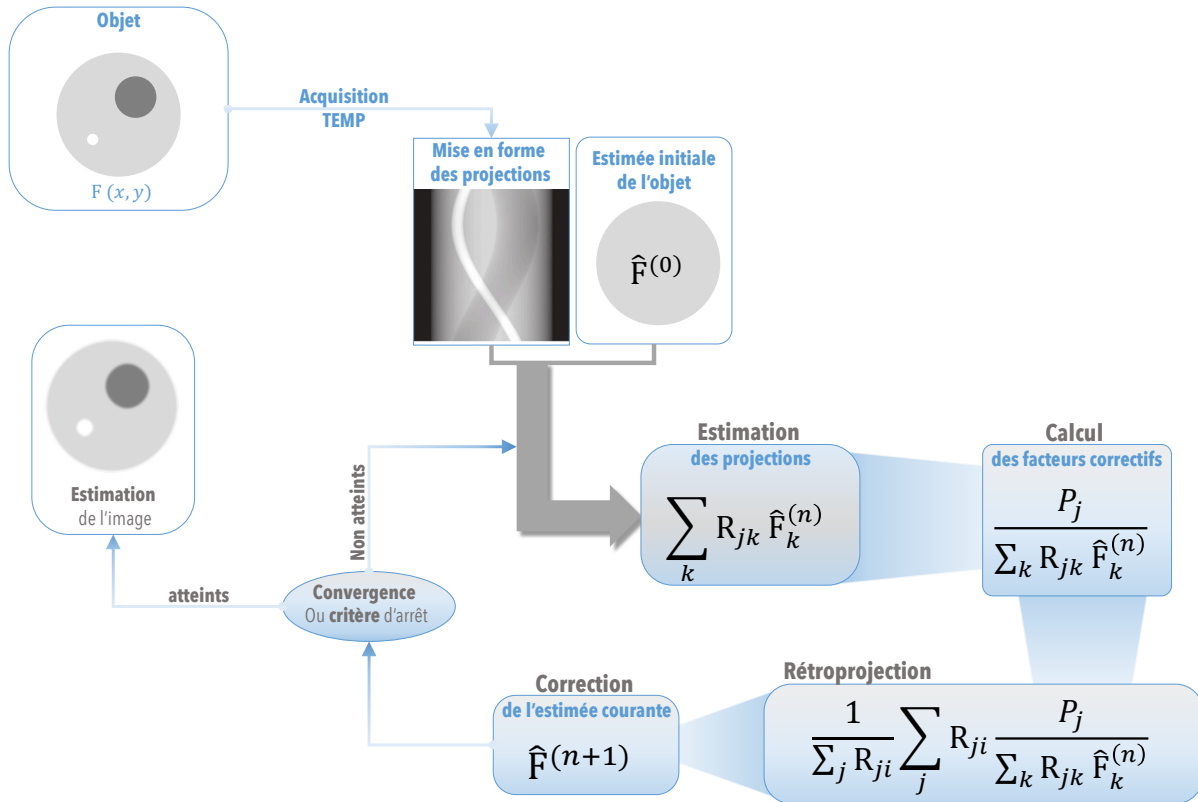


FIGURE 1.9 – Schéma descriptif des étapes caractérisant l'algorithme itératif statistique ML-EM.

Cet algorithme a été dans un premier temps proposé en 1977 comme solution à des problèmes statistiques disposant de données incomplètes (Dempster et al., 1977). La validation de l'approche a par la suite été démontrée dans le cas de la reconstruction TEMP dans les années 1980 par L. Shepp, K. Lange et R. Carson (Shepp and Vardi, 1982; Lange and Carson, 1984; Lange et al., 1987). La Figure 1.9 donne une version schématique des différentes étapes de l'algorithme ML-EM.

L'algorithme ML-EM possède de nombreux avantages tels que :

- Une contrainte de positivité est imposée. La mise à jour étant multiplicative, si l'estimée initiale est positive, les suivantes le seront également.
- Les valeurs nulles pour des éléments de détection donnés à l'initialisation se conservent au fur et à mesure des itérations.
- Il existe une conservation du nombre total d'évènements à chaque itération.

Les inconvénients majeurs de la méthode ML-EM sont une convergence globale lente (50-200 itérations sont typiquement nécessaires), une amplification du bruit entachant l'estimée avec le nombre d'itérations ainsi qu'une certaine instabilité si les données mesurées sont fortement bruitées (Bruyant, 2002). En effet, l'algorithme requiert un projecteur ainsi qu'un rétroprojecteur contrairement au algorithme analytique, le temps de calcul est ainsi généralement plus élevé de deux ordres de grandeurs (Wernick and Aarsvold, 2004).

La convergence de l'algorithme vers la solution ML avec le nombre d'itérations, entraîne une amplification de la variance de l'estimation (bruit dans l'image reconstruite). L'impact de cet effet peut être limité par le recours à des stratégies de régularisation. Cependant, la convergence de l'ensemble des structures de l'objet n'est pas garantie. En pratique, ces méthodes reposent soit sur l'arrêt prématuré avant l'atteinte du critère

ML, soit sur l'utilisation de filtres de lissage *post-reconstruction* ou inclus dans le processus itératif (Bruyant, 2002). Plusieurs approches définissant le critère d'arrêt ont été proposées, nous conseillons la lecture de l'ouvrage (Wernick and Aarsvold, 2004) pour de plus amples détails.

Le défaut majeur de l'algorithme ML-EM lié à sa faible vitesse de convergence a pu être en partie levé grâce aux développements d'algorithmes basés sur un regroupement des projections en sous-ensemble et à l'utilisation de ressources informatiques accélératrices telles que les processeurs graphiques.

Dans l'optique d'améliorer la vitesse de convergence et ainsi le temps de calcul de la méthode ML-EM, l'algorithme OS-EM fut introduit en 1994 par H. Hudson (Hudson and Larkin, 1994). L'approche se base sur l'application de la méthode ML-EM sur les projections ayant été au préalable regroupées en sous ensemble. Cependant, la convergence de l'algorithme OS-EM n'est théoriquement pas démontrée (Hesse et al., 2005). Toutefois, cet algorithme entraîne des résultats proches de ceux obtenus par une approche ML-EM dans de multiples cas de figures (Lalush and Tsui, 2005).

### 1.2.6.3 Sources de dégradation

Les principales sources de dégradation de l'information quantitative peuvent être regroupées en deux catégories :

- ▀ Les facteurs physiques liés à l'objet d'étude tels que *l'atténuation et la diffusion* se produisant dans celui-ci, ou le mouvement associé durant l'acquisition,
- ▀ Les facteurs liés au détecteur tels que les limitations inhérentes au système de détection et à la collimation.

#### 1.2.6.3.1 Facteurs liés au système de détection

La réponse du système peut être décomposée en quatre composantes majeures que sont : la réponse intrinsèque et géométrique du dispositif, la pénétration et la diffusion septale.

La **réponse intrinsèque** du détecteur est la réponse de la GC en l'absence du collimateur à un flux de radiation collimé. Elle dépend de deux facteurs, l'incertitude entachant l'estimation de la position par le système ainsi que les effets de la diffusion dans le cristal. Pour un isotope émettant des photons de faibles énergies, la diffusion dans le cristal est relativement faible, à 70 keV ( $^{201}\text{Tl}$ ) dans un cristal de YAP(Ce) ( $\text{YAlO}_3(\text{Ce})$ ) la probabilité de première interaction<sup>6</sup> est de 5,9; 10,2; 83,9 % par effet Rayleigh, Compton et photoélectrique respectivement. La diffusion représente ainsi 16,1 % des premières interactions. A moyenne et haute énergie, la diffusion devient l'effet de première interaction prédominant dans le cristal. En effet, à 140 keV ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) ces probabilités évoluent pour atteindre 7,8; 42,3; 49,9 % respectivement (50,1%), et dans le cas de  $^{131}\text{I}$  (364 keV) elles atteignent 3,4; 87,8; 8,8 respectivement (91,2%). L'importance de la diffusion, en fonction de l'énergie des photons incidents, engendre un élargissement de la réponse intrinsèque de par l'augmentation du nombre de dépôt de faible énergie en différentes localisations. La réponse intrinsèque est généralement considérée comme spatialement invariante et modélisée par une fonction gaussienne de largeur à mi-hauteur de l'ordre de 2 à 4 mm (*intervalle de valeur typique voir la Figure 1.13 p. 40 à la fin de ce chapitre*) pour les systèmes précliniques actuels. Dans le cas d'un cristal pixélisé, la résolution spatiale intrinsèque est du même ordre de grandeur que la taille d'un pixel de détection.

La **réponse géométrique** à une source d'activité ponctuelle peut être représentée par la distribution spatiale des photons, transmis au travers du collimateur, sur la surface d'entrée du cristal. Elle regroupe l'ensemble des aspects liés à la collimation. La réponse géométrique sera abordée de manière détaillée dans le **second chapitre** dans le cas d'un collimateur sténopé.

La **pénétration septale** est liée à la probabilité pour un photon de traverser le collimateur sans y interagir (*passage par un endroit différent de l'ouverture*). Un flux de photons ne peut être « absorber » en totalité par une quelconque épaisseur de collimateur. La probabilité d'être atténuée pour un photon au travers du collimateur doit généralement être supérieure à 95% dans le cas d'un passage par un endroit différent des trous d'ouvertures (Cherry et al., 2012; Prekeges et al., 2012). La **diffusion septale** quant à elle est liée à la probabilité pour un photon d'interagir dans le collimateur puis d'être détecté. Ces deux processus, fortement dépendant de l'énergie des photons incidents, représente une composante majoritaire pour des isotopes d'énergie moyenne et élevée ( $^{201}\text{Tl}$  [167 keV],  $^{111}\text{In}$  [245 keV],  $^{123}\text{I}$  [159 keV] ou  $^{131}\text{I}$  [364 keV] (Larsson et al., 2006; Staelens et al., 2007). Dans le cas d'une imagerie à  $^{131}\text{I}$ , E. Rault souligne après avoir déterminé l'origine des photons détectés dans une fenêtre en énergie à 20% centrée autour de 364 keV qu'environ 40% des photons détectés le sont après pénétration septale dans le cas d'un collimateur à trous parallèles (Rault

6. Voir la base de données XCOM (NIST), [site web](http://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/) : <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/>

et al., 2007). La diffusion et la pénétration septales peuvent également être grandement limités par l'utilisation d'une géométrie sténopée de type « *Keel Edge en anglais* » particulièrement adaptée à la gamme d'énergie 120-380 keV (Zaidi, 2014). Le système TEMP disponible dans notre institut en est par ailleurs équipé comme nous le verrons à la fin de ce chapitre.

La conséquence principale de l'ensemble de ces phénomènes, évoqués ci dessus, est une dégradation significative de la résolution spatiale en fonction de la distance source-détecteur dans le cas d'une collimation sténopée (Paix, 1967; Jaszczak et al., 1994; Smith and Jaszczak, 1997, 1998; Metzler et al., 2001; Deloar et al., 2003). Egalement, une non prise en compte de la réponse du système lors de la reconstruction conduit généralement à de nombreux artefacts sur l'image reconstruite. La résolution spatiale limitée des systèmes TEMP est responsable de l'effet de volume partiel (Soret et al., 2007). Cette source de dégradation entraîne une sous-estimation de l'activité présente dans les structures dont la taille n'excède pas deux à trois fois la résolution spatiale du système (Kessler et al., 1984; Soret et al., 2007). Il existe de nombreuses méthodes de correction, décrites de manière détaillée dans les articles suivants (Soret et al., 2007; Erlandsson et al., 2012).

La réponse globale du système est difficilement modélisable de manière analytique, une modélisation rigoureuse se révèle généralement nécessaire. Dans le but de parfaire son estimation, il est possible d'utiliser des méthodes basées sur une algorithmie de Siddon (Siddon, 1985) ou des techniques plus sophistiquées tels que les Simulation Monte Carlo (SMC) (De Vries et al., 1990; Wilderman et al., 1999; Wang et al., 1999; Du et al., 2002; Wang et al., 2002). Toutefois, il a été montré que la modélisation de l'atténuation des photons au travers du collimateur représentait la contribution majoritaire à la réponse du système pour de nombreux isotopes tels que le  $^{201}\text{Tl}$ , le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ou l' $^{123}\text{I}$  (Deloar et al., 2003).

### 1.2.6.3.2 Facteurs liés aux phénomènes physiques se produisant dans le sujet étudié

LES phénomènes physiques correspondant aux interactions des photons dans le sujet (*atténuation et diffusion*) altèrent la précision des approches quantitatives en TEMP. L'atténuation engendre une diminution notable de la proportion de photons détectés amplifiant par delà le bruit entachant tant les données mesurées que les images reconstruites. La conséquence de ce phénomène physique est une sous-estimation graduelle de l'activité dépendamment de la profondeur à laquelle se situe la source d'activité dans l'objet d'intérêt.

L'atténuation linéique ( $T_f$ ) d'un flux de photons monoénergétique, d'énergie  $E$ , issu de la position ( $t'$ ) au travers d'un matériau (*homogène*) quelconque et d'une ligne caractérisée par l'indice  $t$  peut être quantifiée mathématiquement de la manière suivante,

$$T_f = e^{-\int_{t'}^{\infty} \mu(t) dt} \quad (1.26)$$

Avec,

→  $\mu(t)$  : La distribution des coefficients d'atténuation linéique en fonction de la localisation  $t$  et à l'énergie  $E$ .

L'obtention de données reconstruites quantitatives nécessite inévitablement une correction de l'atténuation. En effet, il a été montré que  $\sim 50\%$  ( $^{125}\text{I}$  [ $\sim 30 \text{ keV}$ ]) et  $\sim 25\%$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) des photons susceptibles d'être détectés, sont atténués dans un objet homogène de la taille d'un rat constitué de tissus mous (Hwang et al., 2008; Zaidi, 2014). Dans le cas d'un objet préclinique typique, une non prise en compte de l'atténuation lors de la reconstruction, peut entraîner une sous-estimation d'activité de l'ordre de 40-50 % dans le cas de  $^{125}\text{I}$  et jusqu'à 20-25 % dans le cas du  $^{201}\text{Tl}$ , du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , et de l' $^{111}\text{In}$  (Wu et al., 2013; Zaidi, 2014).

La seconde source de dégradation liée au sujet, est l'inclusion au niveau des projections de photons ayant au préalable diffusés une ou plusieurs fois dans l'individu. Les photons diffusants de manière cohérente (*sans perte d'énergie*), ne peuvent être discernés des photons n'ayant subi aucune interaction dans le sujet sur le critère de l'énergie (*fenêtrage en énergie*). Cependant, en considérant une imagerie au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (140 keV), la diffusion cohérente n'est pas le phénomène prédominant. La diffusion incohérente (*Compton*), représente la principale interaction au niveau du sujet dans la gamme d'énergie de la TEMP. De par la perte d'énergie lui étant associée, il est possible d'éliminer une partie de ces photons par un fenêtrage en énergie adéquat. Cependant, leurs contributions ne peuvent être éliminées en totalité, la résolution en énergie des dispositifs étant limitée (*typiquement 10-15 % sur les systèmes actuels, voir la Figure 1.13 p.40*).

Généralement, dans le cas d'une imagerie clinique typique au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , le rapport du nombre de photons diffusés sur le nombre de photons primaires (*n'ayant pas interagis*) est de 34 % avec un collimateur à trous parallèles (Wernick and Aarsvold, 2004; Franc et al., 2008; Hutton et al., 2011). Dans le cas de l'imagerie  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  préclinique, la diffusion dans le sujet représente de 20 à 25% des photons pouvant être détectés en considérant un objet de la taille d'un rat (Hwang and Hasegawa, 2005; Hwang et al., 2008). Cependant,



le chiffre de  $\sim 10\%$  est communément admis à l'heure actuelle dans le cas d'un sujet préclinique typique (Hwang and Hasegawa, 2005; Franc et al., 2008; Hwang et al., 2008; Hutton et al., 2011). D. McElroy a montré en 2002, que la fraction de diffusés mesurée dans les projections en considérant un objet d'étude de 38 mm de diamètre et un point source de 2 mm de diamètre ( $^{99m}\text{Tc}$ ), était égale à 14,8 % (Fenêtre en Energie de 15%), à 16,3 % (25%), à 19 % (30%) et pouvait représenter jusqu'à 20 % (35%) dans le cas d'une collimation sténopée simple de 1 mm de diamètre (McElroy et al., 2001, 2002).

L'incorporation de photons diffusés dans les données mesurées conduit à une information erronée quant à la localisation de leurs lieux d'émissions. Sans correction de la diffusion (*prise en compte lors de la reconstruction ou élimination*), l'effet peut conduire à une correction excessive de l'atténuation entraînant ainsi une surestimation d'événements détectés dans certains pixels de détection. La diffusion entraîne en pratique un flou spatial sur les images reconstruites, ayant pour origine une perte d'information sur la localisation véritable de l'émission. Egalement, la diffusion conduit à une dégradation, (*plus ou moins importante en fonction de l'hétérogénéité du sujet*) de la résolution spatiale, du contraste ainsi que de la précision quantitative sur les valeurs d'activité estimées. A. Yu a montré récemment en condition préclinique, une dégradation notable, de l'ordre de 10%<sup>7</sup> pour un **Pinhole simple** et de 8,5% pour un **Pinhole multiple**, de la résolution spatiale sur l'image reconstruite sans prise en compte de la diffusion lors de la reconstruction (Yu et al., 2015).

Depuis de nombreuses années maintenant, de multiples efforts ont été mis en œuvre dans le but d'améliorer la précision quantitative en TEMP préclinique. Ainsi, A. Hwang (Hwang et al., 2006) et C. Vanhove (Vanhove et al., 2009) ont démontré que la modélisation des effets physiques dans un algorithme itératif, à partir de cartes d'atténuation dérivées de données TDMX, permet d'éliminer de nombreux artefacts ainsi que de réduire les erreurs quantitatives (Chang, 1978; Ogawa et al., 1991). Les travaux de H. Deloar permettent de conclure, dans le cas d'une imagerie préclinique au  $^{99m}\text{Tc}$ , que la diffusion dans le collimateur peut être négligée. Toutefois, l'atténuation au travers du collimateur et les effets physiques se produisant dans l'objet doivent être pris en compte lors de la reconstruction (Deloar et al., 2003).

#### 1.2.6.4 Corrections des effets dégradants la qualité globale de l'image reconstruite

Après avoir mentionné la nature ainsi que l'impact des sources majeures de dégradation de l'imagerie TEMP, nous verrons dans cette sous partie les différentes stratégies de correction. Cependant, nous nous cantonnerons aux principales méthodes de correction de ces effets, adaptées à une reconstruction d'image itérative de par leurs avantages permettant le développement d'une approche quantitative efficace. Une liste détaillée des méthodes correctrices peut être trouvée dans les articles états de l'art suivants dans le cas de la diffusion (Buvat et al., 1994; Hutton et al., 2011) et dans les livres suivants (Wernick and Aarsvold, 2004; Zaidi et al., 2006).

##### 1.2.6.4.1 Prise en compte de la réponse du détecteur

LA stratégie communément admise à l'heure actuelle est la modélisation de la réponse du système dans le processus de reconstruction itératif. En effet, les travaux de P. Pretorius et K. Erlandsson ont montré que cette approche engendrait globalement les meilleures restitutions d'activité dans un volume d'intérêt (Pretorius et al., 1998; Erlandsson et al., 2012). De nombreuses publications ont démontré qu'une prise en compte précise des phénomènes liés au détecteur dans une reconstruction itérative permettait non seulement d'améliorer la résolution spatiale et l'information quantitative mais également d'améliorer le rapport signal sur bruit ainsi que la détectabilité de certaines lésions (Floyd et al., 1986; Ficaro et al., 1996; Beekman et al., 1997; Kadrmas et al., 1998; Tsui et al., 1998; Van der Have et al., 2008, 2005).

Dans cette optique, la réponse du détecteur est généralement modélisée dans la matrice système (Tsui et al., 1988; Cot et al., 2005). De par sa nature indépendante du sujet, cette modélisation possède l'avantage indéniable de ne devoir être évaluée qu'une seule fois. En effet, les caractéristiques propres au système de détection se révèlent similaires pour chaque examen. L'évaluation de la matrice caractérisant la réponse du détecteur peut ainsi être réalisée en considérant généralement le sujet comme étant de l'air ou du vide (Floyd et al., 1985, 1986). La modélisation directe de la matrice système ou par inclusion dans le projecteur/rétroprojecteur peut être réalisée suivant différentes stratégies telles que les SMC (Floyd et al., 1985, 1986), analytiquement (Tsui et al., 1988; Zeng et al., 1991; Laurette et al., 2000; Gieles et al., 2002; Metzler et al., 2002; Beque et al., 2003; Accorsi and Metzler, 2004; Metzler et al., 2005) ou en extrapolant des données mesurées (Furenlid et al., 2004; Hesterman et al., 2007; Feng et al., 2010; Aguiar et al., 2014).

L'approche basée sur une évaluation de la matrice système consistant à mesurer la réponse réelle du système à plusieurs sources ponctuelles possède de nombreux atouts (Furenlid et al., 2004; Chaix, 2015). Cette méthodologie permet une prise en compte réaliste (*mimant parfaitement l'acquisition*) de l'ensemble

7. Résultats obtenus pour un fenêtrage en énergie classique de 20%.

des effets physiques se produisant dans le détecteur (Van der Have et al., 2008). Cependant, l'amélioration constante de la résolution spatiale des systèmes TEMP « *petit animal* » jusqu'à atteindre à l'heure actuelle des valeurs de l'ordre de 0,25 mm rend cette approche particulièrement délicate. En effet, la mesure de la réponse du détecteur pour chacun des voxels de la matrice système, caractérisée par des millions d'éléments est difficilement praticable. La modélisation de la matrice système par extrapolation de données mesurées est également tant un processus fastidieux que ardu.

Des approches hybrides utilisant les SMC couplées à une modélisation analytique ont également été mises en place (De Jong et al., 2001; Giele et al., 2002; Aguiar et al., 2014). Toutefois, la méthode *référence* pour l'évaluation de la matrice système à l'heure actuelle est celle basée sur les SMC. De nombreux tirages de nombres aléatoires sont ainsi réalisés dans le but de caractériser le transport de photons dans le détecteur. Il est communément admis que les SMC sont le modèle le plus précis de transport de photons et de dépôt de dose<sup>8</sup> dans la matière (Zaidi and Koral, 2004; Wernick and Aarsvold, 2004). Cependant, elles possèdent l'inconvénient majeur d'entraîner un suivi de type particule à particule (*primaire et secondaire*) conduisant à une lenteur d'exécution notable (Zaidi and Koral, 2004; Wernick and Aarsvold, 2004). De plus, il est nécessaire que le modèle simulé reflète le plus précisément possible le système d'acquisition.

#### 1.2.6.4.2 Prise en compte des effets physiques se produisant dans le sujet étudié

LES effets dégradants l'information véritable liés au sujet (*atténuation, diffusion*) sont complexes à prendre en compte de par leurs natures dépendantes à l'objet d'étude. Ainsi, contrairement au cas de la prise en compte de la réponse du détecteur pouvant être calculée une fois pour toute, la modélisation des effets physiques doit être réalisée pour chaque nouvel examen.

L'individu étant par nature constitué de divers matériaux hétérogènes, les méthodes de correction de l'atténuation les plus précises à l'heure actuelle incorporent des *aprioris* anatomiques (*une carte des coefficients d'atténuation linéique*) obtenus après examen TDMX ou IRM préalable (Zaidi et al., 2003; Wernick and Aarsvold, 2004; Patton and Turkington, 2008a). Il a été démontré que la solution la plus précise consiste à incorporer cette correction dans le processus de reconstruction itératif (Chornoboy et al., 1990). La méthode la plus intuitive est basée sur une pondération des valeurs contenues dans la matrice système par les valeurs des coefficients d'atténuation linéique comme nous le verrons plus en détails dans le chapitre 3 (Chornoboy et al., 1990; Michel et al., 1998; Wernick and Aarsvold, 2004).

La première implémentation de ce procédé fut réalisée par G. Gullberg (Gullberg et al., 1985), dans le cadre d'une collimation parallèle typique. Par la suite, la modélisation de l'atténuation dans l'algorithme statistique ML-EM fut entrepris par B. Tsui (Tsui et al., 1988) en y ajoutant la modélisation de la réponse géométrique du collimateur. Cette combinaison de correction a entraîné une amélioration de la quantification et de la résolution spatiale ainsi qu'une réduction drastique du bruit présent dans les images reconstruites (Gilland et al., 1994). Cependant, une correction d'atténuation réalisée seule peut créer certaines confusions au niveau de l'interprétation des images, des faux positifs en imagerie cardiaque ainsi qu'une réduction globale de contraste (Chornoboy et al., 1996; Tsui et al., 1998). En outre, les images reconstruites corrigées du phénomène d'atténuation révèlent et/ou accentuent des artefacts principalement liés à la diffusion (Chornoboy et al., 1996; Tsui et al., 1998). Les deux phénomènes physiques sont en effet intimement liés, la diffusion concourant à l'atténuation linéique d'un faisceau de photons.

Une prise en compte en sus, de la diffusion lors du processus de reconstruction se révèle ainsi vitale. Le transport des photons au travers de la matière est régi par l'équation intégro-différentielle de Boltzmann dans le cas d'une source *monoénergétique* et *isotrope* plongée dans un quelconque milieu (Börger and Natterer, 1999). L'équation de Boltzmann décrit l'évolution des distributions spatiale et angulaire des photons résultant de la génération, de la propagation, de l'atténuation et de la diffusion de ces derniers au sein du milieu. Les différentes différentielles décrivent la génération, la propagation et l'atténuation des photons au travers de la matière. La partie intégrante décrit quant à elle la diffusion des photons par intégration sur la direction et l'énergie. Cette équation est délicate à résoudre analytiquement en raison des intégrales ainsi que de la taille du problème lors de la discrétisation. Le cas n'est donc pas semblable à une prise en compte de l'atténuation seule qui se révèle bien plus aisée à mettre en œuvre (Börger and Natterer, 1999; Zaidi et al., 2006).

Deux approches émanent de ce contexte, les méthodes consistant à éliminer les photons diffusés des projections acquises et les procédés mettant en œuvre une modélisation de la diffusion lors de la reconstruction (Buvat et al., 1994; Zaidi and Koral, 2004; Hutton et al., 2011).

La première catégorie consiste à estimer la proportion de photons diffusés dans les projections par utilisation de différentes fenêtres en énergie autour du photopic (*pic de pleine énergie*). Les techniques de fenê-

8. La dose représente l'énergie déposée par unité de masse par un rayonnement ionisant, dans ce cas des photons (Wernick and Aarsvold, 2004).

trage énergétique se sont démocratisées depuis de nombreuses années maintenant de par leurs simplicités d'utilisation et d'implémentation (Buvat et al., 1994; Hutton et al., 2011). Ainsi, de nombreux logiciels de reconstruction incluent à l'heure actuelle une correction optionnelle de la diffusion, réalisée majoritairement par cette catégorie de méthodes approximatives (Ogawa et al., 1991; Goorden et al., 2013). La méthode de soustraction par triple fenêtrage (*en anglais* « Triple Energy Window (TEW) ») en est le meilleur exemple. Développée par K. Ogawa (Ogawa et al., 1991), elle consiste à estimer le nombre de photons diffusés par l'utilisation de deux fenêtres étroites (*généralement une dizaine de keV* (Ichihara et al., 1993) situées de part et d'autre de la fenêtre principale. Typiquement, la fenêtre principale est sélectionnée à 15% ou 20% autour de l'énergie de l'isotope, les fenêtres basse et haute sont situées entre 100-115 keV et 155-170 keV respectivement dans le cas du  $^{99m}\text{Tc}$  (Ichihara et al., 1993; Goorden et al., 2013). Cette approche est sensible à la position des fenêtres ainsi qu'à l'étalement de celles-ci. De plus, ce dernier point est susceptible d'augmenter l'incertitude sur l'estimation (King et al., 1997). Un compromis est nécessaire entre précision de l'estimation (*largeur des fenêtres*) et erreur sur l'estimation (Wernick and Aarsvold, 2004).

Ces différentes méthodes de correction *approximatives* conduisent à une modification de la structure du bruit contenu dans les projections avant la reconstruction. La conséquence majeure se révèle être une augmentation notable du bruit au niveau des images reconstruites (Frey et al., 1992). Ces procédés sont également fortement sensibles aux non-uniformités dans la réponse du détecteur et dans l'électronique associée (Chornoboy et al., 1996; Vandervoort et al., 2007; Bailey and Willowson, 2013, 2014). Ils peuvent également conduire à des artéfacts sur l'image reconstruite (Liu et al., 2008).

Une prise en compte plus précise de la diffusion se révèle ainsi nécessaire dans de nombreuses situations (Chornoboy et al., 1996; Zaidi and Koral, 2004; Lazaro et al., 2005; Xiao et al., 2006; Bailey and Willowson, 2013). Il y a eu, récemment, un regain d'intérêt pour les approches permettant une restauration de la quantification aussi précise que possible, particulièrement dans les domaines de la radiothérapie, de l'imagerie cardiaque et cérébrale (Vandervoort et al., 2007; Rahmim et al., 2008; Ritt et al., 2011; Bailey and Willowson, 2013, 2014). Ce type de méthodes a également fait l'objet de nombreux travaux dans le domaine de l'imagerie multi-isotopique, (De Jong et al., 2001; Rahmim et al., 2008; Shcherbinin et al., 2009; Karamat and Farncombe, 2011; Du et al., 2014; Karamat and Farncombe, 2015), spécifiquement dans le cas d'isotopes d'énergies proches, comme l'imagerie simultanée au  $^{99m}\text{Tc}/^{111}\text{In}$  (Karamat and Farncombe, 2011, 2015),  $^{99m}\text{Tc}/^{201}\text{Tl}$  (De Jong and Beekman, 2001; Kangasmaa et al., 2012; Du et al., 2014) ou  $^{99m}\text{Tc}/^{123}\text{I}$  (Ouyang et al., 2007) (voir la *Table 1.2 p.11 pour l'énergie des isotopes*).

En **TEMP** cardiaque, une correction précise des phénomènes physiques a le potentiel d'améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic des pathologies d'ischémie cardiaque ou de maladie coronarienne (Vandervoort et al., 2007). Généralement, l'utilisation d'une modélisation rigoureuse de l'ensemble des effets physiques conduit à une diminution des artéfacts, une meilleure capacité à détecter certaines lésions, une amélioration du rapport signal sur bruit, une réduction de sensibilité aux variations anatomiques ainsi qu'une quantification précise de l'image reconstruite (Xiao et al., 2006; Vandervoort et al., 2007; Liu et al., 2008). Également, elles permettent une amélioration de contraste de l'ordre de 10-20 % par rapport aux méthodes éliminatrices (Xiao et al., 2006).

L'approche consistant à incorporer directement une modélisation des photons diffusés dans le processus de reconstruction itératif est à l'heure actuelle la plus précise. L'apport majeur vis-à-vis des méthodes éliminatrices réside essentiellement dans l'aspect statistique lié aux données mesurées. En effet, d'une part il n'y a aucune perte d'information tandis que d'autre part la structure du bruit entachant les données mesurées n'est pas modifiée. La modélisation peut se faire principalement suivant deux axes différents. Le premier consiste à résoudre analytiquement le transport de particules par décomposition de l'équation de Boltzmann en un ensemble d'équations approximatives traitant indépendamment chaque ordre et type (*Compton ou Rayleigh*) de diffusion (Wells et al., 1998; Vandervoort et al., 2005; Hutton et al., 2011). La deuxième possibilité est de modéliser le transport de photons au travers de la matière par **SMC**.

Initialement, proposée par J. Bowsher (Bowsher and Floyd, 1991), la modélisation de la diffusion par **SMC** dans le processus de reconstruction itératif est la méthode référence pour la correction des effets physiques se produisant dans le patient. En effet, les **SMC** sont l'un des outils bien établis ayant été utilisés en reconstruction **TEMP** en raison de leurs capacités à modéliser avec précision le transport de photons (Zaidi and Koral, 2004). En outre, les effets physiques peuvent ainsi être précisément pris en compte, lors de la reconstruction d'image itérative, améliorant ainsi grandement la qualité générale de l'image reconstruite (Lazaro et al., 2005; Xiao et al., 2006; Liu et al., 2008). Cependant, les **SMC** de par leurs inhérentes complexités se révèlent être coûteuses en temps de calcul. Ce dernier point est d'autant plus contraignant que la modélisation des effets physiques doit avoir lieu pour chaque examen (Beekman et al., 1999; De Jong et al., 2001; Zaidi and Koral, 2004; Vandervoort et al., 2007; Bert et al., 2013).

Plusieurs « Techniques de Réduction de Variance (TRV) » ont été appliquées afin d'améliorer l'efficacité globales des SMC dans une optique de réduction du temps de calcul (Chornoboy et al., 1996; De Jong et al., 2001; Xiao et al., 2006). L'une des techniques les plus connues et éprouvées, nommée « en anglais Convolution Based Forced Detection (CFD) », combine un transport stochastique dans la matière à une prise en compte analytique de la réponse du détecteur après interaction dans le sujet (De Jong et al., 2001). La modélisation de la diffusion par SMC dans le processus de reconstruction itératif a été optimisée par l'équipe de F. Beekman (De Jong et al., 2001; Beekman et al., 2002). L'approche est basée sur l'asymétrie du projecteur/réprojecteur ainsi sur l'utilisation de la CFD. Le projecteur modélisant l'atténuation non-uniforme, la réponse du dispositif ainsi que la diffusion, le réprojecteur quant à lui modélisant uniquement l'atténuation et la réponse du détecteur. Cette méthodologie, basée sur une estimation durant la reconstruction de la contribution des photons diffusés, a connu un immense succès de par l'accélération atteinte ( $\sim 4 - 6$  ordres de grandeurs vis-à-vis d'une modélisation standard). Le précalcul et le stockage d'une matrice système de taille proéminente, principalement liée à l'incorporation de la diffusion, sont ainsi évités. L'estimation de la contribution de la diffusion aux projections converge relativement rapidement (2-3 itérations) et n'a, de plus, nullement besoin d'être estimée pour chaque itération (Dewaraja et al., 2006).

Néanmoins, les SMC basées sur une ou plusieurs TRV conduisent généralement à des logiciels spécialisés, une faible modularité, une augmentation notable de la complexité et à une faible portabilité informatique. En outre, les SMC basées ou non sur des TRV exigent des compétences techniques particulières pour la mise en œuvre pratique d'une correction dans un environnement clinique ou préclinique en raison de leurs inhérentes complexités.

Les limitations des SMC ont conduit à l'élaboration de modélisation analytique, possédant un avantage plus que certain dans l'optique d'une modélisation non bruitée de la diffusion au niveau des projections. De nombreuses publications ont fait l'œuvre d'une description détaillée des différentes équations analytiques simplifiées pouvant servir à une modélisation des photons diffusés au travers de la matière (Riauka and Gortel, 1994; Riauka et al., 1996; Wells et al., 1998). Les différentes techniques analytiques ont le désavantage d'être complexes, très gourmandes en temps de calcul de par la nature délicate de l'équation à résoudre (Buvat et al., 1994; Hutton et al., 2011). Contrairement aux méthodes Monte Carlo dont le bruit statistique entrave potentiellement leurs applications, les méthodes analytiques souffrent dans leurs généralités de l'échantillonnage des fonctions devant être intégrées ainsi que des diverses simplifications devant être réalisées pour solutionner le problème. Ces limitations entraînent des inexactitudes et des erreurs de discrétisation limitant d'autant les approches quantitatives (Kadrmas et al., 1998). Développée sur une période de dix ans, la méthode analytique « en anglais Analytic Photon Distribution (APD) » a été testée sur des études cliniques tant en acquisition simple-isotope (Wells et al., 1998; Vandervoort et al., 2005, 2007) que multi-isotopes (Shcherbinin et al., 2009). L'aspect innovant de la méthode est lié à la combinaison de calculs en temps réel et de tables précalculées. Malgré de nombreuses approximations accélérant son efficacité globale, la reconstruction itérative avec une prise en compte de la diffusion dure trois à quatre heures pour une étude clinique myocardique typique la rendant ainsi inappropriée dans l'optique d'une utilisation en environnement routinier (Vandervoort et al., 2005). En outre, une approche plus sophistiquée est nécessaire lorsque d'importantes variations entre les différents tissus constituant le sujet sont présentes dans les données anatomiques (Vandervoort et al., 2005).

#### 1.2.6.4.3 Modélisation matricielle regroupant l'ensemble des phénomènes se produisant durant l'acquisition

DE nos jours, les progrès technologiques en informatique tant en matière de mémoire vive qu'en terme d'espace disque ont remis au goût du jour, la modélisation directe de la matrice système par précalcul et stockage. Initialement proposée par C. Floyd dans les années 1980 (Floyd et al., 1985, 1986), cette approche permet une prise en compte de la diffusion et plus globalement de l'ensemble des effets dégradant l'information quantitative.

Cette méthodologie dispose de plusieurs avantages dont le premier assez intuitif de vouloir rassembler l'ensemble des corrections (*atténuation, diffusion et réponse du détecteur*) dans la matrice système de façon à prendre en compte ces phénomènes tridimensionnelle de manière rigoureuse. En effet, l'atténuation et la diffusion ont des effets inverses sur l'estimation de l'activité. La non-corrrection de l'atténuation entraîne une sous-estimation d'activité dans l'image reconstruite. Une non-prise en compte, en sus, de la diffusion engendre quant à elle une surestimation d'activité dans certaines zones. Les premières approches de compensation des effets physiques se produisant dans le sujet ont consisté à traiter les deux phénomènes indépendamment. Cette tendance peut être considérée comme une séparation d'un problème complexe en deux parties plus simples. Cependant, la diffusion est un phénomène en partie responsable de l'atténuation linéique du flux principal de photons dans la matière, atténuation et diffusion sont donc interdépendants. Ainsi, les méthodes de prise en compte simultanées des deux phénomènes possèdent des avantages in-

déniabiles. La plus ambitieuse de ces méthodes, et communément admise à l'heure actuelle comme étant la plus précise, consiste à évaluer par **SMC** la matrice système avant l'étape de reconstruction en tenant compte de l'ensemble des phénomènes se produisant lors de l'acquisition **TEMP** (Floyd et al., 1985).

Cette méthodologie permet de s'affranchir de plusieurs sources potentiellement non adaptées aux contraintes d'examen quotidiens, telles que :

- L'estimation pour chaque reconstruction des diffusés dans les projections. Cette dernière peut être particulièrement inefficace dans le cas d'étude quantitative où l'objet étudié ne varie pas d'un examen à un autre mais uniquement la carte d'activité.
- L'impact réel de l'utilisation d'un projecteur asymétrique, d'une mise à jour spécifique de l'estimée et d'une dépendance statistique du projecteur dans l'évaluation de la contribution des diffusés. Ces phénomènes sont liés à l'objet étudié (*dépendant de son hétérogénéité*), au système de détection ainsi qu'à la spécificité de l'isotope utilisé. L'optimisation des différents paramètres ainsi que leurs impacts réels devront être quantifiés préalablement à toute reconstruction quantitative. Cette complexité inhérente à l'approche entrave par delà tant l'implémentation que l'utilisation dans des environnements cliniques ou précliniques.

Le passage par une modélisation **3D** matricielle mimant les phénomènes entrant en jeu lors d'une acquisition **TEMP**, permet de s'affranchir des problématiques exposées ci-dessus. La mise en œuvre de toute méthode de reconstruction est plus délicate dans le cas de géométrie complexe, comme dans le cas de la géométrie sténopée (*conique*), contrairement au cas d'une collimation parallèle typique (Zaidi et al., 2006). La nature tridimensionnelle du problème de reconstruction ne peut plus être simplifiée en plusieurs reconstructions **2D** indépendantes (*coupe par coupe*) du volume d'intérêt. En effet, dans ce cas précis, les événements mesurés sur une dimension donnée d'une projection peuvent être issus de différentes coupes du volume d'intérêt.

Cependant, une solution envisageable dans la pratique permettant l'estimation directe de ladite matrice par utilisation des **SMC** en un temps adéquate et ce dans une optique d'examen quotidiens tant en préclinique qu'en clinique n'est à l'heure actuelle pas réalisée. Cette problématique majeure, a été au cœur de ce travail de thèse. Nous verrons dans le **chapitre 3** de ce manuscrit, les différentes stratégies ayant été envisagées, ainsi que la méthode mise en œuvre dans le but de solutionner cette génération matricielle dans une optique d'efficacité (*temps de calcul & précision de la modélisation*).

## 1.2.7 Evaluation d'un système TEMP

Les principales performances d'un système sont définies par la netteté et le détail des images reconstruites, l'efficacité avec laquelle les rayons gammas incidents sont détectés et sa capacité à mesurer l'énergie du rayonnement avec précision. Dans cette section, les principales métriques servant à caractériser un système **TEMP** seront exposées.

### 1.2.7.1 La résolution spatiale

LA résolution spatiale ( $R_S$ ), définie comme le pouvoir de séparation de deux points dans l'espace, est une mesure de netteté et de détail d'une image acquise avec un système quel qu'il soit. Elle est généralement exprimée en *mm* dans le domaine préclinique et *cm* dans le domaine clinique. L'image obtenue est dégradée (*floutée*) de par la contribution liée à la collimation ainsi que par le processus de détection en lui-même comme nous l'avons vu dans la **section 1.2.6.3.1** (p.26) et comme nous le verrons en détail dans le **chapitre 2**.

### 1.2.7.2 La résolution en énergie

LA résolution en énergie ( $R_E$ ) correspond à la capacité du système de détection à distinguer les dépôts d'énergies en fonction de leurs valeurs. Elle est généralement exprimée en %. Elle est principalement liée aux fluctuations statistiques entachant,

- la production des photons scintillants.
- la production de photoélectrons par la photocathode.
- l'amplification du signal électrique par les dynodes d'un tube multiplicateur.

Elle est également liée aux défauts inhérents de l'assemblage du cristal scintillant, et de la qualité de l'optique d'entrée du photomultiplicateur. Le bruit dans l'électronique de mesure contribue également à la dégradation de la résolution en énergie.

### 1.2.7.3 L'efficacité de détection

La sensibilité, ou l'efficacité, d'un système est définie comme le rapport du nombre d'évènements mesurés par le système sur le nombre d'évènements émis par une source d'activité ponctuelle. Elle est généralement exprimée en % ou en coups par seconde (*cps*) détectés par becquerel (*cps/Bq*), et dépend de l'angle solide de détection, de la collimation utilisée, de l'isotope utilisé et du pouvoir d'arrêt des photons gamma par le détecteur.

### 1.2.7.4 L'uniformité

L'uniformité d'un détecteur définit la capacité du système à fournir une réponse homogène dans la cas où l'ensemble de sa surface est soumise à un flux uniforme de rayonnements. Elle est généralement exprimée en %. La non uniformité de la réponse induit des artefacts notables sur les images reconstruites. Nous y reviendrons plus en détails dans le **chapitre 2**.

## 1.3 L'imagerie TEMP du petit animal

La problématique majeure de l'imagerie **TEMP** préclinique en règle générale, est de pouvoir imager le petit animal aussi précisément que possible (*résolution spatiale basse*) avec une efficacité de détection aussi élevée que possible. Les stratégies de recherche et de développement convergent selon deux axes : l'obtention d'une précision spatiale submillimétrique associée à une sensibilité de l'ordre du % (voir la **section 1.1.3 p. 7**).

La majorité des systèmes précliniques actuellement sur le marché est basée sur une collimation sténopée permettant de par son facteur de zoom d'atteindre une résolution submillimétrique ( $< 1 \text{ mm}$ ) additionnée à une efficacité de détection de l'ordre de  $10^{-3} \%$  (*avec une détection en couronne*) (Jaszczak et al., 1994; Weber and Ivanovic, 1995; Beekman and Van Der Have, 2007; De Kemp et al., 2010; Van Audenhaege et al., 2015).

Les prémices de la **TEMP** dédiée à l'imagerie du petit animal sont à situer au début des années 1990. L'une des premières études précliniques concernant la faisabilité et l'intérêt d'une imagerie cardiaque et tumorale (*cérébrale*) a été réalisée par D. Weber en 1994 (Weber et al., 1994). La même année R. Jaszczak utilisa une **GC** industrielle dans le but de mettre en lumière les avantages d'une collimation sténopée ( $0,6 \text{ mm}$  de diamètre) par rapport à une collimation parallèle en imagerie du petit animal. Cet appareillage a permis d'atteindre une résolution spatiale de l'ordre de  $1,5 \text{ mm}$  associée à une efficacité de détection de  $\sim 0,02 \%$  (Jaszczak et al., 1994). De multiples études ont par la suite permis d'optimiser les structures des collimateurs sténopés ou les protocoles d'acquisition (Habraken et al., 2001; MacDonald et al., 2001). De nombreux travaux concernant l'étude de la perfusion myocardique ont par la suite été réalisés au niveau du rat (Vanhove et al., 2005) ou de la souris (Wu et al., 2000, 2003).

La grande majorité des premiers systèmes, en rotation mécanique autour de l'individu, étaient majoritairement équipées de détecteurs conventionnels issus du domaine *clinique* associés à une unique ouverture sténopée. Les performances spatiales obtenues par ce type de système se situaient légèrement au dessus du millimètre. Les premières études, réalisées par D. McElroy et F. Beekman, présentant une résolution spatiale *submillimétrique* sont apparues au début des années 2000 (McElroy et al., 2002; Beekman and Vastenhouw, 2004). Le dispositif du second, particulièrement soigné avec l'ajout d'or au niveau des embouts du collimateur, permet une importante réduction de la pénétration et de la diffusion septale.

Le secteur lié au développement de systèmes **TEMP** a connu une croissance notable ces dernières années au niveau des domaines tant de la recherche que de l'industrie. Le défi principal de l'imagerie **TEMP** petit animal *submillimétrique* réside dans l'efficacité de détection généralement inférieure à  $10^{-1} \%$  de nos jours. A l'heure actuelle, les nombreux systèmes existants disposent soit d'un système de détection rotatif (Jaszczak et al., 1994; Vanhove et al., 2000; Schramm et al., 2003; Metzler et al., 2005; Bekaert, 2006; Nuyts et al., 2009), d'un collimateur en rotation associé à une caméra statique (Kearfott and Hill, 1990), ou encore d'un système totalement stationnaire (Rowe et al., 1993; Furenid et al., 2004; Beekman et al., 2005; Van der Have et al., 2008; Ivashchenko et al., 2015a).

Une caméra statique dispose de certains avantages dont une stabilité mécanique plus élevée par rapport à un système en rotation, généralement une simplicité de production (*liée à la géométrie*), la possibilité d'effectuer des études dynamiques ainsi qu'une facilité dans la manipulation et le positionnement de l'animal à imager (Rowe et al., 1993; Beekman and Vastenhouw, 2004; Beekman et al., 2005; Franc et al., 2008; Khalil et al., 2011). Egalement, une structure statique en couronne disposée autour de l'objet possède un attrait

particulier en terme d'efficacité de détection ( $\sim 1\%$ ) permettant d'atteindre une résolution spatiale de l'ordre de  $1,5\text{ mm}$  avec une technologie de détection conventionnelle (Mok et al., 2009; De Kemp et al., 2010).

L'efficacité de détection d'un système à collimation sténopée peut être grandement améliorée par l'augmentation du nombre de trous d'ouverture comme initialement proposé par N. Schramm en 2003 (Schramm et al., 2003). Le collimateur était constitué de 7-10 ouvertures sténopées (Schramm et al., 2003; Beekman et al., 2005; Mok et al., 2009). Cependant, le recouvrement des projections acquises simultanément par les différentes ouvertures sténopées entraîne la nécessité de réduire le facteur de zoom, un recouvrement minimum étant ainsi atteint. Le gain théorique offert par ce type de collimation en terme d'efficacité s'en retrouve ainsi fortement dégradé (Vunckx et al., 2008a). Egalement, des artefacts sur l'image reconstruite peuvent notablement détériorer la quantification (Meng et al., 2003; Bal et al., 2004; Vunckx et al., 2008b,a). Certaines équipes sont toutefois parvenues à éviter tout recouvrement par l'ajout d'un filtre mécanique en tungstène (Beekman et al., 2005; Van der Have et al., 2009).

Les limitations de la collimation sténopée (*champ de vue et efficacité réduits*), ont conduit au développement de nouvelles géométries de collimation (Zeng and Gagnon, 2004; Walrand et al., 2005; Ma et al., 2007; Van Holen et al., 2008; Boisson et al., 2011; Matsunari et al., 2014). Il est à mentionner qu'une acquisition de type hélicoïdale (*avec translation de l'animal pendant l'acquisition*) permet dans le cadre d'une collimation sténopée de s'affranchir de la taille « relativement » réduite du champ de vue (Metzler et al., 2003, 2010). Dans le but d'améliorer la résolution intrinsèque, des cristaux scintillants pixélisés de petites tailles ont été développés (Madsen, 2007). Des détecteurs SeC de type CZT équipent les nouvelles générations de systèmes de par leurs avantages tant en terme de compacité, d'efficacité intrinsèque que de résolution en énergie ( $5,5\%$  au lieu des  $10\text{-}15\%$  typique (*NaI(Tl) monolithique*)) (Zeniya et al., 2006; Madsen, 2007; De Kemp et al., 2010; Magota et al., 2011; Van Audenhaege et al., 2015).

Nous présentons dans la suite de cette partie différents systèmes reflétant les directions actuelles prises par le marché associé à la TEMP préclinique (Figure 1.10).

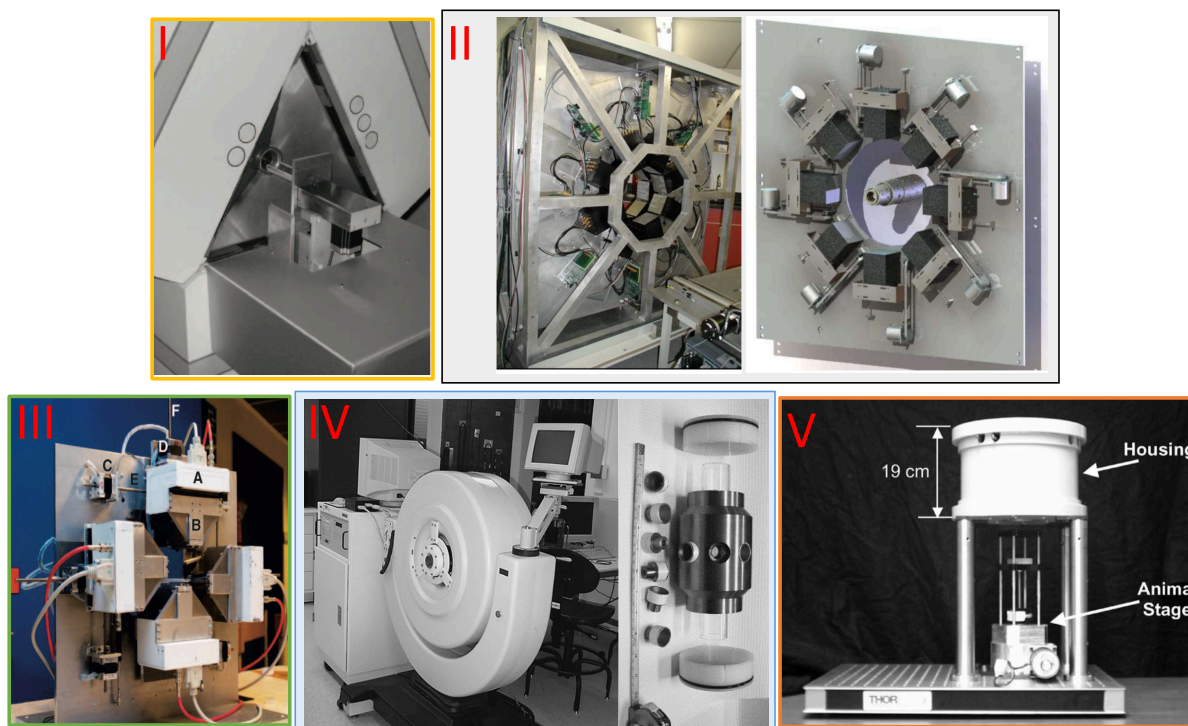


FIGURE 1.10 – Visualisation des différents systèmes TEMP précliniques présentés dans cette section. I : Système U-SPECT-I (Beekman et al., 2005), II : Système FastSPECT II (Furenlid et al., 2008), III : Système LORASPECT (Walrand et al., 2005), IV : Système mouseSPECT (Goertzen et al., 2005), V : Système SemiSPECT (Kim et al., 2006).

Le système U-SPECT-I, basé sur une configuration statique triple détecteur, fut introduit par F. Beekman en 2005 (Beekman et al., 2005) (Figure 1.10-I). Dans cette approche novatrice pour l'époque, aucune rotation ni de l'animal ni du système de détection n'est effectuée permettant ainsi de s'affranchir des problématiques mécaniques liées à une quelconque rotation. L'animal est placé dans un cylindre en tungstène et or faisant office de collimateur percé de 75 ouvertures sténopées disposées en 5 anneaux de 15 pinholes. L'excellente valeur de résolution spatiale ( $\sim 0,5\text{ mm}$ ) du système est malheureusement obtenue au détriment du champ

de vue réduit (Vastenhouw and Beekman, 2007; Van der Have et al., 2009). Un logiciel de reconstruction incluant la prise en compte de la diffusion (*méthode TEW*), de l'atténuation et de la réponse du détecteur dans un algorithme itératif OS-EM (Ivashchenko et al., 2015b,a), équipe actuellement la dernière génération de systèmes précliniques de l'université d'Utrecht (**U-SPECT<sup>+</sup>**). Ce système possède à l'heure d'aujourd'hui les meilleures performances du marché préclinique avec une résolution spatiale de 0,25 ou 0,85 mm associée à une efficacité de détection de 0,04 ou 1,3 % respectivement suivant le collimateur employé.

Le système **FastSPECT II** a été développé par le centre d'imagerie de l'université de l'Arizona (**Figure 1.10-II**). Le système est composé de 16 gamma caméras ( $NaI(Tl)$ ) réparties en couronnes. Une géométrie de détection en couronne et multi-sténopée (16 *pinholes*) permet un échantillonnage suffisant de l'espace pour qu'aucune rotation ni du système de détection ni du support animal ne soit requise, l'acquisition est ainsi dynamique et rapide. Le dispositif conduit à une valeur d'efficacité de détection de l'ordre de 0,03% associé à une résolution spatiale de 2,2 mm (Furenlid et al., 2004; Chaix, 2015). Le dernier système mis au point, **AdaptiSPECT**, partageant bon nombre de caractéristiques propres avec **FastSPECT II**, peut modifier mécaniquement ses paramètres intrinsèques dans le but de s'adapter à différents individus ou types d'examen (Chaix et al., 2012, 2013; Chaix, 2015). L'équipe a perçu récemment des fonds importants dans le cadre du projet **AdaptiSPECT-C** dont le but premier est de translater cette approche en clinique, et plus précisément au niveau de l'imagerie cérébrale.

Le système **SemiSPECT**, également développé par l'université d'Arizona, utilise la technologie des **SeC** (**Figure 1.10-V**). Le système sténopé (0,5 mm de diamètre) et stationnaire est composé de 8 détecteurs CZT en couronne, tandis que le dispositif animal est en rotation. Les métriques quantitatives atteintes sont une résolution en énergie de 10%, une résolution spatiale de 1,4 mm et une efficacité de détection globale de 0,05% (Peterson et al., 2002; Kastis et al., 2004; Kim et al., 2006).

Le système **mouseSPECT** est basé sur la gamma caméra annulaire **CeraSPECT** (**Figure 1.10-IV**). Cet appareillage est composé de 8 collimateurs sténopés de 1 mm de diamètre entourant l'animal. Les projections sont acquises sur la surface cylindrique du détecteur par rotation du système de collimation autour de l'animal. La résolution spatiale atteinte est de 1,7 mm, avec une sensibilité de 0,04% au centre du champ de vue (Goertzen et al., 2005).

Le système **LORASPECT** se démarque par son acquisition de données en linogramme (*échantillonnage directement en position*) (Edholm et al., 1988) (**Figure 1.10-III**). Les 4 détecteurs pixélisés  $CsI(Na)$  constituant le système balayent l'objet avec une orbite rectangulaire (Walrand et al., 2005). Le système est équipé d'une collimation à lames parallèles permettant un agrandissement notable du champ de vue par rapport à une collimation sténopée au détriment de la résolution spatiale (*celle-ci restant tout de même de l'ordre du mm*) (Zeng and Gagnon, 2004; Walrand et al., 2005).

Depuis quelques années, de nombreux systèmes **TEMP** « *petit animal* » sont disponibles à la vente, et plusieurs d'entre eux ont été mis au point directement à partir des systèmes de recherche. Les principaux systèmes « *commerciaux* » et de « *recherche* » formant l'état de l'art en 2016 du marché préclinique sont décrits dans les **Table 1.4** (p.36) et **1.5** (p.38) respectivement. Les **Figures 1.11** (p.37) et **1.12** (p.39) reflètent les performances en terme d'efficacité de détection et de résolution spatiale pour les systèmes « *commerciaux* » et de « *recherche* » respectivement.

La **Figure 1.13** présente la résolution en énergie (%) et la résolution intrinsèque (mm) pour différents systèmes précliniques. Les **Figures 1.14** et **1.15** présentent les meilleures valeurs de performances (*résolution spatiale et efficacité*) pour différents systèmes précliniques.



Système	Références	Caractéristiques	Type de détection	FOV maximal (mm)	Diamètre (mm)	ROR (mm)
<b>U-SPECT II</b> <i>MILabs</i>	(Van der Have et al., 2009)	> 75 pinholes (Au+W) 3 détecteurs stationnaires	NaI(Tl) (Monolitique) + PMT	28 x 140	0,35 & 0,6 & 1,0	22
<b>X-SPECT</b> <i>GE/Gamma Medica</i>	(Deleye et al., 2013)	> 1 Pinhole (W), 4 têtes	CdZnTe (pixelisé)	125 x 125	0,5 & 1,0	25 & 30
	(Yu et al., 2015)	> 4 Pinholes (W), 4 têtes				
<b>Nano-SPECT</b> <i>Bioscan/Medisso</i>	(Deleye et al., 2013)	> PH (d=1,2 mm) (W) 4 têtes Détecteurs en rotation	NaI(Tl) (Monolitique) + PMT	26 x 20	0,6 & 1,0	30
	(Spinks et al., 2014)	> 1 Pinhole (W), 2 têtes > 9 Pinholes (W), 2 têtes Détecteurs en rotation	CsI(Na) (Monolitique) + PMT	25 x 18	1,0	25
<b>eXplore speCZT</b> <i>GE Healthcare</i>	(Matsunari et al., 2014)	> 7 ou 5 Pinholes (W)	CZT (pixelisé)	32 x 50	1,0	32,5
		> 5 ou 8 SC (1,23 mm) Couronne de 10 détecteurs stationnaires Collimateur en rotation				
<b>Inveon</b> <i>Siemens</i>	(Boisson et al., 2013)	> 1, 3, 5 Pinholes (W), 2 têtes	NaI(Tl) (pixelisé) + PMT	110 x 130	0,5 & 1,0	25, 30, 35
	(Magota et al., 2011)	Détecteurs en rotation		60 x 90	1,2 & 1,5 & 1,8	50, 55, 60
<b>U-SPECT I</b> <i>MILabs</i>	(Van der Have et al., 2009)	> 75 pinholes (Au+W)	NaI(Tl) (monolitique) + PMT	n.d.	0,6 & 0,35	22
	(Beekman et al., 2005)	3 détecteurs stationnaires				
<b>U-SPECT+</b> <i>MILabs</i>	(Ivashchenko et al., 2015b)	> 75 pinholes (Au+W)	NaI(Tl) (monolitique) + PMT	n.d.	0,25 & 0,35 & 0,6	24
	(Ivashchenko et al., 2015a)	3 détecteurs stationnaires > 54 pinholes (Au+W) 3 détecteurs stationnaires		n.d.	2,0	n.d.

TABLE 1.4 – Caractéristiques des principaux systèmes précliniques commerciaux (PH : Paralel Hole, SICo : Collimateurs à fentes (« en anglais Slit Collimator (SICo) »), FOV : Champ de Vue, ROR : Rayon de Rotation).

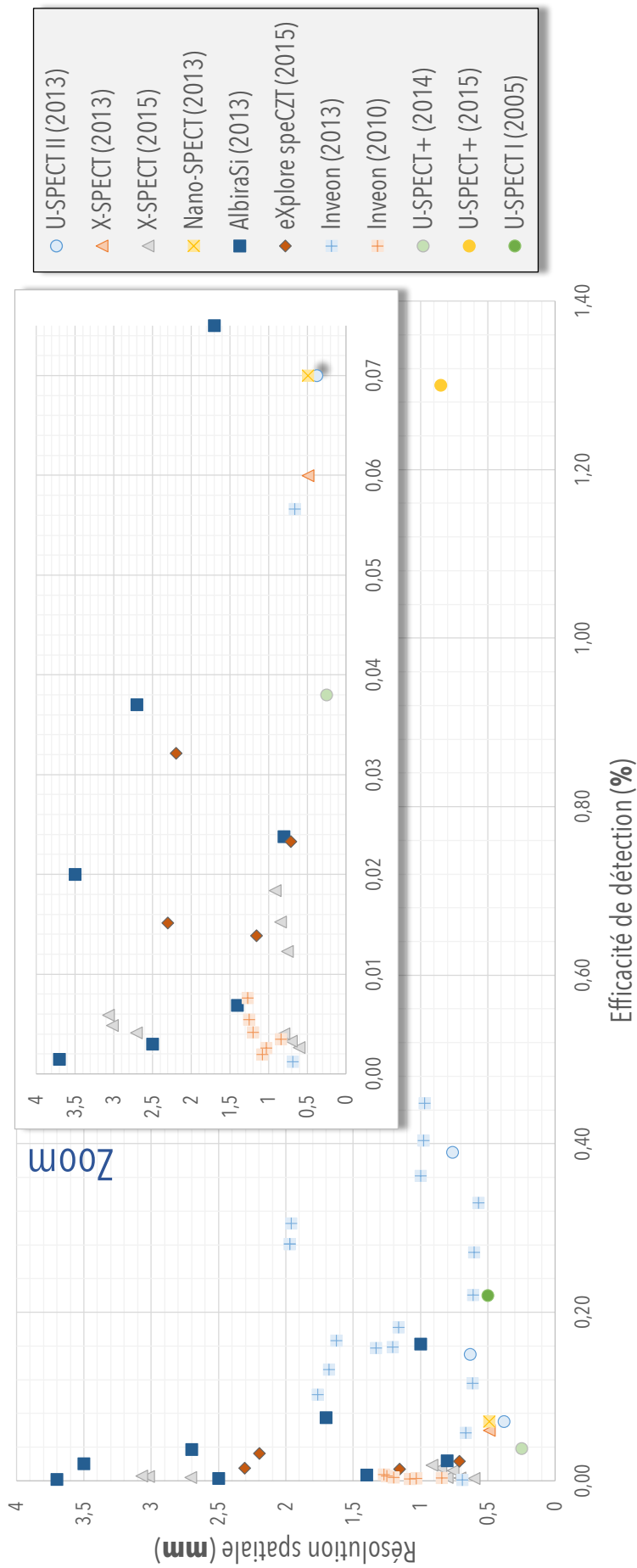


FIGURE 1.11 – Valeurs de résolution spatiale tomographique (mm) en fonction de l'efficacité de détection (%) pour différents systèmes précliniques **commerciaux**.

Système	Références	Caractéristiques	Type de détection	FOV maximal (mm)	Diamètre (mm)	ROR (mm)
<b>HiReSPECT</b>	(Sajedi et al., 2014)	> SiCo (W), 2 têtes Détecteurs en rotation	CsI(Na) (pixelisé) + PMT	100 × 50		19,6
<b>FastSPECT II</b>	(Furenliid et al., 2004)	> 16 Pinholes (Au) Couronne de 16 détecteurs stationnaires	NaI(Tl) (Monolithique) + PMT	15 × 15	1,0	n.d.
<b>LOrA SPECT</b>	(Waltrand et al., 2005)	> SiCo (0,2 mm) (W), 4 têtes Détecteurs en mouvement	CsI(Na)(pixelisé) + PMT	n.d.	n.d.	62
<b>CoALA-SPECT</b>	(Meikle et al., 2002)	> 1 ou 4 pinhole(s) (W), 2 têtes Détecteurs en rotation	NaI(Tl)(pixelisé) + PMT	n.d.	0,5	40
<b>A-SPECT</b>	(McElroy et al., 2002) (McElroy et al., 2001) (Accorsi et al., 2007)	> 1 pinhole (W), 1 tête Détecteurs stationnaires/ Animal en rotation	NaI(Tl)(pixelisé) + PMT	12,5 × 12,5	0,5 & 0,75 1,0 & 2,0	20 25
<b>MediSPECT</b>		> 1 pinhole (W), 1 tête Détecteurs en rotation	CdTe (pixelisé) + CMOS	20 × 20	0,4	16
<b>SemiSPECT</b>	(Peterson et al., 2002) (Kim et al., 2006)	> 8 pinholes (Pb) Couronne de 8 détecteurs stationnaires Animal en rotation	CdZnTe (pixelisé) + Asic	25 × 25	0,5	25
<b>FastSPECT</b>	(Miller et al., 2009) (Liu et al., 2004) (Kastis et al., 1998)	> 24 pinholes (W) en cylindre Couronne de 24 détecteurs stationnaires	CsI(Tl) (monolithique) + CCD	32 × 30	1,0	
<b>mouseSPECT</b>	(Goertzen et al., 2005)	> 8 pinholes (W) Couronne de détecteur stationnaire Collimateur en rotation	NaI(Tl) (monolithique) + PMT	n.d.	1,0	28

TABLE 1.5 – Caractéristiques des principaux systèmes précliniques (PH : Paralel Hole, SiCo : Collimateurs à fentes (« en anglais Slit Collimator (SiCo) »), FOV : Champ de Vue, ROR : Rayon de Rotation).

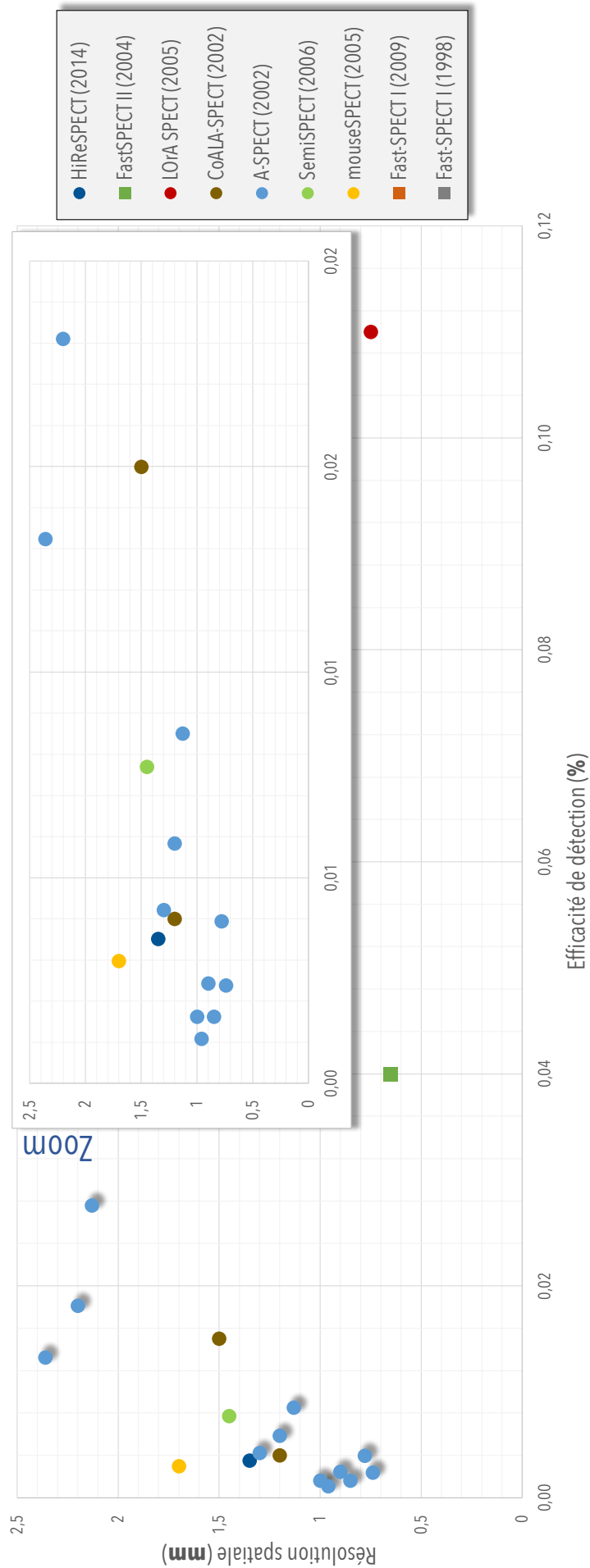


FIGURE 1.12 – Valeurs de résolution spatiale tomographique (mm) en fonction de l'efficacité de détection (%) pour différents systèmes précliniques de recherche.

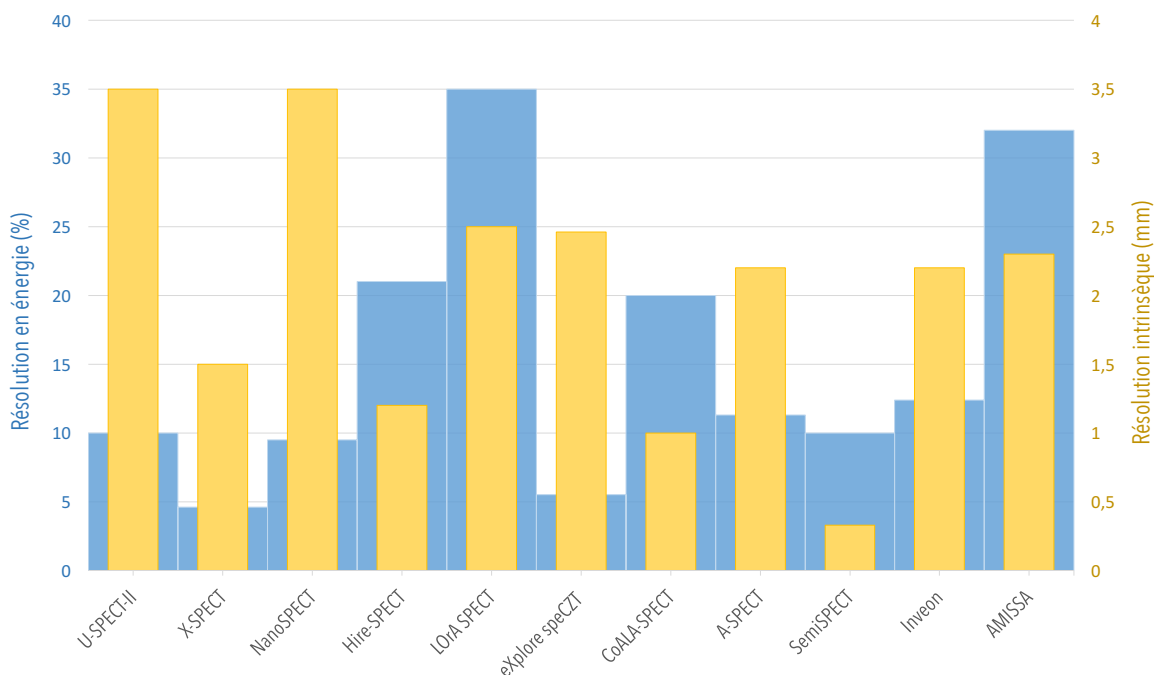


FIGURE 1.13 – Résolution en énergie (%) et résolution spatiale intrinsèque (mm) de différents systèmes TEMP précliniques.

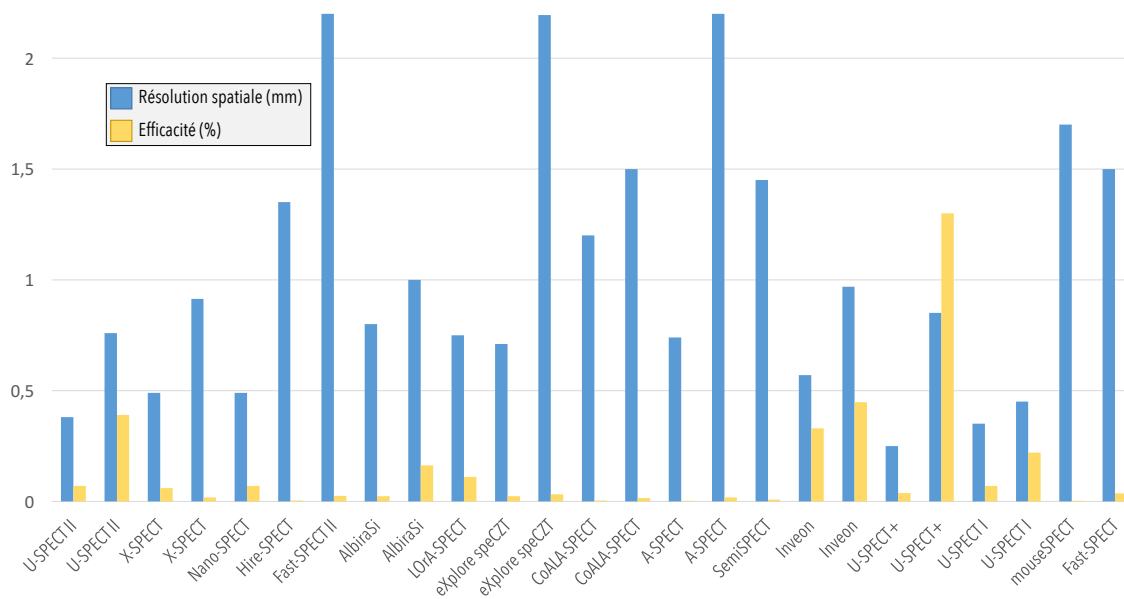


FIGURE 1.14 – Valeurs de performances optimales pour différents systèmes TEMP précliniques.

## 1.4 Appareillages d'imagerie disponibles

L'ÉQUIPE imagerie moléculaire a développé sur les dix dernières années un banc d'imagerie dédié à l'imagerie multimodale du petit animal. Ce dispositif nommé « en anglais **A** Multimodality Imaging System for **S**mall Animal (**AMISSA**) » regroupe plusieurs techniques d'imagerie, un **TDMX**, un **TEMP** et dans le futur un **TEP**. La translation d'une structure (*lit*) dédiée à l'espèce étudiée (*souris, rat ou primate*) permet le passage de l'animal dans les différents champs de vue.

Ces trois instruments d'imagerie sont complémentaires, en effet la **TDMX** permet l'obtention d'informations morphologiques et l'imagerie nucléaire (**TEMP** et **TEP**) permet une localisation fonctionnelle 3D de la distribution *in vivo* du radiotracer. Récemment, deux appareillages commerciaux, un imageur optique<sup>9</sup>

9. PhotonImager RT de la société BiospaceLab, [site web :http://www.biospacelab.com/](http://www.biospacelab.com/)



### 1.4.1.2 Performances

LORS d'une acquisition TDMX, l'importante quantité de données mises en jeu limite la reconstruction 3D en temps réel. Cette problématique a été levée grâce au développement d'une méthode de reconstruction analytique permettant l'obtention de la cartographie des densités tissulaires d'un volume en temps réel et ce avec une résolution spatiale de  $50 \mu\text{m}$  (Brasse et al., 2005). Une acquisition typique 3D de 768 projections est reconstruite analytiquement pendant l'acquisition en une image de  $0,1 \times 0,1 \times 0,1 \text{ mm}$  (Volume de  $5,12 \times 3,84 \times 7,2 \text{ cm}$  discrétisée en  $512 \times 384 \times 720$  voxels) en environ 3 min (Brasse et al., 2005).

## 1.4.2 Le $\mu$ TEMP

### 1.4.2.1 Description

LA conception du TEMP a été réalisée dans le cadre des travaux de thèse de V. Bekaert (Bekaert, 2006). Le système est composé de quatre têtes de détection disposées en couronne dans le but de pallier à la faible efficacité de détection inhérente à la collimation sténopée. La structure en couronne permet une totale prise en compte de l'angle solide pour chaque caméra par la réduction au maximum de l'espace mort entre chacun des modules. La géométrie de détection conduit également à l'obtention d'une résolution spatiale uniforme sur l'ensemble du champ de vue de l'instrument.

Chacune des têtes de détection se décompose en 5 modules indépendants disposés en arc de cercle de  $59,1 \text{ mm}$  de rayon. Chaque module de détection a été obtenu par collage optique d'une matrice pixelisée de YAP(Ce) (Yttrium Aluminium Perovskite  $\text{YAlO}_3$  dopé au cérium) de  $8 \times 8$  cristaux, de  $2,3 \times 2,3 \times 28 \text{ mm}^3$  de dimension, avec un PMT de  $8 \times 8$  anodes (H8804 de la société Hamamatsu) d'une surface utile d'entrée de  $18,4 \times 18,4 \text{ mm}^2$ . Le YAP(Ce) a été choisi de par sa bonne linéarité en énergie, son caractère non hygroscopique, son temps de scintillation court ( $40 \text{ ns}$ ) et son excellente résistance aux radiations (jusqu'à  $10^4 \text{ Gy}^{11}$ ) (voir la Table 1.3 p. 19).

Chacun des éléments de la matrice de cristaux correspond en taille et en position à la segmentation anodique des PMT. Egalement, chacun des cristaux, de volume effectif  $2,2 \times 2,2 \times 28 \text{ mm}^3$ , est hermétiquement séparé par un coffrage en aluminium de  $0,1 \times 0,1 \times 28 \text{ mm}^3$ , conduisant à une taille de pixel de détection de  $2,3 \times 2,3 \times 28 \text{ mm}^3$ . Un système électronique ayant été développé au sein de l'équipe Imagerie Moléculaire est connecté en sortie de chaque PMT (Bard et al., 2005).

La profondeur de  $28 \text{ mm}$  associée à chaque pixel de la matrice de cristaux permet l'atténuation de 98% des photons incidents de  $140 \text{ keV}$  se dirigeant normalement à la surface d'entrée. Les têtes de détection TEMP sont équipées d'une collimation sténopée de type « Keel Edge » de 1 ou  $0,5 \text{ mm}$  de diamètre présentant un bon compromis entre résolution spatiale et sensibilité tout en limitant la pénétration septale. Le collimateur en tungstène de  $59,1 \text{ mm}$  de distance focale est placé à  $28 \text{ mm}$  de l'axe de rotation du système, conduisant à un facteur de zoom de 2,11 ainsi qu'à un champ de vue transverse et axial de  $40 \text{ mm}$  et  $8,8 \text{ mm}$  respectivement.

### 1.4.2.2 Performances

LA résolution en énergie du système, mesurée en utilisant une source ponctuelle de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , est de  $32 \pm 2\%$  à  $140 \text{ keV}$  (El Bitar et al., 2008). L'efficacité de détection intrinsèque du TEMP est de  $84 \text{ cps/MBq}$  à  $140 \text{ keV}$ . La résolution spatiale tomographique a été estimée à  $1,2 \text{ mm}$  dans le cas d'une reconstruction analytique (El Bitar et al., 2008) et à  $1 \text{ mm}$  avec une reconstruction itérative incorporant une modélisation de la matrice système par SMC (El Bitar et al., 2011a). Ces résultats ont été obtenus en 2008 et 2011 avec un profil de collimation sténopée de  $0,5 \text{ mm}$  de diamètre.

## 1.5 Motivations & Enjeux de la thèse

L'OBJECTIF majeur de ce travail de thèse a consisté à modéliser le système TEMP équipant actuellement (pinhole d' $1 \text{ mm}$  de diamètre) le banc d'imagerie AMISSA dans le but de caractériser ses performances tomographiques dans le cas d'une imagerie au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  par utilisation de différentes figures de mérite quantitatives.

11. Seuil de dose à partir duquel une perte « importante » de transmission à la longueur d'onde d'émission maximale est obtenue.

Dans cette optique, la modélisation de la réponse du système fut réalisée en pratique suivant deux axes majeurs que sont : les simulations Monte Carlo et les méthodes analytiques. Ces dernières procurent de nombreux avantages tels qu'une vitesse de génération rapide couplée à une évaluation non bruitée. La mise en place et l'ensemble des aspects liés à cette évaluation de la réponse du système fait l'objet du deuxième **chapitre** de ce manuscrit.

Une prise en compte des effets physiques se produisant dans le sujet d'étude et plus particulièrement de la diffusion est primordiale dans une optique de reconstruction quantitative. Ce dernier point étant d'autant plus accentué par la faible résolution en énergie du système ( $\sim 30\%$ ) ne permettant pas une discrimination rigoureuse des photons sur le critère de l'énergie.

Le **troisième** chapitre fera l'objet de la stratégie mise en œuvre pour une prise en compte efficace de ces phénomènes directement dans la matrice système. Cette dernière, caractérisant l'acquisition **TEMP**, nécessite d'être ré-estimée préalablement à chaque examen. Ce dernier point, rend cette approche actuellement difficilement praticable dans une optique d'examen quotidien.

Le quatrième **chapitre** concernera l'évaluation des performances du système par différentes stratégies de modélisations matricielles permettant de déterminer sa place dans le marché préclinique actuel associée à l'imagerie **TEMP**. L'apport de la stratégie développée par rapport aux méthodes dites « *état de l'art* », sera déterminée par utilisation de différentes figures de mérites quantitatives telles que la résolution spatiale, le rapport signal sur bruit, les coefficients de recouvrement ainsi que le contraste.





« Le succès c'est d'aller d'échec en échec sans perdre son enthousiasme. »

Winston Churchill (1874 - 1965)

# 2

## Modélisation du système $\mu$ TEMP

### RÉSUMÉ :

**L**E deuxième chapitre est dédié à la Modélisation de la Réponse du Détecteur (MRD), et représente l'étape préalable primordiale dans le développement d'une stratégie de modélisation précise de la matrice système.

La MRD a été réalisée en pratique suivant deux axes majeurs que sont les simulations Monte Carlo et les méthodes analytiques. Ces dernières procurent de nombreux avantages tels qu'une vitesse de génération rapide couplée à une évaluation non bruitée.

Une modélisation précise du système TEMP par utilisation de méthodes Monte Carlo, a été validée vis-à-vis de l'expérience par études spectrométriques et de sensibilité. Ces dernières ont conduit à une correspondance à 5% (en moyenne) et 10% près respectivement des spectres en énergie et des valeurs de sensibilité obtenues expérimentalement et par simulation. Cette correspondance vis-à-vis de l'expérience a permis de considérer la modélisation par simulation comme référence dans le manuscrit.

Dans un deuxième temps, une concordance certaine des réponses a été entrevue entre le modèle Analytique, ne prenant en compte que l'atténuation au travers du collimateur, et le modèle Simulé mimant l'ensemble des interactions dans le détecteur excepté dans le module de détection en lui-même. Les stratégies de validation du modèle analytique ont mis en lumière la similarité de l'ordre de 99% existante avec la modélisation par simulation. Cependant, lors de la prise en compte des phénomènes inhérents aux modules de détection, l'erreur relative quant au nombre de coups détectés entre les deux modélisations se révèle être importante (40%). Néanmoins, la structure globale de la réponse reste cohérente, la similarité étant de l'ordre de 99% entre les projections normalisées.

Une prise en compte de la pénétration dans le cristal au niveau de la modélisation analytique par une modélisation précise des probabilités de première interaction permet une diminution notable de l'erreur sur le nombre de coups détectés tout en conservant une structure de projection similaire (15% au lieu de 40%). Une prise en compte des non uniformités inhérentes à l'instrument, a permis de pallier les limitations des modèles développés, liées à leurs caractères « idéaux ».

## Plan du chapitre

---

2.1	Introduction . . . . .	47
2.2	Les simulations Monte Carlo . . . . .	47
2.2.1	Principe général & Historique . . . . .	47
2.2.2	Génération de nombres aléatoires . . . . .	47
2.2.3	Densité de probabilité . . . . .	48
2.2.4	Principe d'échantillonnage . . . . .	48
2.2.5	Application au transport de photons . . . . .	49
2.2.6	Méthodes de réduction de variance . . . . .	50
2.2.7	Logiciels de simulation disponibles en TEMP . . . . .	50
2.3	Modélisation du système par simulation Monte Carlo . . . . .	52
2.3.1	Description physique du système . . . . .	52
2.3.2	Importation du système dans GATE . . . . .	52
2.3.3	Mise en forme des données de simulation . . . . .	54
2.3.4	Validation du modèle simulé . . . . .	55
2.3.5	Caractérisation du modèle développé . . . . .	57
2.4	Modélisation analytique de la réponse du système . . . . .	61
2.4.1	Modélisation de la réponse géométrique . . . . .	61
2.4.2	Prise en compte des interactions dans le cristal . . . . .	62
2.5	Evaluation de la modélisation analytique de la réponse du système . . . . .	64
2.5.1	Stratégies d'évaluation . . . . .	64
2.5.2	Caractérisation et évaluation de la réponse géométrique . . . . .	66
2.5.3	Prise en compte de la pénétration dans le cristal . . . . .	67
2.5.4	Synthèse . . . . .	68
2.6	Limitations des modèles développés . . . . .	71
2.6.1	Origine de la non-uniformité de la réponse du détecteur . . . . .	71
2.6.2	Stratégies de correction . . . . .	71
2.6.3	Prise en compte des facteurs de calibration . . . . .	73
2.7	Bilan . . . . .	75

---

## 2.1 Introduction

LE deuxième chapitre du manuscrit s'articule autour d'une première partie concernant la mise en place et la validation d'un modèle référence basé sur les Simulations Monte Carlo mimant précisément l'acquisition « réelle » du système. Dans un deuxième temps, une modélisation analytique du système sera entrevue reproduisant « fidèlement » la réponse géométrique de l'appareillage. Différentes stratégies de modélisation de la pénétration dans le cristal scintillant ayant été mises en place seront également exposées et leurs impacts quantifiés vis-à-vis de la modélisation référence réalisée par simulation. Nous présenterons dans une dernière partie, les limitations des modèles développés telles que la non uniformité et la non linéarité du système ainsi que les stratégies de correction choisies dans le cadre de cette thèse. Nous synthétiserons enfin les résultats obtenus et conclurons quant aux modélisations utilisables dans une future stratégie de reconstruction tomographique.

## 2.2 Les simulations Monte Carlo

### 2.2.1 Principe général & Historique

LA première utilisation de nombres aléatoires dans le but de résoudre une problématique mathématique, fut celle entreprise en 1777 par G.-L. Leclerc, comte de Buffon. L'idée de ce scientifique français consista à estimer la valeur du nombre  $\pi$  en réalisant de multiple fois une même expérience basée sur la chute d'une aiguille sur un parquet. Les techniques ayant pour objectif d'approcher une valeur numérique par utilisation de procédés probabilistes, sont nommées méthodes Monte Carlo. Ces dernières sont à l'heure actuelle effectuées de manière parfaitement numériques, on parle alors de Simulation Monte Carlo (SMC).

Ces méthodes historiquement dénommées par N. Metropolis et S. Ulam en 1947 tirent leurs origines des jeux de hasard pratiqués à Monte-Carlo près de Monaco (Metropolis and Ulam, 1949). Pour anecdote, l'oncle de S. Ulam grand joueur avait pour habitude d'emprunter de l'argent à ses proches dans le but de jouer aux jeux de hasards. Le véritable essor des méthodes Monte Carlo a été conduit sous l'impulsion de J. von Neumann et S. Ulam dans le cadre du projet Manhattan, à l'origine de la bombe atomique, dans les années 1940. En 1946, J. von Neumann, S. Ulam et N. Metropolis utilisèrent ces techniques dans le but de résoudre le transport de neutron dans différents matériaux à des fins de radioprotection (Ulam et al., 1947; Von Neumann et al., 1947). Leurs travaux démontrèrent qu'une intégrale quelconque pouvait être estimée de manière purement stochastique, par utilisation de multiples tirages de nombres aléatoires.

### 2.2.2 Génération de nombres aléatoires

UN Générateur de Nombres Aléatoires (GNA) est un dispositif capable d'engendrer une séquence de nombres aléatoires indépendants de manière imprévisible. Certains phénomènes physiques tels que la radioactivité sont des phénomènes purement aléatoires. Cependant, l'ensemble des simulations numériques actuelles utilisent des algorithmes mathématiques répétitifs plus ou moins déterministes entachant ainsi la nature purement aléatoire de la production. Ainsi, les nombres aléatoires générés ne sont pas réellement le fruit du hasard mais possèdent en apparence une certaine indépendance couplée à un lien logique minimal. Ils peuvent être qualifiés de « pseudo-aléatoires ». Ces algorithmes de génération de par leurs natures déterministes sont initialisés par une « graine » statistique. Ainsi, si deux simulations utilisent la même graine, leurs résultats seront identiques. Un générateur de nombres aléatoires idéal doit posséder les principales qualités suivantes (Vattulainen et al., 1995) :

- les séquences de nombres aléatoires générées ne doivent en aucun cas être corrélées entre elles (Mascagni and Srinivasan, 2004).
- la période nécessite d'être suffisamment longue : idéalement, les séquences ne devraient pas se répéter dans le temps, cependant dans la pratique on cherchera à obtenir une période la plus longue possible.
- la vitesse de génération de l'algorithme doit être la plus élevée possible de par le nombre de tirages devant être réalisés lors d'une simulation d'acquisition TEMP typique (de l'ordre du milliard).

Il est communément admis à l'heure actuelle que le générateur de nombres aléatoires le plus performant tant en temps de calcul qu'en corrélation est le Mersenne Twister disposant d'une période élevée de  $2^{19937} - 1$  (Matsumoto and Nishimura, 1998). Sa robustesse et sa fiabilité par comparaison avec d'autres générateurs comme le Random de F. James (James, 1990) ont été démontrées par l'utilisation de tests de qualité développés par P. L'Ecuyer (L'Ecuyer and Simard, 2003). Il est à mentionner également que la majorité de

ces générateurs ont été développés pour une production de nombres pseudo-aléatoires suivant une loi uniforme (*équiprobable entre 0 et 1*). Nous verrons ci-dessous que toute simulation de loi de probabilité peut en effet se décomposer en une génération de nombres uniformes.

### 2.2.3 Densité de probabilité

Le principe des **SMC** consiste à générer des données ( $x$ ) aléatoirement suivant une loi de probabilité, représentée par une fonction  $f(x)$ . Cette dernière nommée « **Fonction de Densité de Probabilité (FDP)** », caractérise la probabilité d'occurrence de la variable  $x$ . Une **FDP** est généralement une fonction positive, réelle, intégrable et normalisée sur son intervalle de définition ( $[x_{min}, x_{max}]$ ). La normalisation permet l'utilisation de la fonction de répartition ou fonction cumulée, définie comme l'intégrale de la **FDP** telle que,

$$F(x) = \int_{x_{min}}^x f(x) dx \quad (2.1)$$

En effet,  $F(x)$  a l'avantage d'être comprise entre  $[0, 1]$  dans le cas d'une **FDP** normalisée. Il devient ainsi possible de générer des nombres aléatoires uniformément distribués entre  $[0, 1]$  et de faire correspondre à chacun de ces nombres une valeur liée à la loi de probabilité. La simulation de données suivant une quelconque loi de probabilité peut ainsi être réalisée en utilisant des nombres aléatoires générés suivant une loi uniforme.

### 2.2.4 Principe d'échantillonnage

En guise d'exemple introductif, nous détaillerons ici la génération de données selon une distribution de probabilité exponentielle. Nous supposons que nous avons un échantillon de valeurs, caractérisé par une variable aléatoire  $X$ , qui suit une loi exponentielle de paramètre  $\lambda$ . Également, nous disposons d'un générateur de nombres pseudo-aléatoires uniformes noté,  $u$ .  $X$  est donc caractérisé par une **FDP**,  $f(x)$ , telle que :

$$f(x) = e^{-\lambda x} \quad (2.2)$$

Dans une optique de tirage aléatoire, il est nécessaire de normaliser la **FDP**, dans l'intervalle voulu  $[a, b]$ . Nous calculons ensuite la fonction de répartition liée à cette distribution exponentielle,

$$F(x) = \int_0^x C f(x) dx = (1 - e^{-\lambda x}) \frac{C}{\lambda} \quad (2.3)$$

Avec,

$$\Rightarrow C = \frac{\lambda}{e^{-\lambda a} - e^{-\lambda b}} : \text{la constante de normalisation.}$$

La fonction  $F(x)$  caractérise la loi de probabilité liée aux données. Il est ainsi nécessaire de l'inverser dans le but de retrouver les valeurs  $x$  connaissant  $F(x)$ , ainsi,

$$x = -\ln\left(-\frac{F(x)\lambda}{C} + 1\right) \frac{1}{\lambda} \quad (2.4)$$

Sachant que  $F(x) \in [0, 1]$ , il nous est possible de poser  $F(x) = u$ ,

$$x = F^{-1}(u) = -\frac{\ln\left(-\frac{u\lambda}{C} + 1\right)}{\lambda} \quad (2.5)$$

Ainsi, il suffit de générer uniformément des nombres entre 0 et 1 dans le but de simuler des données  $x$  suivant une loi exponentielle de paramètres  $\lambda$  dans un intervalle  $[a, b]$ .

L'exemple ci-dessus illustre la *méthode d'inversion directe*, consistant à calculer l'inverse de la fonction de répartition. Cette technique est généralement la méthode la plus efficace pour simuler des données suivant une loi quelconque, cependant il n'est pas toujours possible en pratique de réaliser cette inversion directement.

Dans ce dernier cas, plusieurs méthodes ont été développées telles que la *méthode du rejet* ou la *méthode mixte*. La *méthode du rejet*, introduite par J. von Neumann dans les années 1950 consiste, généralement à normaliser la **FDP** sur sa valeur maximale afin de limiter l'intervalle des valeurs possibles entre  $[0, 1]$  dans le but de faciliter le tirage uniforme. On génère par la suite un couple de nombres aléatoires  $(u_x, u_y)$ . L'intervalle de valeurs selon l'axe  $x$  n'étant généralement pas compris entre  $[0, 1]$ , il est nécessaire de réaliser

un tirage uniforme sur la plage  $x \in [a, b]$ . Pour ce faire, la valeur  $x$  est produite par la formule suivante,  $x = a + (b - a)u_x$ . Si  $u_y \leq f(x)$  alors la valeur  $x$  produite est acceptée, si  $u_y > f(x)$  la valeur est rejetée puis un nouveau tirage de nombres aléatoires  $(u_x, u_y)$  est réalisé.

Cette technique permet donc l'obtention de valeurs  $x$  selon une loi de probabilité quelconque. La génération est cependant moins efficace que dans le cas d'une inversion directe de la fonction de répartition, de par le fait que plusieurs nombres aléatoires doivent être générés pour la production d'une seule valeur  $x$ . La *méthode du rejet* est utilisée dans le cas de la simulation d'un flux de photon au travers de la matière, et plus précisément dans le cas de la détermination de l'énergie du photon diffusé et de l'angle de déflexion lors d'une interaction incohérente. Cependant, la loi de probabilité caractérisant cet effet est décomposée non plus en deux mais en trois sous fonctions. Le tirage de 3 nombres aléatoires couplé à l'utilisation d'une condition de rejet, permet la modélisation stochastique de cet effet dans la matière (GEANT4, 2014).

La méthode mixte quant à elle consiste à décomposer la FDP en deux sous fonctions dont une est directement inversible. La méthode du rejet est ainsi appliquée uniquement à la deuxième fonction contenant la grande partie de la complexité mathématique de la FDP.

## 2.2.5 Application au transport de photons

L'INTÉRÊT des SMC en TEMP réside dans la possibilité de mimer l'ensemble des paramètres entrant en jeux lors d'une acquisition TEMP typique. La précision du transport de photons au travers de la matière par SMC, rendent leurs utilisations en imagerie nucléaire particulièrement attrayantes. Cependant, il est à mentionner que ce transport consiste en un suivi *particule à particule*, pouvant s'avérer particulièrement coûteux en temps de calcul.

Nous détaillerons dans cette partie la modélisation de l'interaction par SMC d'un flux de  $N_0$  photons mono-énergétique au travers d'une distance,  $d$ , de milieu homogène suivant une unique direction. L'atténuation du flux de photon sur la distance  $x$  de matière traversée est régi par la loi analytique suivante :

$$N(x) = N_0 e^{-\mu x} \quad (2.6)$$

Où  $\mu$  représente le coefficient d'atténuation linéique, soit la probabilité d'interaction par unité de longueur et  $N(x)$ , le nombre de photons transmis (*n'ayant pas interagi sur la portion  $x$* ). La probabilité qu'un photon traverse une distance  $x$  de matériau en n'ayant pas interagi est :

$$P_T(x) = \frac{N(x)}{N_0} = e^{-\mu x} \quad (2.7)$$

Nous pouvons maintenant introduire la probabilité d'interaction,  $P_I(x)$ , dans l'intervalle  $(x, x + \partial x)$ . Celle ci est égale à la probabilité qu'un photon traverse la distance  $x$  sans interagir multipliée par la probabilité qu'il interagisse dans l'élément  $\partial x$ , soit :

$$P_I(x) = P_T(x) \mu \partial x = \mu e^{-\mu x} \partial x \quad (2.8)$$

Ici,  $\mu e^{-\mu x}$  représente la FDP caractérisant la distance d'interaction des photons au travers de la matière. Nous pouvons maintenant calculer la fonction de répartition de cette FDP, représentant la probabilité qu'un photon traverse une distance inférieure ou égale à  $x$  ou encore la probabilité qu'un photon interagisse sur la distance  $x$ ,

$$F_I(x) = \int_0^x P_I(x') = \int_0^x \mu e^{-\mu x'} \partial x' = 1 - e^{-\mu x} \quad (2.9)$$

L'inversion directe d'une loi exponentielle étant possible, nous pouvons ainsi par utilisation de tirages aléatoires suivant une loi uniforme ( $U = F_I(x)$ ) déterminer des valeurs distribuées suivant  $\mu e^{-\mu x}$ , soit,

$$x = F_I^{-1}(U) = -\frac{\ln(1 - U)}{\mu} \quad (2.10)$$

Nous pouvons ensuite discerner deux cas de figures suivant la valeur de la distance parcourue avant interaction simulée  $x$  :

- Si  $x > d$ , alors le photon n'a pas interagi dans le matériel, le suivi de la particule s'arrête dans le matériel considéré.
- Si  $x \leq d$ , alors le photon a interagi dans le matériel.

Dans ce deuxième cas, connaissant la localisation spatiale de l'interaction il s'agit maintenant de déterminer le type d'interaction. Nous rappelons dans le cas de la **TEMP** et plus particulièrement pour une énergie de 140 keV, que les interactions possibles sont l'effet **photoélectrique**, **Compton** et **Rayleigh**. Les indices dans la suite **P**, **C**, **R** s'y référeront respectivement.

Les sections efficaces ( $\mu$ ) de chacun des phénomènes physiques doivent être connues à l'énergie du photon et pour le matériel considéré. Le choix du type d'interaction est réalisé par tirage d'un nombre aléatoire suivant une loi uniforme  $u \in [0, 1]$ . En tenant compte des différentes probabilités d'interaction des effets, nous obtenons :

$$P_i = \frac{\mu_i}{\mu_R + \mu_P + \mu_C} \quad (2.11)$$

Avec l'indice  $i$  se référant à l'effet considéré (**P**, **C** ou **R**). Le type d'interaction est ainsi obtenu de la façon suivante,

- Si  $u \leq P_R$ , alors l'interaction sera une diffusion Rayleigh.
- Si  $P_R < u \leq P_R + P_C$ , l'interaction sera une diffusion Compton.
- Si  $u > P_R + P_C$ , l'interaction sera un effet photoélectrique.

Suivant le type d'interaction, les caractéristiques des photons diffusés (*énergie, angle de diffusion, angle azimutal*) et des électrons secondaires seront également générées par tirages aléatoires suivant les lois analytiques régissant leurs transports respectifs au sein de la matière.

## 2.2.6 Méthodes de réduction de variance

LES TRV sont des méthodes pouvant être utilisées dans le but de réduire l'incertitude statistique des résultats sans introduction de biais dans la solution obtenue. En effet, comme nous le verrons plus loin dans ce chapitre, il est commun en **TEMP** préclinique que seul un photon sur  $10^5$  contribue au processus de détection globale. Ainsi, une grande partie des photons sont simulés en pure perte et seront à l'origine d'une certaine « *inefficacité* ».

Les TRV permettent de pallier à ce défaut en associant à chaque photon simulé un certain poids reflétant la probabilité pour celui-ci d'avoir subi une certaine cascade d'interactions. Dans une **SMC** standard, ce poids a toujours une valeur entière (*soit 0 si le photon n'est pas détecté, et 1 s'il l'est*). Or dans une TRV le poids est une valeur flottante dont la valeur est comprise entre 0 et 1. Chacun des photons générés est ainsi susceptibles de contribuer, suivant son poids en probabilité, au processus de détection : l'efficacité des **SMC** peut s'en retrouver améliorée.

Les techniques les plus utilisées sont la détection forcée, la roulette russe et la scission de particules (*en anglais « particles splitting »*) (Zaidi, 1999; Staelens et al., 2006; De Beenhouwer et al., 2007, 2009; Gieles et al., 2002). Pour de plus amples détails nous conseillons au lecteur les ouvrages de A. Bielajew (Bielajew, 2001), I. Lux (Lux and Koblinger, 1991) et celui de M. Ljunberg dont la seconde édition a été publiée récemment (Ljungberg et al., 2013).

## 2.2.7 Logiciels de simulation disponibles en TEMP

DE nombreux codes ou logiciels utilisant les principes des méthodes Monte Carlo ont été développés, cependant il est possible de les décomposer en deux catégories, les codes génériques de propagation de particules et les codes dédiés. Nous pouvons mentionner les articles de I. Buvat (Buvat and Castiglioni, 2002; Buvat and Lazaro, 2006) et l'ouvrage référence de M. Ljunberg (Ljungberg et al., 2013) dans lesquels un état de l'art complet des différents logiciels de simulation peut être trouvé.

La première catégorie regroupe les logiciels dont l'application première n'est pas destinée à être spécifique. Ainsi, il est généralement possible de simuler le transport d'un grand nombre de particules sur une large gamme d'énergie. De tels codes disposent d'une assise tant bien documentée que validée. Néanmoins leurs utilisations restent généralement complexes à mettre en œuvre.

Ce dernier point est susceptible d'entraîner une faible compacité, portabilité et efficacité ainsi qu'une réelle complexité d'utilisation et d'installation. En effet, le développement d'une quelconque modélisation nécessite un investissement plus qu'important en terme de programmation limitant par delà la généralisation de l'utilisation de ce type de codes. Uniquement les codes de simulation potentiellement utilisables dans le cadre de la **TEMP** seront détaillés ci-dessous. Les principaux codes génériques sont :

- Electron Gamma Shower (EGS), initialement développé dès 1963 par le Stanford Linear Accelerator Center (SLAC) dans le but de simuler les interactions ayant lieu lors des cascades électromagnétiques de hautes énergies. Ce code, développé en Fortran et C++, est spécialisé dans la simulation du transport des électrons et des photons. La quatrième version, nommée EGS4 inclût une amélioration de la modélisation des électrons de basses énergies ( $\leq 1\text{keV}$ ), ainsi qu'une possible prise en compte de la diffusion cohérente des photons. Suite à l'arrêt des développements par le SLAC à l'issue de la quatrième version, deux grandes versions ont été depuis activement maintenues (Ljungberg et al., 2013),

- EGSnrc, par le Ionizing Radiation Standards Group (IRSG) du National Research Council of Canada (NRCC). La dernière version (Kawrakow, 2000; Kawrakow and Rogers, 2002) offre une extension de modélisation aux photons de basses énergies.

- EGS5, par le High Energy Accelerator Research Organization (HEARO), situé au Japon et connu sous le nom de Ko Enerugi Kasokuki Kenkyu Kiko (KEK), et l'université du Michigan. La version la plus récente à l'heure actuelle, permet l'amélioration générale de la modélisation du transport de particules dans la matière. En effet, entre autres, la base de données des sections efficaces a été actualisée, l'énergie de liaison dans les interactions de type Compton peut être prise en compte, ou encore la génération de nombres aléatoires a été optimisée (Hirayama et al., 2005).

Les différences majeures entre ces deux versions résident dans les distributions liées aux interactions multiples et dans le traitement respectif des mécanismes de transport lié aux différentes particules pouvant être simulées. Une comparaison point par point des deux codes ci-dessus est disponible dans l'ouvrage référence suivant (Ljungberg et al., 2013).

- Monte Carlo Neutron Photon (MCNP) est un logiciel mis en place par J. Briesmeister (Briesmeister, 2000) permettant une simulation du transport de particules neutres et des électrons. Le code développé en Fortran, fut initialement destiné à la simulation du transport de neutron dans le cadre des réactions nucléaires. Il permet l'utilisation d'outils statistiques intégrés dans le but d'estimer la convergence des résultats obtenus. Une version étendue a été également activement maintenue en parallèle. Cette dernière, connue sous le nom de Monte Carlo N-Particle eXtended (MCNPX), permet la simulation du transport de nombreuses particules (*proton, antiproton, pion, helium et neutrino*) au travers de la matière, dont notamment des particules lourdes chargées tels que l'hélium. De plus, de multiples techniques de réduction de variance peuvent être utilisées (Forster et al., 2004).

La version la plus récente à l'heure actuelle connue sous le nom de MCNP6, est la fusion des deux grandes versions (MCNP5 et MCNPX). MCNP6, développé sur 6 années, est le résultat de la combinaison des différents développements effectués par les équipes du Los Alamos National Laboratory (LANL), que sont le X Computational Physics Division, Monte Carlo Codes Group (XCP) et le Nuclear Engineering and Nonproliferation Division, Radiation Transport Modeling Team (NEN). De plus, MCNP6 permet la modélisation du transport de 37 particules au travers de la matière ainsi que leurs propagations respectives dans un champ magnétique.

- GEometry And Tracking (GEANT) fut développé dans un premier temps pour la physique des hautes énergies par le Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire (CERN). La dernière version du logiciel disponible depuis 1998, GEANT4, est basée sur le langage C++. Ce logiciel, considéré comme un standard en physique des hautes énergies, permet la simulation d'une grande partie des particules et des interactions existantes (Allison et al., 2004).

Nous pouvons également mentionner la bibliothèque PENetration and Energy LOss of Positrons and Electrons (PENelope), écrite en Fortran et spécialisée dans la simulation du transport de photons et d'électrons au travers de la matière. Celle-ci est depuis peu intégrée à la plateforme GEANT4 (Sempau et al., 2003).

L'ensemble de ces codes permet la simulation d'une grande partie des interactions et des particules sur une gamme d'énergie élevée par utilisation de nombreux modèles physiques. Ce dernier point, les rendent particulièrement complexes à utiliser pour un quelconque utilisateur. Dans le cas de la TEMP, uniquement certaines particules (*photons, électrons*) sur une gamme d'énergie limitée (*nombre d'interaction réduite*) nécessitent d'être modélisées. Dans le but de pallier à ces difficultés d'utilisation, des logiciels de simulation plus spécifiques et adaptés à la physique de la TEMP ont vu le jour.

L'avantage de ces codes dédiés réside dans leurs spécificités. Le code le plus employé à l'heure actuelle, de par les avantages de flexibilité et de simplicité d'utilisation qu'il procure, est sans nul doute la plateforme GEANT4 Application for Tomographic Emission (GATE), basée sur le logiciel GEANT4 (Jan et al., 2004, 2011). GATE dispose d'applications dans les domaines de la médecine nucléaire (TEMP, TEP) mais également en TDMX et en radiothérapie depuis peu. GATE est basé sur l'usage de différents scripts facilitant grandement son utilisation et permettant son emploi par des utilisateurs ne disposant pas de compétences particulières en informatique. Le développement de GATE repose sur une large communauté de laboratoires et de chercheurs lui procurant une certaine facilité d'évolution. Il est également à mentionner que



certaines parties de l'algorithme ont été récemment portées sur carte graphique (Bert et al., 2012). Les TRV suivantes, roulette russe et scission de particules ont été implémentées sur les dernières versions (Staelens et al., 2006; Jan et al., 2011).

Nous pouvons également citer le code suivant basé sur GEANT4, Geant4-based Architecture for Medicine Oriented Simulations (GAMOS) (Arce et al., 2008, 2014). De nombreux logiciels de simulation ont été développés plus spécifiquement dans le but d'améliorer l'efficacité (*temps de calcul*) globale des codes généralistes. Le code SIMulation System for Emission Tomography (SimSET) (Harrison et al., 1993; Lewellen et al., 1998) ainsi que le code Simulating Medical Imaging Nuclear Detector (SIMIND) (Dewaraja et al., 2002; Toossi et al., 2010; Ljungberg, 2012) en représentent les acteurs majeurs. Il est à mentionner qu'une intégration de SimSET dans GATE a été réalisée (Chen et al., 2008).

Nous avons choisi dans le cadre de cette thèse de modéliser le système en utilisant la plateforme de simulation GATE. En effet, il représente le code le plus utilisé par la communauté en TEMP, garantissant ainsi tant un support efficace pour l'utilisateur qu'une fiabilité et une évolution des fonctionnalités élevées.

## 2.3 Modélisation du système par simulation Monte Carlo

Cette section concerne l'élaboration d'un modèle basé sur des méthodes Monte Carlo mimant la réponse du système TEMP de la plateforme AMISSA. La validation de la modélisation du système TEMP a été effectuée par comparaison de différentes métriques de performance mesurées expérimentalement et obtenues par simulation, telles que les spectres en énergie dans un milieu diffusant et les sensibilités absolues.

### 2.3.1 Description physique du système

LA couronne TEMP en rotation mécanique, est composée de quatre têtes de détection. Chacune d'entre elle entourée d'un capot d'aluminium anodisé est placée sur une armature en aluminium montée sur le moteur annulaire permettant la rotation de la couronne TEMP autour du volume d'étude. Cette armature soutient un tube de 170 mm de long et de 7 mm d'épaisseur et une pièce support des collimateurs de 70 mm de long en tungstène avec un diamètre intérieur minimal de 53 mm. Pour l'ensemble de la section, nous conseillons au lecteur de voir les schémas descriptifs de la Figure 2.1.

L'animal, disposé sur un support en polycarbonate à l'extrémité d'un bras de 1,5 m en céramique, est placé dans le champ de vue de l'imageur au moyen de moteur en translation. Une description détaillée du système est donnée dans la section 1.4.2 (p. 42) du chapitre précédent.

### 2.3.2 Importation du système dans GATE

LA plateforme GATE se décompose en plusieurs sous-couches basées sur certaines classes utilisées par GEANT4. Le cœur de l'algorithme comprend les classes de base définissant les mécanismes propres de GATE, tels que la gestion du temps, de la géométrie, des sources et du traitement des événements de la simulation. Une couche applicative implémente ensuite les classes concrètes dérivées des classes de base du cœur, comme par exemple les classes permettant la construction de volumes spécifiques (*sphère, cylindre, ...*). Enfin, le langage de script a été étendu pour chacune des classes de base et d'application permettant ainsi une flexibilité et une utilisation simplifiée. La définition de l'ensemble des paramètres constituant la simulation en elle-même et son contrôle est réalisée à l'aide de ces scripts, nommés « *macros* ».

La simulation complète d'un système TEMP peut être réalisée dans GATE en utilisant des objets analytiques ou voxelisés à partir des bibliothèques GEANT4. Les constructions globales associées à la géométrie d'une tête typique TEMP, de l'objet étudié et de la carte d'activité sont réalisées par imbrication de volumes simples les uns dans les autres.

Une modélisation simpliste (Figures 2.2 & 2.1) du système par SMC existait à l'origine (El Bitar et al., 2008, 2011b,a), cependant celle-ci souffrait des approximations suivantes,

- l'environnement des modules de détection constitué majoritairement d'aluminium n'était pas pris en compte.
- le caisson d'étude réalisé à partir de tungstène n'était pas modélisé.
- le profil de collimation ne correspondait pas à celui décrit dans les plans techniques. En effet, l'épaisseur de ce dernier était de 7 mm contrairement au 8,5 mm équipant en réalité le système.

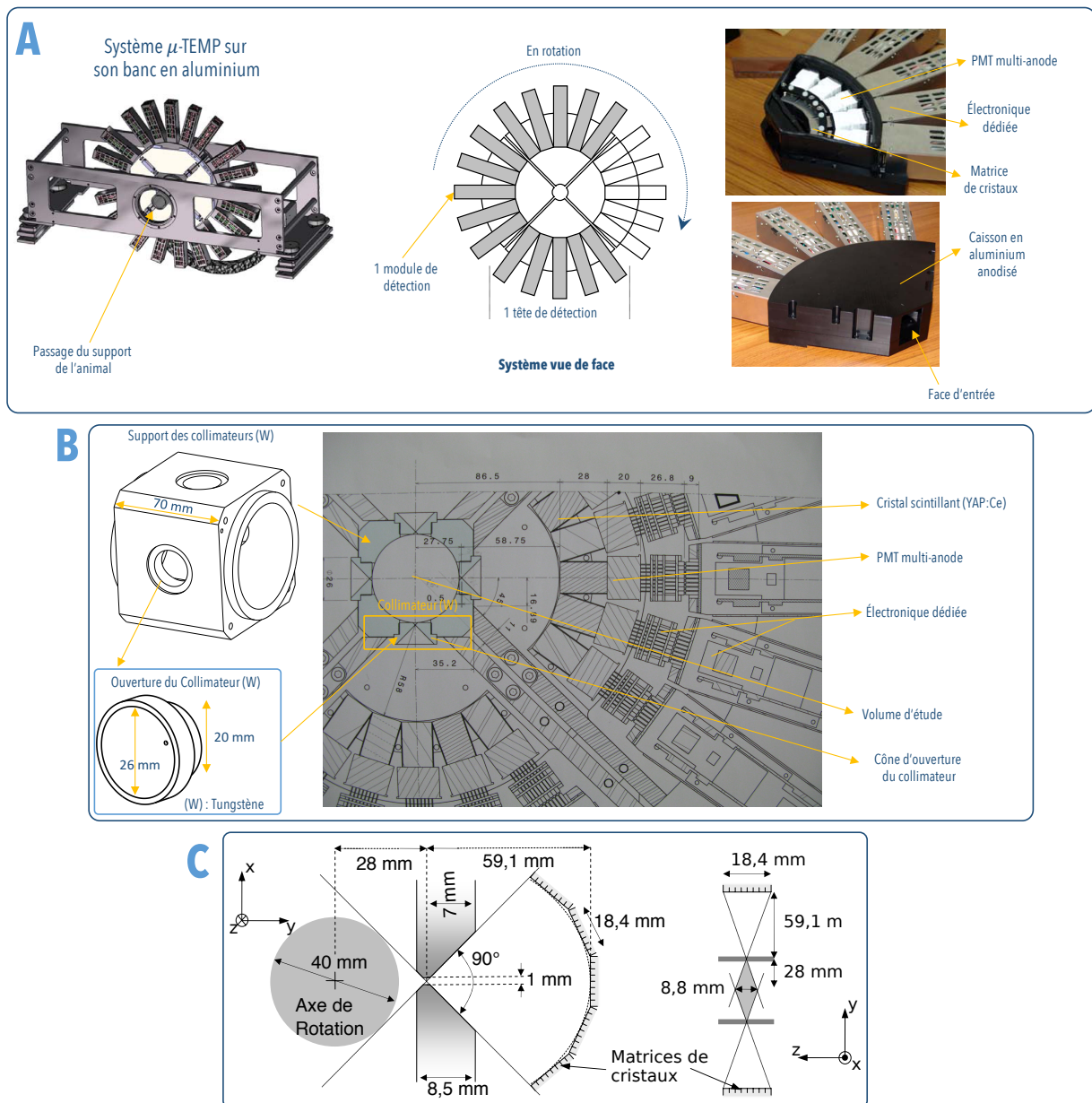


FIGURE 2.1 – Figure présentant les caractéristiques générales (A), de collimation (B), ainsi qu'un schéma descriptif du système (C). Le symbole W fait référence au tungstène. (Adaptée de (Bekaert, 2006))

Il est également à mentionner qu'une génération matricielle, incorporant une modélisation de la réponse du système à partir de ce modèle, était à l'origine de nombreux artefacts sur l'image reconstruite. Par conséquent, nous avons donc choisi, de développer à partir des plans techniques de l'appareillage, une modélisation référence en mimant le plus précisément possible sa géométrie (Figures 2.3 & 2.1).

Plusieurs modèles de systèmes, facilitant la construction globale de la simulation, sont mis à la disposition de l'utilisateur. Dans le cadre de cette thèse, une modélisation de type « SPECTHead » a été utilisée. Celle-ci, possède trois niveaux hiérarchiques,

- la « base », volume se référant à la tête de détection,
- le « crystal », volume correspondant au cristal scintillant,
- le « pixel », correspondant au pixel de détection effectif du système dans le cas où le cristal est pixelisé.

Les informations relatives aux interactions se produisant (*énergie déposée, position de l'interaction, type de l'interaction, etc.*) dans les volumes dits « sensibles » sont sauvegardées dans un fichier de sortie, le « hits ». Dans le cadre de ce travail de thèse, uniquement les interactions se produisant au niveau de chacun des modules de détection ont été sauvegardées en sortie. Ceci dans le but de reproduire l'acquisition réelle du système comme nous le verrons. Les informations relatives aux interactions des photons (« hits ») ne sont pas directement exploitables à l'issue de la simulation. Une modélisation de la réponse tant spatiale qu'en énergie du système nécessite d'être effectuée.

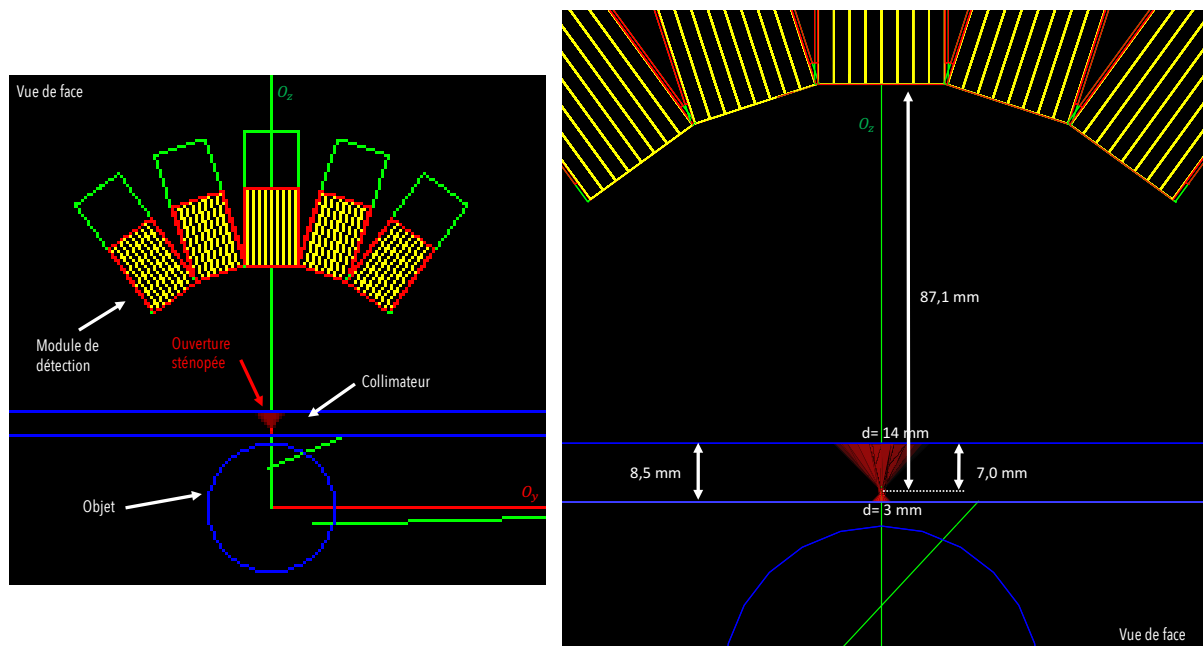


FIGURE 2.2 – Schéma descriptif du modèle simulé d'origine avec un profil de collimation corrigé.

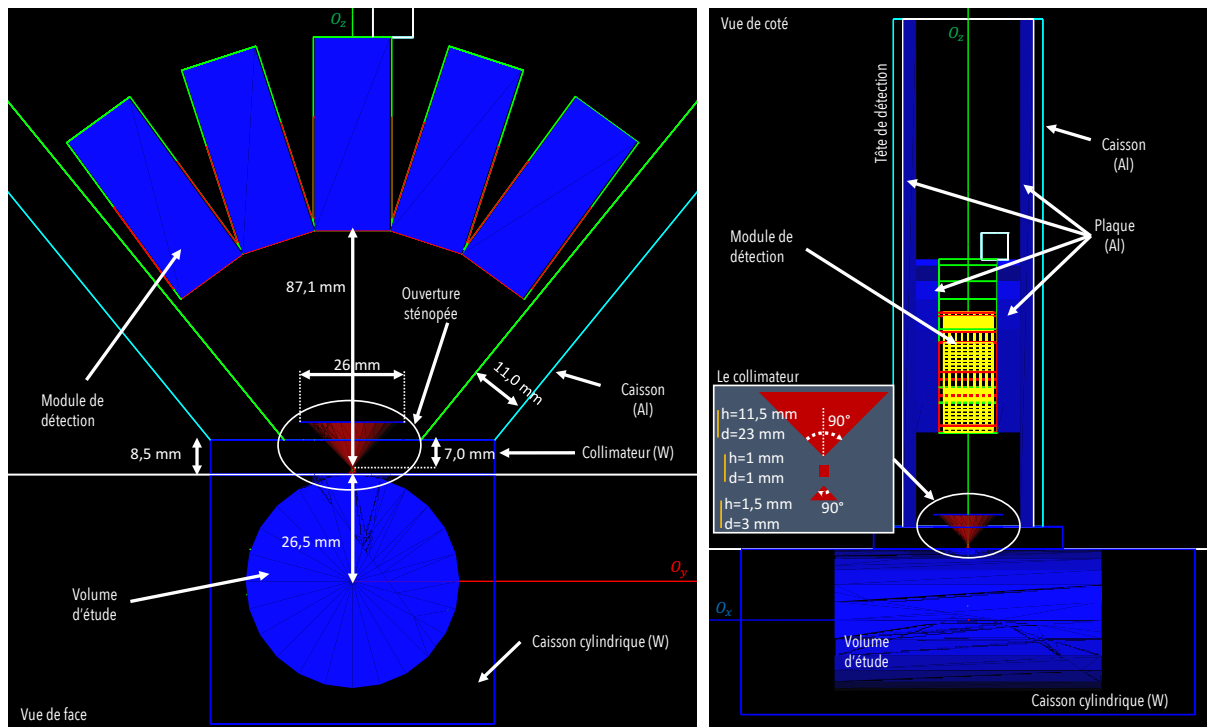


FIGURE 2.3 – Schéma du modèle simulé mis en place dans le cadre de ce travail de thèse.

### 2.3.3 Mise en forme des données de simulation

DANS une optique de prise en compte de la réponse réelle du dispositif de détection, il est primordial de traiter l'ensemble des interactions correspondant à un évènement (*une particule*) par une chaîne de traitement, appelée « *digitizer* » dans **GATE**. Le processus standard disponible dans **GATE** consiste à regrouper les *hits* relatifs à chaque particule et à calculer le barycentre de la position globale par pondération de l'énergie déposée par chacun des *hits*. Une fois la position de détection de l'évènement connue, l'énergie globale de chaque évènement est convoluée par une fonction gaussienne de **L**argeur **T**otale à **M**i **H**auteur (**LTMH**) à l'énergie  $E$  mimant la réponse en énergie du dispositif :

$$\text{LTMH}(E) = \frac{\text{LTMH}(140 \text{ keV})}{\sqrt{E}} \sqrt{140} \quad (2.12)$$

LTMH(140 keV), représente la LTMH (résolution en énergie) à 140 keV soit 30% dans le cas de notre système.

La position de détection barycentrique est généralement convoluée par la réponse intrinsèque du détecteur, les données sont ensuite regroupées dans un fichier « singles ».

Cependant, dans notre cas, un traitement informatique différent de celui évoqué ci-dessus a été développé dans le but de reproduire de manière optimale l'acquisition TEMP « réelle ». En effet, contrairement à la plateforme GATE, le système de détection en notre possession ne réalise pas de calcul barycentrique pour le calcul de la position de détection. Egalement, un photon, suivant ses dépôts d'énergies caractérisant son interaction avec le cristal, peut en réalité conduire à plusieurs événements détectés.

Dans le but de considérer l'ensemble de ces points, le traitement suivant a été mis en place une fois les fichiers de simulation acquis,

- Dans un premier temps, une lecture des fichiers (« hits » et « singles ») est effectuée en parallèle. Pour chaque événements contenus dans le fichier .singles, les différents « hits » correspondant sont recherchés. Si l'interaction a conduit à une ionisation électronique susceptible d'entraîner sa détection par le système (émission de photons optiques), alors l'interaction est considérée. Chaque interaction validée est regroupée en fonction de l'événement dans un tableau binaire en sortie où certaines caractéristiques y sont stockées, telles que la valeur du dépôt d'énergie, la position d'interaction dans le cristal et d'émission dans l'objet et le type d'interaction (Compton ou photoélectrique).
- Dans un deuxième temps, un programme traite les informations liées au prétraitement en calculant les informations telles que les indices ( $u, v$ ) des pixels touchés. A l'issue de cette étape les données de la simulation sont ainsi mises sous forme de fichier Liste Mode (MoLi).
- La dernière étape est réalisée en transformant les données contenues dans le fichier MoLi en données de projections. A ce niveau, les caractéristiques du système, telles que la fenêtre [80, 200] keV et la résolution en énergie, sont prises en compte. Suivant les valeurs obtenues, les événements sont rejetés ou acceptés.

## 2.3.4 Validation du modèle simulé

Suite à la description du modèle simulé ainsi que du traitement relatif aux données générées, nous validerons dans cette partie la modélisation par comparaison avec des données expérimentales. Nous avons considéré un fenêtrage en énergie à [80, 200] (keV) pour l'ensemble des mesures et simulations réalisées dans cette section. Cette valeur typique de notre appareillage TEMP permet de conserver une bonne sensibilité au détriment de l'incorporation des photons ayant au préalable diffusés dans les projections.

### 2.3.4.1 Spectrométrie

UNE comparaison des spectres en énergie obtenus expérimentalement et en utilisant les différents modèles de simulation a été réalisée. Pour ce faire, nous avons considéré une source uniforme d'activité couvrant la majeure partie du champ de vue. Un objet cylindrique, constitué d'une paroi de plexiglas de 46 mm de diamètre et de 45 mm de hauteur, a été placé au centre du champ de vue. Le volume interne effectif de 40 mm de diamètre a été rempli avec une solution de pertechnétate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) ayant une activité de 1,55 GBq. L'accumulation des données expérimentales par le système a été réalisée sur une plage de 48 h dans le but de minimiser les fluctuations statistiques entachant les données mesurées.

Trois modèles simulés ont été considérés dans le but de déterminer l'impact quant à la modélisation de l'environnement interne à la tête de détection, constitué principalement d'aluminium. Le premier correspond au modèle d'origine avec un profil de collimation corrigé. Il sera nommé dans la suite « *Modèle d'origine* » (Figure 2.2). Les deux autres modélisations (« *Modèle I & II* ») disposent de la même structure géométrique mimant précisément la géométrie de collimation du système (Figure 2.4). Cependant, le deuxième, nommé « *Modèle II* », incorpore en sus une prise en compte de l'environnement interne du caisson principal en aluminium (Figure 2.4).

Les simulations réalisées à partir des modèles développés ont été effectuées avec des paramètres d'entrée identiques à l'expérience. Les spectres obtenus par simulation ont été convolués par une gaussienne de LTMH de 30% à 140 keV dans le but de tenir compte de la résolution en énergie de notre système. L'ensemble des spectres acquis par chacune des modélisations décrites ci-dessus et par l'expérience ont été normalisés dans l'optique de pouvoir les comparer.

Les discordances notables entre les différentes modélisations surviennent sur la plage en énergie [50, 100] (keV) du graphique (Figure 2.5). La plage [0, 50] (keV) n'est en pratique pas exploitable, les résultats liés à

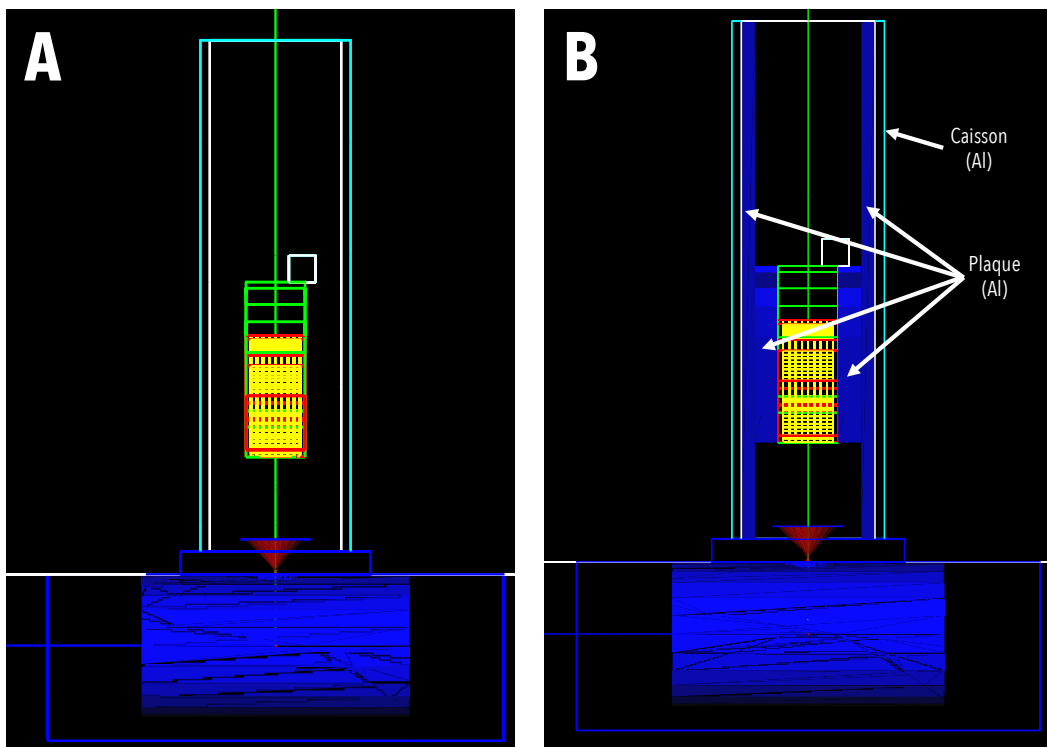


FIGURE 2.4 – (A) **Modèle simulé I** sans modélisation de l’environnement interne en aluminium (B) **Modèle simulé II** avec une modélisation de l’environnement interne en aluminium.

L’acquisition n’ayant pas subi de traitement relatif aux données expérimentales sur cette plage en énergie. La modélisation de matériel constitué d’aluminium, possédant une section efficace de diffusion forte à  $140\text{ keV}$ , entraîne une augmentation du nombre d’événements détectés ayant au préalable diffusés. La probabilité de diffuser en première interaction dans l’aluminium est de  $99,4\%$  ( $1,8$  et  $97,6\%$  de manière cohérente et incohérente respectivement). L’impact des divergences sur le spectre obtenu par chacune des modélisations est ainsi maximale pour les énergies situées dans la gamme d’énergie  $[50, 100]$  ( $\text{keV}$ ). Ce type d’événement, en effet, possède majoritairement des énergies inférieures (*perte d’énergie*) à l’énergie moyenne du photopic.

Les écarts entre l’expérience et le modèle d’origine sont importants de l’ordre de  $\sim 38,4 \pm 9,8\%$  en moyenne, et maximum pour une énergie de  $59\text{ keV}$  ( $\sim 49\%$ ) (Figure 2.5). La prise en compte du caisson de détection en aluminium permet une diminution des écarts, les valeurs atteintes sont de l’ordre de  $\sim 19 \pm 7,9\%$  en moyenne et maximum pour une énergie de  $59\text{ keV}$  ( $\sim 31\%$ ) (Figure 2.5). La modélisation précise de la géométrie de collimation associée à la modélisation interne de la tête de détection permet une amélioration notable de la concordance des spectres en énergie. La divergence vis-à-vis de l’expérience se retrouve fortement réduite, la valeur en moyenne est de l’ordre de  $\sim 4,2 \pm 3,3\%$  (Figure 2.5). La modélisation rigoureuse du système et plus précisément des différents contenants en aluminium entraîne ainsi une correspondance à  $5\%$  près en moyenne des données simulées et expérimentales (Figure 2.5). Un gain notable vis-à-vis du modèle d’origine est par delà obtenu, en effet une diminution des écarts d’un facteur 10 en moyenne est atteinte.

En conclusion, la concordance des spectres en énergies simulées et expérimentales permet une validation en terme de spectrométrie de la modélisation par simulation la plus rigoureuse. Dans la suite du manuscrit, le **Modèle II** fera référence à la modélisation par simulation du système.

#### 2.3.4.2 Sensibilité

UN tube en verre de  $1,0\text{ mm}$  de diamètre interne, a été utilisé dans l’estimation de la mesure de l’efficacité du système. Un volume de  $4\ \mu\text{L}$  de pertechnétate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de  $\sim 8,2 \pm 0,4\text{ MBq}$  d’activité a été injecté dans une extrémité du tube ayant été au préalable hermétiquement cloisonné d’un côté. L’activité de la source a été mesurée par un activimètre étalonné, dont l’incertitude résiduelle de mesure est inférieure à  $5\%$ . L’acquisition de l’objet, ayant été placé au centre du champ de vue, a été effectuée durant  $1\text{ h}$ . L’étalement spatial de la distribution d’activité a été estimé de l’ordre de  $1,5\text{ mm}$  et  $2\text{ mm}$  dans le plan axial et transaxial respectivement par l’utilisation d’images TDMX.

Le nombre de photons gammas émis par la source durant l’acquisition est de  $[2,79 \pm 0,14] \times 10^{10}$  en

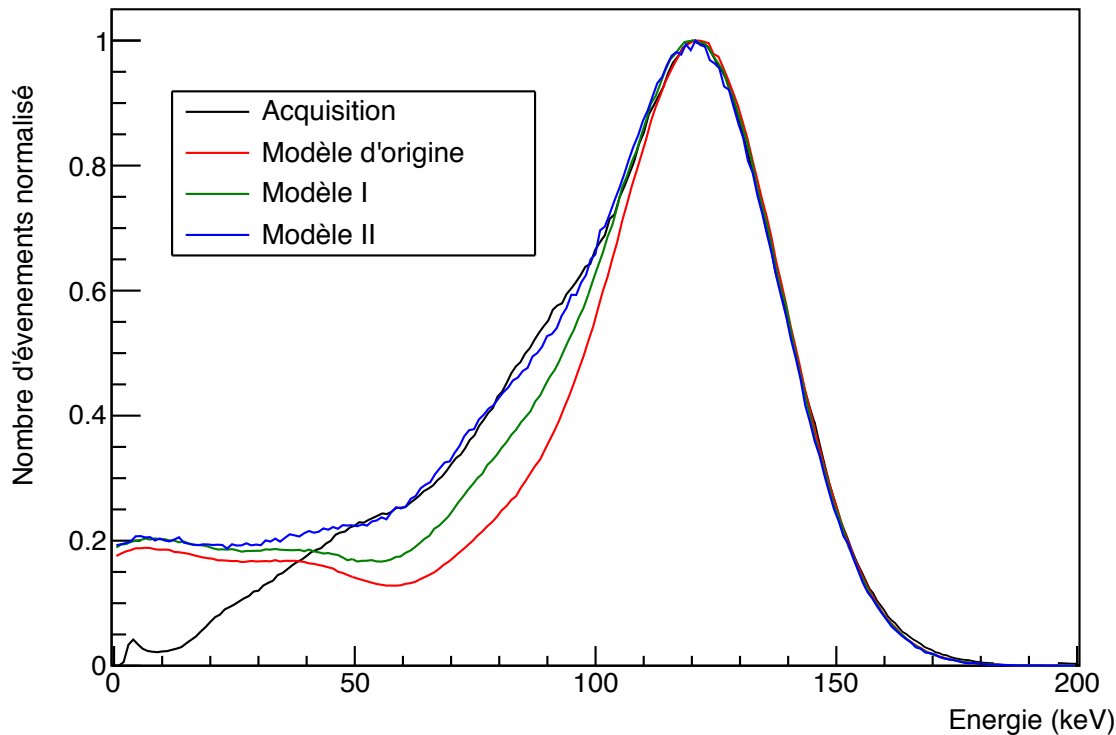


FIGURE 2.5 – Spectres en énergie obtenues pour chacune des modélisations *simulées* et *expérimentales*.

tenant compte de la décroissance radioactive. Le nombre total d'évènements détectés par le système (*4 têtes de détection*) dans la fenêtre en énergie est de  $6,93 \times 10^6$ . L'efficacité du système de détection, définie comme le rapport des deux quantités introduites ci-dessus, est de  $248,2 \pm 13,1 \text{ cps/MBq}$  pour l'ensemble du système. En considérant une seule tête de détection, nous obtenons une valeur d'efficacité expérimentale au centre du champ de vue de  $62,1 \pm 3 \text{ cps/MBq}$  ou encore  $6,2 \pm 0,3 \times 10^{-3}\%$ .

Dans le but de déterminer la valeur de l'efficacité de la modélisation par simulation, une acquisition possédant les mêmes paramètres d'entrée que l'expérience a été réalisée. Un ensemble de simulations consistant en une émission isotrope de  $10^8$  photons centrée sur le champ de vue ont été réalisées. L'efficacité a été déterminée comme le rapport du nombre de photons détectés sur le nombre de photons émis. En considérant une seule tête de détection, nous obtenons une valeur d'efficacité simulée au centre du champ de vue de  $6,9 \pm 0,1 \times 10^{-3}\%$ .

L'efficacité obtenue expérimentalement est ainsi  $\sim 11 (\pm 5)\%$  inférieure à la sensibilité simulée. Cette sous-estimation peut être expliquée par les fluctuations de mesure liées aux systèmes de détection en lui-même. Ce dernier point sera mis en lumière lors de la comparaison des réponses spatiales simulées et expérimentales dans la **section 2.6.2** (p.71) de ce **chapitre**. De plus, nous pouvons également mentionner, l'incertitude tant spatiale que structurelle entachant la distribution d'activité dans le cas de l'expérience. Les valeurs de sensibilité obtenues avec le modèle simulé indiquent malgré tout une concordance certaine avec les données mesurées.

### 2.3.5 Caractérisation du modèle développé

Suite à la validation de la modélisation par simulation du système, cette section sera consacrée à la caractérisation détaillée des performances du modèle simulé, en terme de résolution spatiale et d'efficacité. La réponse totale du système se décompose en deux contributions, la première en regroupe les propriétés intrinsèques liées au cristal, tandis que la deuxième en détermine les aspects géométriques liés à la collimation.

La réponse géométrique est obtenue en ne considérant aucune modélisation des effets physiques dans chacun des modules de détection. Un flux de photons incident traversant le collimateur est ainsi arrêté à l'endroit exact de la première interaction avec le plan de détection. La réponse intrinsèque correspond à une modélisation des effets physiques dans chacun des modules de détection. Elle correspond à la réponse du

cristal à un flux de particules reçu en un point sur la surface de détection en l'absence du collimateur. La réponse totale du système représente l'incorporation de chacune des contributions (*géométrique et intrinsèque*). L'ensemble des effets physiques se produisant dans la gamma caméra (*module, collimateur et capot*) sont pris en compte lors de la simulation.

Chacune des contributions (*intrinsèque et géométrique*) de la réponse totale sera évaluée séparément dans un premier temps. Puis dans un deuxième temps les attributs de la réponse totale seront déterminés. Dans chacun des cas, une considération des métriques avec et sans fenêtrage (80-200 keV) en énergie sera effectuée.

### 2.3.5.1 Réponse intrinsèque

LES spécificités de la réponse intrinsèque ont été obtenues en considérant la simulation d'un flux de photons incident collimé, irradiant la surface de détection du module central en un seul point. Les caractéristiques du YAP(Ce) peuvent être retrouvées dans la **Table 1.3** (p.19) du **chapitre 1**. Cette partie concernera la mise en évidence de l'impact de la diffusion dans le module de détection en lui-même. Ainsi, le collimateur n'a pas été modélisé dans la simulation dans le but de s'affranchir de tout effet géométrique.

La simulation a consisté en l'émission d'un flux de photons suivant une unique direction normale à la surface de détection du module central et centré sur un pixel de détection. La LTMH de la projection bidimensionnelle ainsi acquise a été déterminée par ajustement gaussien, comme suit,  $LTMH = 2\sigma\sqrt{2\ln 2}$ ,  $\sigma$  étant l'écart type de la distribution gaussienne. La robustesse de l'ajustement a été estimée et validée par utilisation du  $R^2$  ayant une valeur optimale supérieure à 99% dans l'ensemble des cas qui seront décrit ci-dessous (**Figure 2.7**).

L'efficacité de détection intrinsèque a été déterminée comme le rapport du nombre de photons détectés sur le nombre de photons émis. Les métriques ont été calculées pour différentes valeurs d'énergie du flux de photons incidents (110-140 keV), dans le but d'en déterminer l'impact. La valeur en énergie de 110 keV correspond à la limite basse d'un fenêtrage typique à  $\sim 20\%$  près, raison pour laquelle elle a été choisie.

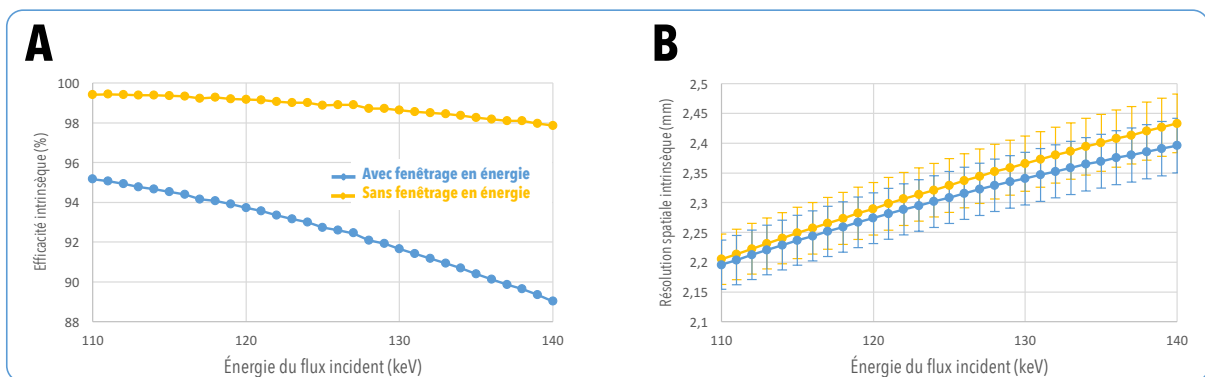


FIGURE 2.6 – (A) Efficacité intrinsèque (%) du détecteur en fonction de l'énergie du flux incident de photons. (B) Résolution spatiale intrinsèque du détecteur en fonction de l'énergie du flux incident de photons.

La résolution spatiale intrinsèque à 140 keV du système est de l'ordre d'un pixel de détection environ (à 5% près), dont la taille pour rappel est de 2,3 mm (**Figure 2.6-B**).

L'efficacité intrinsèque est fortement dépendante de l'énergie du flux incident. En effet, pour une énergie de l'ordre de 110 keV, l'effet photoélectrique sera prédominant dans le cristal ( $\sim 64\%$  en première interaction), permettant un processus de détection optimale (**Figure 2.6**). Ainsi, majoritairement, les dépôts d'énergie s'effectueront en un seul endroit, la localisation spatiale de l'événement est « idéale ». La valeur de résolution spatiale atteinte est de l'ordre de la taille « effective » ( $\sim 2,2$  mm) d'un pixel de détection. Le mot *effectif* se réfère à la surface de cristal participant réellement au processus de détection. Chacun des cristaux segmentés est séparé par un réflecteur constitué d'aluminium (0,1 mm). Egalement, le risque d'échappement, et donc de perte d'information, se retrouve réduit. La valeur d'efficacité intrinsèque est ainsi la plus élevée à 110 keV ( $\sim 95\%$ ) (**Figure 2.6-A**). Nous constatons que l'effet de la diffusion dans le cristal n'est pas dominant, les valeurs moyennes de résolution spatiale atteintes avec et sans fenêtrage en énergie sont proches (**Figure 2.6-B**).

Pour une énergie plus élevée de l'ordre de 140 keV, les effets liés à la diffusion dans le cristal deviennent visibles ( $\sim 50\%$  en première interaction) entraînant par-delà l'étalement de la réponse spatiale et favorisant

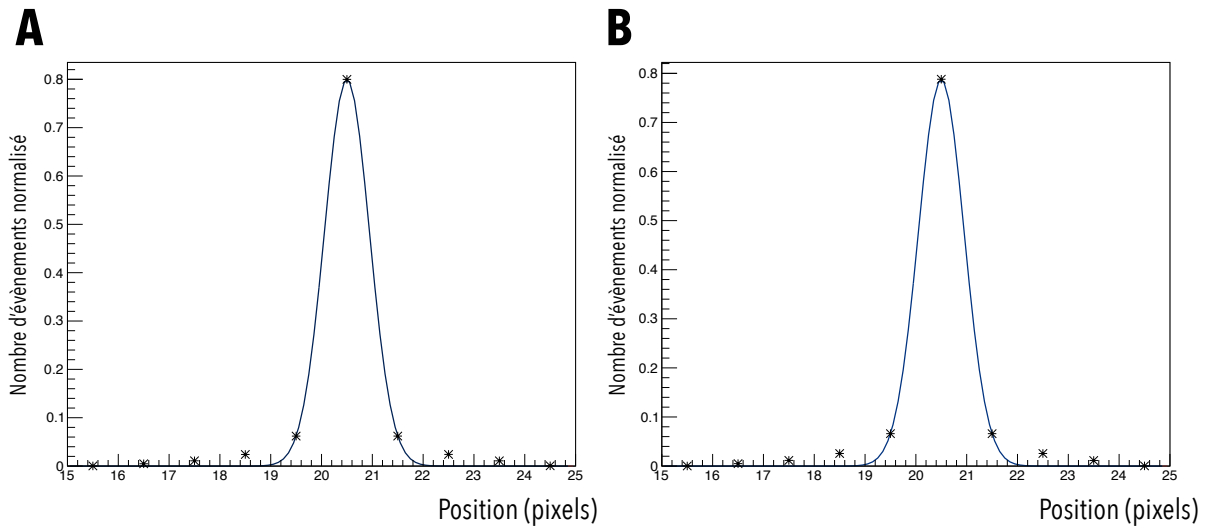


FIGURE 2.7 – Profil unidimensionnel de la projection (cas de la **réponse intrinsèque** et pour une énergie de  $140\text{ keV}$ ) (A) avec fenêtrage en énergie  $[80\text{-}200]\text{ keV}$ , (B) sans fenêtrage en énergie.

les échappements. Ce dernier point est corroboré par l'augmentation des écarts moyens de valeurs obtenus avec et sans fenêtrage en énergie pouvant être observés sur la **Figure 2.6-B**. Cependant, les divergences sont globalement faibles et restent contenues dans les fluctuations statistiques respectives. En effet, la diffusion dans le cristal impact majoritairement les bords de la distribution, son incidence est ainsi relativement négligeable sur la structure centrale de la projection ayant servi à l'estimation de la résolution spatiale (**Figure 2.7**).

Pour ces raisons, la considération d'un fenêtrage en énergie ( $80\text{-}200\text{ keV}$ ) ne permet pas une meilleure restitution de l'information spatiale ( $\sim 1\%$  à  $140\text{ keV}$ ). Cependant, son effet sur l'efficacité est drastique (écart de  $\sim 10\%$  à  $140\text{ keV}$ ) (**Figure 2.6**). Néanmoins, les valeurs d'efficacité atteintes sont de l'ordre de  $90\%$  à  $140\text{ keV}$ .

### 2.3.5.2 Réponse géométrique

LA résolution géométrique du détecteur a été évaluée en considérant un plan de détection « idéal », disposant d'une efficacité de détection (*intrinsèque*) de  $100\%$  et ne possédant aucune incertitude spatiale. L'évaluation de cette dernière nous permettra de déterminer l'impact du collimateur sur la résolution spatiale et l'efficacité du système. Le *plan de détection* est placé à la distance focale du système et une source ponctuelle est positionnée au centre du champ de vue.

Un ensemble de simulations consistant en une émission isotrope de  $10^8$  photons de  $140\text{ keV}$  a été réalisé. Les projections acquises ont été échantillonnées en éléments de  $1 \times 1\text{ mm}^2$  de surface. De la même manière que dans le cas de la résolution intrinsèque, les projections obtenues ont été ajustées par un modèle gaussien reflétant les données acquises (**Figure 2.8**). Dans le cas d'un fenêtrage en énergie, une modélisation de la résolution en énergie à  $30\%$  a été effectuée dans le but de concorder au système de détection.

De la même manière que dans le cas de la réponse intrinsèque, la robustesse de l'ajustement a été estimée et validée par utilisation du  $R^2$  ayant une valeur optimale supérieure à  $99\%$  dans l'ensemble des cas qui seront décrit ci-dessous. L'efficacité géométrique du système a été estimée comme le rapport du nombre de photons détectés sur le nombre de photons émis. La **Table 2.1** ci-dessous regroupe les métriques caractérisant la réponse géométrique du système.

Nous constatons la proximité des valeurs tant d'efficacités que de résolution spatiale géométriques, obtenues avec ou sans prise en compte du fenêtrage en énergie. Ainsi, le fenêtrage typique de notre système permet la prise en compte d'une grande majorité des photons atteignant le plan de détection dans le cas d'un objet non diffusant.

### 2.3.5.3 Réponse totale

LA réponse globale du système a été caractérisée, en considérant l'ensemble du système de détection (*module et collimateur*) et une source ponctuelle centrée sur le champ de vue. Une émission isotrope de



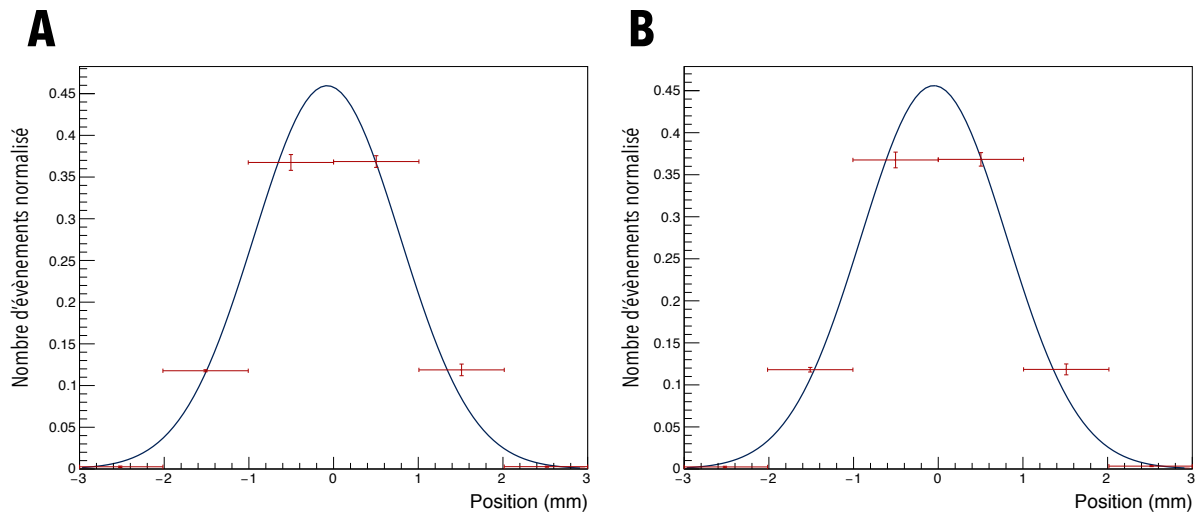


FIGURE 2.8 – Profil unidimensionnel de la projection de la réponse géométrique (A) avec fenêtrage en énergie [80-200] keV, (B) sans fenêtrage en énergie.

TABLE 2.1 – Caractéristiques géométriques du modèle simulé.

Type	Efficacité géométrique ( $\times 10^{-3}\%$ )	Résolution spatiale géométrique (mm)
Avec fenêtrage en énergie (80-200) keV	$7,99 \pm 0,08$	$2,0 \pm 9,7 \times 10^{-3}$
Sans fenêtrage en énergie ( $e_g$ )	$8,02 \pm 0,06$	$2,0 \pm 7,4 \times 10^{-3}$

$10^8$  photons a été simulée. La résolution spatiale totale a été déterminée comme la somme quadratique des résolutions géométriques et intrinsèques modifiées par le facteur de zoom du système. L'efficacité totale correspond au rapport du nombre de photons détectés sur le nombre de photons émis.

La Table 2.2 ci-dessous regroupe les résultats obtenus en terme d'efficacité de détection dans le cas d'une source ponctuelle avec et sans fenêtrage en énergie.

TABLE 2.2 – Caractéristiques de la réponse totale du modèle simulé.

Type	Efficacité Totale ( $\times 10^{-3}\%$ )
Avec fenêtrage en énergie (80-200) keV ( $e_t$ )	$6,83 \pm 0,06$
Sans fenêtrage en énergie	$7,57 \pm 0,02$

La résolution spatiale ( $R_S$ ) dans le cas planaire et au centre du champ de vue, d'une GC à collimation sténopée est la somme quadratique de la résolution spatiale géométrique ( $R_g$ ) (liée au profil de collimation) et de la résolution spatiale intrinsèque du système de détection ( $R_i$ ), ainsi

$$R_S = \sqrt{R_g^2 + \left(\frac{R_i}{M}\right)^2} \quad (2.13)$$

Avec,  $M$  : le facteur de zoom de 2,11 dans notre cas.

Nous obtenons à 140 keV par application de l'équation 2.13 et en considérant une résolution spatiale intrinsèque de  $\sim 2,4 \pm 0,05$  mm associée à une résolution spatiale géométrique de  $\sim 2,0 \pm 0,01$  mm, une valeur de résolution totale de l'ordre de  $\sim 2,3 \pm 0,1$  mm au centre du champ de vue.

La valeur théorique de la résolution spatiale géométrique est donnée par,

$$R_g \simeq (\alpha + \beta) \frac{\delta_e}{\beta} \approx d_p \left(1 + \frac{\alpha}{\beta}\right) \quad (2.14)$$

Avec,

- $\beta$  : la distance entre l'ouverture du pinhole et le détecteur.
- $\alpha$  : la distance entre le centre du champ de vue et l'ouverture du pinhole.
- $d_p$  : le diamètre « physique » du collimateur sténopé.

Le diamètre « effectif » du collimateur sténopé ( $\delta_e$ ), permettant de tenir compte de la pénétration et de la diffusion septale, est donné par (Metzler et al., 2005) :

$$\delta_e = \sqrt{d_p \left( d_p + \frac{2}{\mu} \tan \left( \frac{\theta_{ph}}{2} \right) \right)} \quad (2.15)$$

Avec,

- $\theta_{ph}$  : l'angle d'ouverture du collimateur sténopé. Dans notre cas,  $\theta_{ph} = 90$ .
- $\mu$  : le coefficient d'atténuation linéique à une énergie donnée et pour un matériau constituant le collimateur. Dans le cas d'un collimateur en tungstène à 140 keV,  $\mu = 3,618 \text{ mm}^{-1}$ .

La donnée produite se révèle ainsi proche de la valeur théorique ( $\sim 1,9 \text{ mm}$ ) dans le cas d'une résolution géométrique théorique de  $\sim 1,5 \text{ mm}$  associée à une résolution spatiale intrinsèque de  $\sim 2,4 \text{ mm}$  (équations 2.13 & 2.14). Une prise en compte du diamètre effectif ( $\delta_e = 1,25 \text{ mm}$ ), entraîne une valeur de résolution spatiale totale de  $\sim 2,2 \text{ mm}$  (équations 2.15 & 2.14). Cependant, ces valeurs théoriques sont obtenues dans le cadre d'un profil de collimation sténopée de type « Knife Edge ».

L'écart entre le résultat obtenu vis-à-vis de la théorie trouve son explication dans le profil de collimation différent, de type « Keel Edge » dans notre cas. La résolution spatiale estimée est ainsi détériorée, cependant une prise en compte des effets dégradants par utilisation du diamètre effectif permet de conclure quant à la cohérence de la valeur déterminée. La donnée produite se révèle également proche de celle déterminée analytiquement par V. Bekaert dans le cas d'un collimateur sténopé de 0,5 mm de diamètre ( $\sim 1,9 \text{ mm}$ ) (Bekaert, 2006). La résolution spatiale obtenue étant cependant dégradée par l'augmentation du diamètre de collimation dans notre cas ( $d_p = 1 \text{ mm}$ ).

L'estimation de l'efficacité intrinsèque définie comme le rapport de l'efficacité totale ( $e_t$ ) sur l'efficacité géométrique ( $e_g$ ) est de l'ordre de 85% (Table 2.2 & 2.1). La valeur estimée dans ce dernier cas est légèrement réduite par rapport à celle obtenue dans la section 2.3.5.1 (p.58) qui était de l'ordre de 89%. En effet, dans le cas de la réponse totale, la direction des photons incidents n'est plus normale à la surface de détection, les photons parcourent ainsi en moyenne une distance de cristal plus faible, dégradant par-delà la valeur de l'efficacité intrinsèque.

## 2.4 Modélisation analytique de la réponse du système

Il est communément admis à l'heure actuelle que les SMC sont l'une des modélisations du transport de photons les plus précises. Cependant, elles conduisent, de par leurs modélisations de type *particules à particules*, à un temps de calcul important dans une optique d'obtention de projections entachées d'une incertitude statistique réduite. Ce dernier point est primordial pour une modélisation efficace de la matrice système et sera plus amplement discuté dans le **troisième chapitre**. Une modélisation analytique de la réponse du détecteur permet en partie de lever ces limitations. En effet, ce type de modélisation possède de nombreux avantages tels qu'une vitesse de génération rapide couplée à une évaluation non bruitée.

De nombreux modèles analytiques ont été développés dans le cas de la collimation sténopée (Smith and Jaszczak, 1998; Gieles et al., 2002; Bekaert et al., 2004). Nous avons choisi de décomposer la réponse du système de détection, en une première contribution caractérisant la réponse liée à la collimation (*géométrique*) puis dans un deuxième temps de prendre en compte les interactions se produisant dans le cristal scintillant (*intrinsèque*).

### 2.4.1 Modélisation de la réponse géométrique

La méthode développée dans le cadre de cette thèse repose sur les travaux suivants réalisés par V. Bekaert (Bekaert et al., 2004; Bekaert, 2006) et M. Gieles (Gieles et al., 2002).

La prise en compte de l'atténuation des photons au travers du collimateur permet de modéliser les effets majoritaires de la réponse du système (Deloar et al., 2003). La diffusion se produisant au sein du détecteur ne sera pas modélisée dans le cas de la réponse analytique. La réponse géométrique (*liée à la collimation*) à

une source ponctuelle peut être représentée par la répartition des photons arrivant sur la surface d'entrée du cristal, dans le cas d'une collimation sténopée, celle-ci est donnée par (Smith and Jaszczak, 1998) (Figure 2.9) :

$$\zeta(\vec{s}, \vec{p}) = \zeta_0 G(\vec{s}, \vec{p}) A(\vec{s}, \vec{p}) \quad (2.16)$$

Avec,

- $\vec{s}$  : le vecteur position du point source  $S$ .
- $\vec{p}$  : le vecteur position du point  $P$ , appartenant à la surface du cristal.
- $\zeta_0$  : l'intensité de la source ponctuelle.
- $G(\vec{s}, \vec{p})$  : le terme géométrique représentant l'angle solide de détection.
- $A(\vec{s}, \vec{p})$  : le terme modélisant l'atténuation du flux de photons au travers du collimateur.

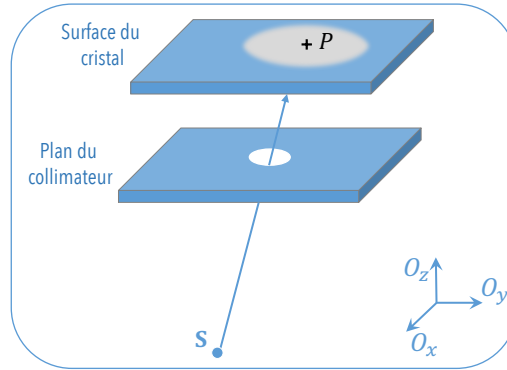


FIGURE 2.9 – Schéma de principe de la modélisation analytique de la réponse géométrique du système.

L'angle solide de détection est exprimé suivant (Figure 2.9),

$$G(\vec{s}, \vec{p}) = \frac{\vec{SP} \cdot \vec{e}_z}{4\pi \|\vec{SP}\|^2} \quad (2.17)$$

Le facteur lié à l'angle solide,  $G(\vec{s}, \vec{p})$  dépend uniquement de la distance entre la source  $S$  et le point de détection au niveau de la surface du cristal  $P$ . Le calcul de l'angle solide donné ci-dessus n'est valable qu'à la condition d'une unité de surface circulaire. Dans notre cas, chacun des éléments de détection du système possède une surface rectangulaire, l'adaptation de la formule ci-dessus a été réalisée par V. Bekaert (Bekaert, 2006) et ne sera pas détaillée ici. L'atténuation du flux de photons au travers du collimateur est modélisée par :

$$A(\vec{s}, \vec{p}) = e^{-\mu L(\vec{s}, \vec{p})} \quad (2.18)$$

Où  $\mu$  représente le coefficient d'atténuation linéique total à l'énergie considérée et pour un matériau de collimateur donné.  $L(\vec{s}, \vec{p})$  représente la distance parcourue par le flux de photons au travers du collimateur. Ce terme est estimé en calculant les points d'intersections entre la ligne de réponse ( $\vec{SP}$ ) et les volumes analytiques élémentaires (2 cônes et 1 cylindre) constituant le collimateur.

Le collimateur de 8,5 mm d'épaisseur, est modélisé par un cône inférieur de 90° d'ouverture ( $h = 1,5$  mm,  $r = 1,5$  mm), un cône supérieur de 90° d'ouverture également ( $h = 7$  mm,  $r = 7$  mm) et un cylindre ( $h = 1$  mm,  $r = 1$  mm). Un sur-échantillonnage du plan de détection peut être réalisé dans le but de négliger le terme lié à l'angle solide. Cette approche permet une modélisation plus précise de l'atténuation au travers du collimateur. La distance de pénétration est dans ce dernier cas précisément prise en compte, cependant le temps de calcul s'en retrouve augmenté.

#### 2.4.2 Prise en compte des interactions dans le cristal

LE modèle géométrique explicité ci-dessus ne prend pas en considération la modélisation des interactions dans le cristal, limitant par-delà sa précision en comparaison d'une modélisation par SMC. En effet, pour un photon incident donné, seule la probabilité d'être transmis au travers du collimateur,  $P_G$  est estimée, la surface de détection est ainsi considérée comme « parfaite ». Plusieurs approches permettant la prise en

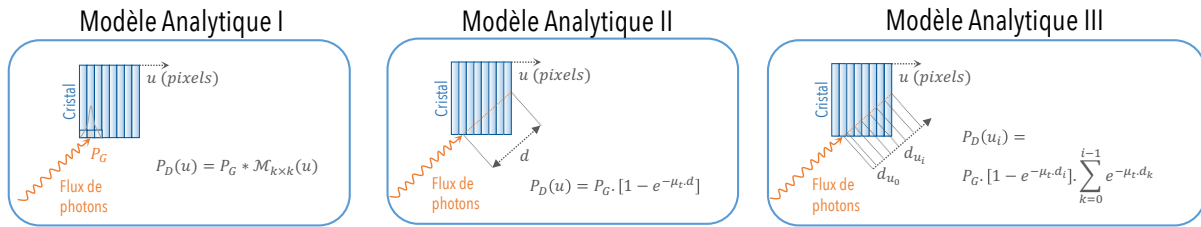


FIGURE 2.10 – Figure présentant les différentes stratégies de modélisations de la pénétration dans le cristal.

compte de la réponse du cristal ont été développées dans le cadre de cette thèse, leurs caractéristiques ainsi que leurs principes seront détaillés dans cette section (Figure 2.10). Dans chacune d’elles, l’approximation suivant laquelle chaque module de détection est indépendant vis-à-vis des autres est réalisée.

Le premier modèle est dénommé **Analytique I** (Figure 2.10). Cette modélisation est développée autour du précalcul de la réponse intrinsèque par **SMC** et de son utilisation dans un deuxième temps sous forme de masque constitué de  $i \times i$  pixels de détection selon les axes  $u$  et  $v$  respectivement (Figure 2.11 & 2.12). Dans cette optique, nous avons considéré une simulation **GATE** modélisant l’interaction d’un faisceau de  $10^8$  photons au travers du cristal scintillant. Ce dernier possède une incidence normale à la surface de détection et le point d’impact correspond au centre du pixel central du module central.

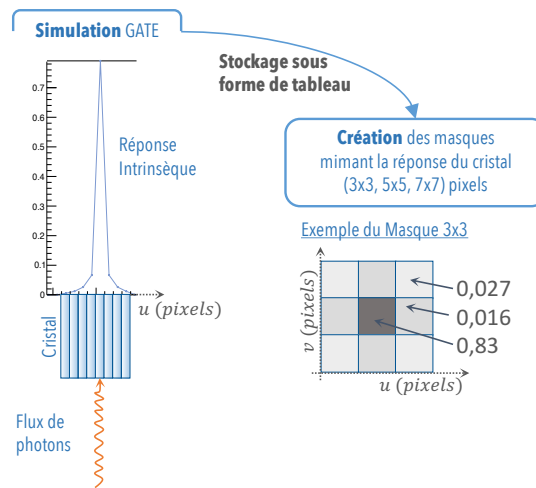


FIGURE 2.11 – Schéma de principe de la création des masques mimant la réponse intrinsèque du modèle simulé.

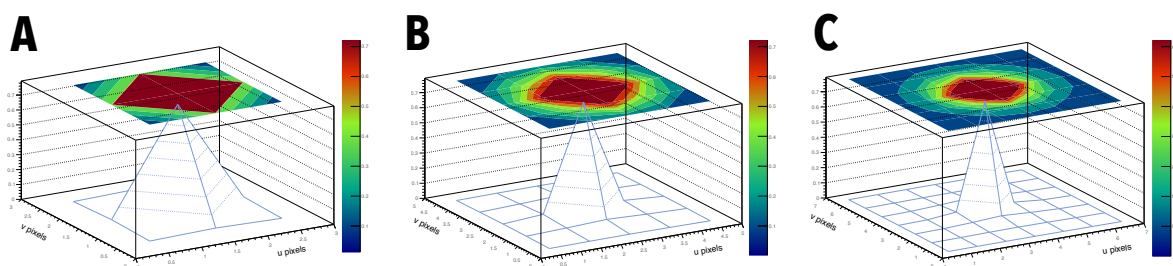


FIGURE 2.12 – Figures illustrant les masques bidimensionnels réalisés à partir du modèle simulé dans le cas d’une considération de (A)  $3 \times 3$  pixels (B)  $5 \times 5$  pixels (C)  $7 \times 7$  pixels.

Le collimateur n’a pas été modélisé, seule la réponse intrinsèque nous importe. Suite au traitement *standard* des simulations **GATE** obtenues, les masques 2D normalisés mimant la réponse simulée du cristal ont été mis en forme. Trois degrés de discrétisation ont été considérés,  $3 \times 3$  pixels (**Modèle Analytique I-3**),  $5 \times 5$  pixels (**Modèle Analytique I-5**) et  $7 \times 7$  pixels (**Modèle Analytique I-7**), permettant une couverture différente de l’espace de détection. La modélisation par les masques permet une prise en compte efficace en terme de vitesse de calcul, de la réponse du cristal à un flux de photons incidents. L’inconvénient majeur de ce modèle simpliste réside dans sa non prise en compte de l’incidence des photons.

Dans le but de pallier à ce défaut, le **Modèle Analytique II** fut entrepris (**Figure 2.10**). Celui-ci reproduit, la probabilité de première interaction dans le cristal, pour une direction et une énergie de photon incident donnée. Nous considérons un photon incident de direction  $(V_x, V_y, V_z)$ , d'énergie  $E$ , dont la probabilité de passer le collimateur lui étant associée est de  $P_G$  pour un pixel  $(u_i, v_i)$  donné. La distance parcourue,  $d$ , par ce photon au travers du module est ensuite calculée. Le module de détection ( $18,4 \times 18,4 \times 28 \text{ mm}^3$ ) est ici homogènement constitué de YAP(Ce). Les gaps en aluminium de  $0,1 \text{ mm}$  entre les pixels de cristal scintillant ne sont ainsi pas modélisés. La probabilité de première interaction dans le cristal est déterminée par :

$$P_I = 1 - e^{-\mu_t d} \quad (2.19)$$

Avec  $\mu_t$  : le coefficient d'atténuation dans le YAP(Ce) pour une énergie  $E$ .

En considérant que la probabilité de première interaction reflète la probabilité pour un photon d'être détecté dans un pixel de détection donné, nous obtenons la probabilité reflétant la réponse du cristal au flux incident par  $P_D = P_I \times P_G$ . Cette dernière approximation sous-entend que chaque lieu de première interaction et lieu de détection « réel » se situe dans un même pixel. L'avantage de ce modèle permet une prise en compte de la direction incidente dans la modélisation de la réponse du cristal. Cependant la modélisation se révèle plus complexe que le **Modèle Analytique I** entraînant ainsi par-delà une augmentation notable du temps de calcul (*de l'ordre d'un facteur 2*).

La dernière modélisation mise en place est nommée **Modèle Analytique III** (**Figure 2.10**). Celle-ci dispose de la modélisation de la pénétration dans le cristal la plus élaborée. Le temps de calcul s'en retrouve dès lors détérioré d'un facteur non négligeable ( $\sim 3$ ) en moyenne par rapport à la modélisation simpliste réalisée avec les masques. Ce modèle repose sur les mêmes principes généraux que le **Modèle Analytique II**. Cependant, la probabilité de première interaction n'est plus attribuée à l'unique pixel de détection touché  $(u_i, v_i)$ , mais celle-ci est distribuée tout au long du parcours du photon incident au travers du cristal. Pour ce faire il est nécessaire de calculer les distances  $d_i$  parcourues dans chacun des pixels  $(u_i, v_i)$  traversés par la droite caractérisant le photon incident. Une fois ces longueurs connues, la probabilité de première interaction est calculée pour un pixel  $(u_i, v_i)$  donné par :

$$P_I(u_i, v_i) = \left(1 - e^{-\mu_t d_i}\right) \sum_{k=0}^{i-1} e^{-\mu_t d_k} \quad (2.20)$$

Le terme sommé représente ici la perte dû à l'atténuation du faisceau au travers des  $(i-1)$  pixels de détection précédents. De la même manière que dans le cas du **Modèle Analytique II**, et en considérant les mêmes approximations quant au lieu de détection, la probabilité de détection pour un photon incident de poids géométrique  $P_G$ , est donnée pour un pixel de détection  $(u_i, v_i)$  traversé, par :

$$P_D(u_i, v_i) = P_I(u_i, v_i) \times P_G \quad (2.21)$$

## 2.5 Evaluation de la modélisation analytique de la réponse du système

Suite à la description de l'ensemble des modèles analytiques permettant une prise en compte de la réponse géométrique et intrinsèque du système, cette partie concernera leurs évaluations. Une comparaison des réponses acquises avec les différentes modélisations analytiques et la modélisation simulée sera entreprise en considérant plusieurs cas de figures.

### 2.5.1 Stratégies d'évaluation

NOUS avons quantifié dans un premier temps la similarité des réponses entre le modèle analytique sans prise en compte de la réponse intrinsèque et le modèle *référence* simulé. Dans un deuxième temps, l'évaluation de la prise en compte de la pénétration dans le cristal sera discutée.

La divergence des réponses géométriques a été déterminée par l'utilisation de trois plans de détection « parfaits », permettant une caractérisation complète de la géométrie de détection du système. Les trois détecteurs disposent des spécificités suivantes (**Figure 2.13**) :

- Le **détecteur 1**, positionné en entrée du collimateur ( $z = 26,5 \text{ mm}$ ), permet une caractérisation du flux entrant. Il mesure  $22,48 \text{ mm}$  selon  $O_y$  et  $56 \text{ mm}$  selon  $O_x$ .
- Le **détecteur 2**, placé en sortie du collimateur ( $z = 40,5 \text{ mm}$ ), permet quant à lui une caractérisation du flux traversant l'ouverture sténopée. Ces dimensions sont de  $26 \text{ mm}$  selon  $O_y$  et de  $49 \text{ mm}$  selon  $O_x$ .

- Le **détecteur 3**, placé à la distance focale de la gamma caméra ( $z = 87,1 \text{ mm}$ ), permet une mesure de la réponse géométrique du système. Il couvre une largeur de  $49 \text{ mm}$  selon  $O_x$  et une longueur de  $116 \text{ mm}$  selon  $O_y$ .

La surface de détection de chacun des détecteurs ci-dessus a été échantillonnée en élément de  $1 \text{ mm}^2$ .

L'évaluation des modélisations a été effectuée en réalisant les cas de figures suivants (**Figure 2.13**),

- Une comparaison des réponses géométriques obtenues par les différents modèles pour chacun des trois détecteurs dans le cas de plusieurs points sources. Leurs positions relatives ont été déterminées par tirage uniforme dans le champ de vue du système.
- Une comparaison des réponses géométriques obtenues par les différents modèles pour chacun des trois détecteurs dans le cas d'un objet cylindrique de  $40 \text{ mm}$  de diamètre et de  $16 \text{ mm}$  de hauteur. Ce cas de figure permet une couverture importante du champ de vue entraînant ainsi une complémentarité vis-à-vis du cas basé sur les points sources.

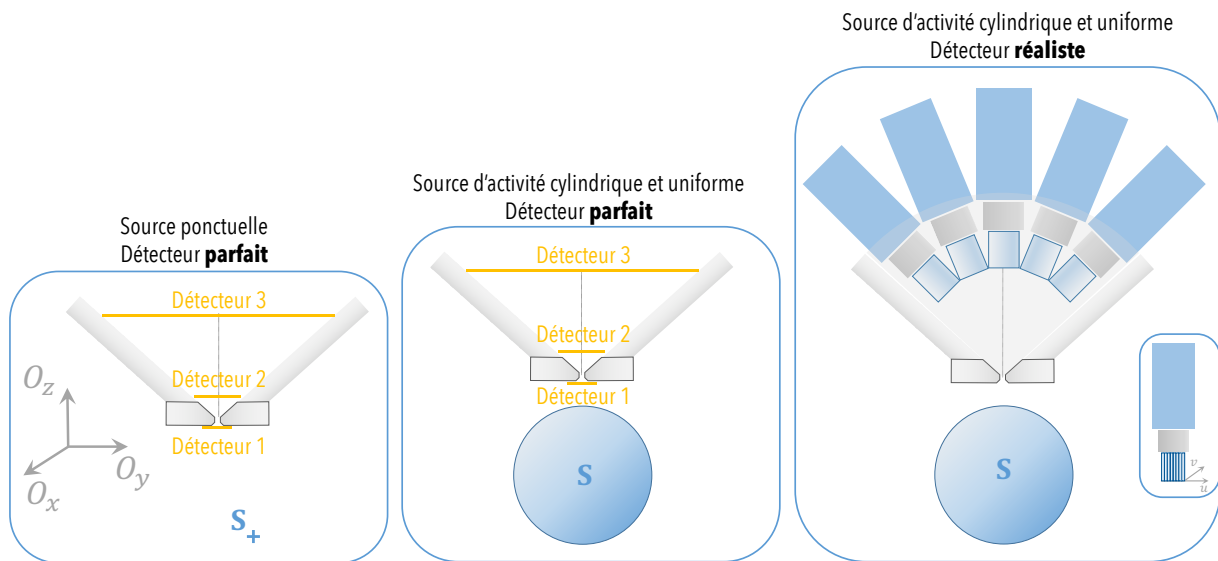


FIGURE 2.13 – Figure représentant les différents cas de figures envisagés pour l'évaluation des approximations de modélisation.

Dans un deuxième temps, les divergences de modélisation ont été quantifiées en considérant l'ensemble du processus de détection (*avec les modules de détection*). Pour ce faire, une comparaison des réponses totales (*intrinsèque et géométrique*) obtenues à partir des différents modèles a été effectuée. Cette situation comparative incorpore une source d'activité cylindrique et uniforme (**Figure 2.13-C**). Le système ainsi reproduit dans son intégralité, incorpore un fenêtrage en énergie de  $[80, 200] \text{ keV}$  couplé à une résolution en énergie de 30% à  $140 \text{ keV}$ .

La modélisation de l'émission uniforme et isotrope des photons dans l'objet a été réalisée par méthode Monte Carlo. Plusieurs tirages aléatoires ont été effectués dans le but de déterminer les caractéristiques propres (*position, direction*) à chacun des photons émis. Ainsi, seule les divergences de réponses de détection ont pu être quantifiées, le transport de photons au niveau de l'objet étant semblable dans chacune des modélisations (*simulé & analytiques*). Pour ce faire, le terme lié à l'angle solide a été négligé dans l'équation 2.17 (p.62) dans le cas des modélisations analytiques.

Les projections bidimensionnelles obtenues suivant chacun des détecteurs et pour chaque cas de figure ont ensuite été comparées par analyse statistique entre le modèle référence et les modèles analytiques. Pour ce faire le coefficient de détermination a été calculé, de la manière suivante :

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (u_i - v_i)^2}{\sum_{i=1}^N \left( u_i - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N u_i \right)^2} \quad (2.22)$$

Avec,  $v_i$  la valeur du bin  $i$  d'une projection échantillonnée d'un détecteur donné (1, 2 ou 3) obtenue avec le modèle référence et  $u_i$  la valeur du bin  $i$  d'une projection échantillonnée d'un détecteur donné (1, 2 ou 3) obtenue avec les modèles analytiques *avec ou sans* prise en compte du cristal. Une valeur de 1 signifie

un parfait accord entre le modèle *référence* et le modèle *approximé*, alors qu'une valeur de 0 signifie une divergence totale entre ceux-ci.

L'erreur relative en terme d'intégrale de la projection entre les modèles simulé et analytiques a été évaluée comme suit :

$$E_R = \frac{|N_A - N_S|}{N_S} \quad (2.23)$$

Avec,  $N_S$  et  $N_A$  les nombres de photons détectés totaux dans le cadre des modélisations par simulation et analytiques respectivement.

Pour chacune des modélisations, les acquisitions suivantes ont été réalisées,

- plusieurs acquisitions de  $10^8$  photons par point source pour chacun des plans de détection (1, 2, 3).
- plusieurs simulations consistant en une émission isotrope et uniforme de  $1,8 \times 10^9$  photons contenue dans le volume cylindrique pour chacun des plans de détection (1, 2, 3).
- plusieurs simulations basées sur une émission isotrope et uniforme de  $5 \times 10^9$  photons contenue dans le volume cylindrique dans le cas d'une comparaison des réponses totales.

Le  $R^2$  a été calculé pour chaque jeux de simulations (16 au total), puis la moyenne et l'écart type ont été estimés à partir de cet échantillon. Une comparaison qualitative des différentes approximations sera dans un premier temps effectuée, puis une comparaison quantitative suivant la métrique statistique de similarité ( $R^2$ ) sera présentée.

## 2.5.2 Caractérisation et évaluation de la réponse géométrique

LA **Table 2.3** complète les résultats quantitatifs de la **Figure 2.17** (*cas des points sources*) dans le cas d'une distribution d'activité uniforme cylindrique. Les résultats exposés illustrent une concordance certaine

TABLE 2.3 – Similarité des réponses entre modélisation **analytique** et **simulé**

Type de détecteur	$R^2$
Détecteur 1 ( <i>géométrique</i> )	$1,0 \pm 0,0$
Détecteur 2 ( <i>géométrique</i> )	$0,998 \pm 0,003$
Détecteur 3 ( <i>géométrique</i> )	$0,991 \pm 0,011$
Modules de détection ( <i>totale</i> )	$0,997 \pm 0,002$

des réponses géométriques obtenues avec le modèle analytique par rapport à la modélisation par simulation. En effet, le  $R^2$  est proche de sa valeur optimale tant dans le cas de figure des points sources dispersés dans le champ de vue que dans le cas d'une distribution d'activité uniforme et cylindrique (**Figure 2.14** & **2.15**). La prise en compte de la réponse intrinsèque dans la modélisation par simulation entraîne une surestimation du nombre véritable de photons détectés de l'ordre de 39% par une modélisation analytique.

Ce dernier point a conduit au développement de stratégies de modélisation analytique de la réponse intrinsèque et sera discutée dans la section ci-dessous. Néanmoins, la structure de la réponse (*projection normalisée*) produite possède un bon accord avec la simulation ( $R^2 \sim 99\%$ ) (**Figure 2.16** & **2.3**). Egalement, tant l'efficacité de détection que la résolution spatiale *géométriques* obtenues avec une modélisation analytique sont en conformité avec les valeurs calculées précédemment dans le cadre du modèle simulé (**Tables 2.4** & **2.1** (p.60)). Les écarts calculés sont de  $\sim 0,1\%$  et  $\sim 1\%$  dans les cas de l'efficacité et de la résolution spatiale géométriques respectivement (**Figure 2.4**).

TABLE 2.4 – Caractéristiques de la modélisation **analytique**

Type	Efficacité géométrique ( $10^{-3}\%$ )	Résolution spatiale géométrique (mm)
Modèle Analytique	$8,04 \pm 0,09$	$1,98 \pm 6,31 \times 10^{-3}$

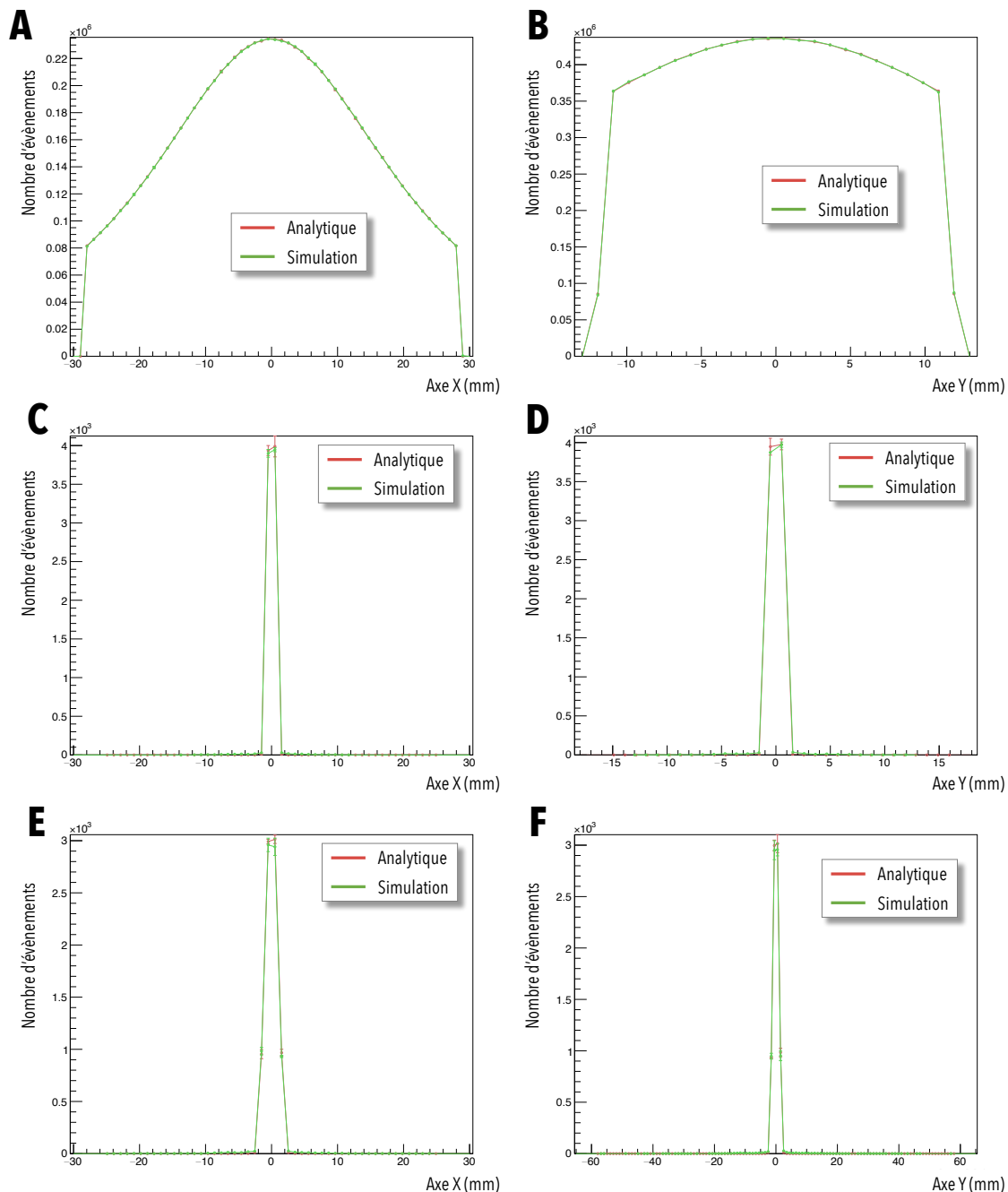


FIGURE 2.14 – La figure présente les différents profils sommés des projections bidimensionnelles acquises, caractérisant la *réponse géométrique*, obtenus avec les modèles **Analytique** et **Simulé** dans le cas d'une source ponctuelle centrée sur le champ de vue. Les indices **A, C, E** reflètent le profil selon l'axe X sommé selon l'axe Y pour les **détecteurs 1, 2 et 3** respectivement. Les indices **B, D, F** décrivent quant à eux le profil selon l'axe Y sommé selon l'axe X pour les **détecteurs 1, 2 et 3** respectivement.

### 2.5.3 Prise en compte de la pénétration dans le cristal

LES stratégies de modélisation de la pénétration dans le cristal permettent une restitution plus fidèle du nombre de photons détectés, l'erreur relative diminuant fortement jusqu'à atteindre 15% dans le cas des modèles **Analytique II** ou **III** (Figure 2.19-B). Cependant, une divergence certaine avec le modèle simulé apparaît dans la structure globale de la projection, le  $R^2$  étant dégradé jusqu'à atteindre une valeur de l'ordre de 85% dans le cas des modèles **Analytique I** et **II** (Figure 2.19-A).

L'approximation selon laquelle la réponse intrinsèque est indépendante de l'incidence des photons n'est ainsi pas tolérable (5-6% d'écart en terme de similarité par rapport au modèle simulé Figure 2.19-A). La modélisation **Analytique III** se démarque par sa bonne restitution du nombre total de photons détectés ( $E_R \sim 15\%$  (Figure 2.19)) tout en permettant la restitution la plus juste de la structure globale de la projection (99%



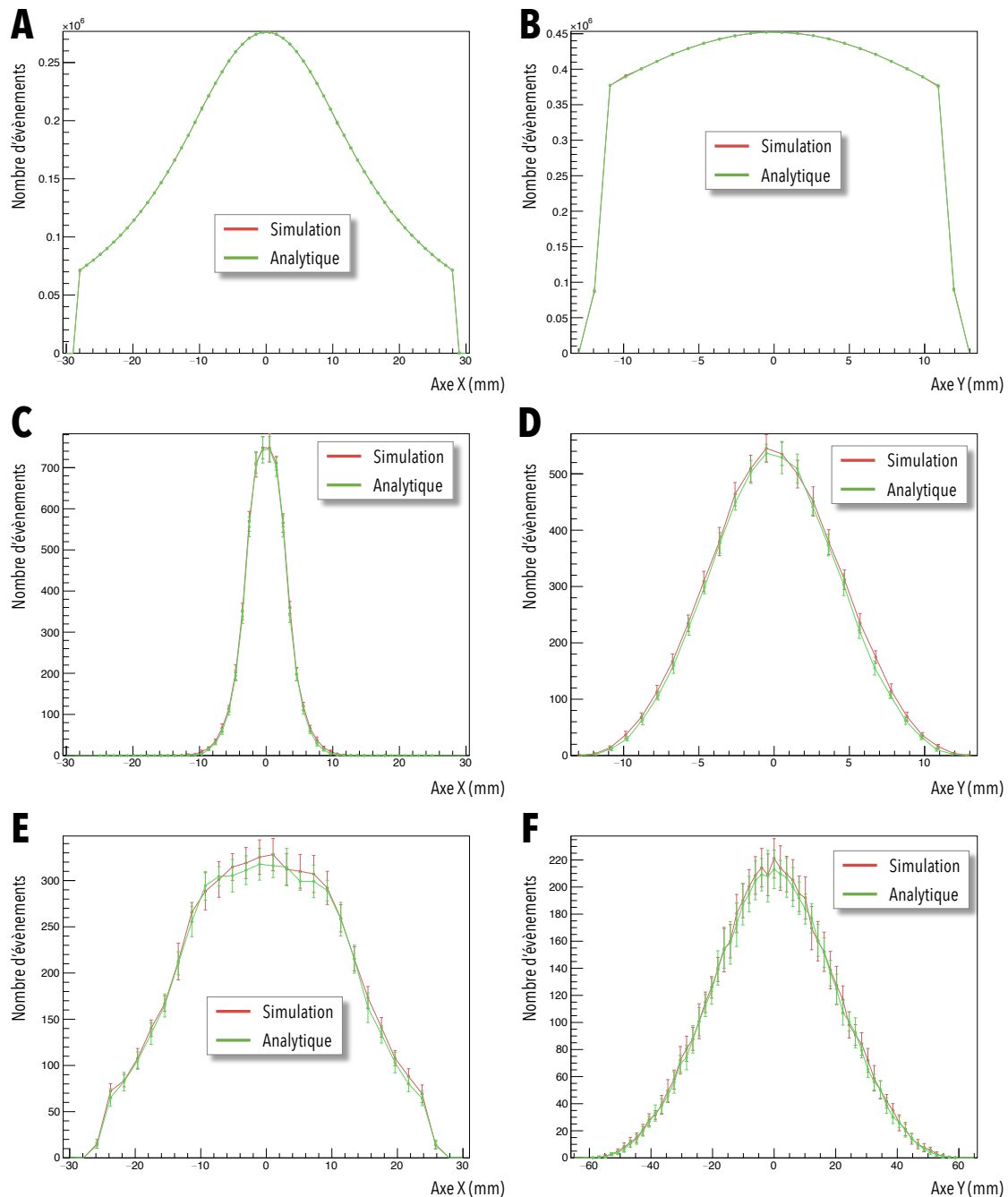


FIGURE 2.15 – La figure présente les profils unidimensionnels sommés caractérisant la *réponse géométrique* de ces deux modèles dans le cas d'une source cylindrique uniforme placée au centre du champ de vue. De la même manière que ci-dessus les indices **A**, **C**, **E** reflètent le profil selon l'axe X sommé selon l'axe Y pour les **détecteurs 1, 2 et 3** respectivement. Les indices **B**, **D**, **F** décrivent quant à eux le profil selon l'axe Y sommé selon l'axe X pour les **détecteurs 1, 2 et 3** respectivement.

(Figure 2.19)). Nous pouvons ainsi conclure que la probabilité de première interaction est de manière générale proportionnelle à la probabilité de détection pour chacun des pixels, les lieux de première interaction et de détection étant relativement proches.

Les modélisations analytiques surestiment également (*en moyenne*  $\sim 5 - 6\%$ ) de manière générale l'efficacité totale « véritable » obtenue avec le modèle simulé ( $7,57 \times 10^{-3}$  sans fenêtrage en énergie) (Figure 2.20).

## 2.5.4 Synthèse

NOUS avons démontré dans la **section** 1.6.2, la concordance des réponses géométriques entre le **Modèle Analytique**, ne prenant en compte que l'atténuation au travers du collimateur, et le **Modèle Simulé** mimant l'ensemble des interactions dans le détecteur excepté dans le module de détection en lui-même. Ce-

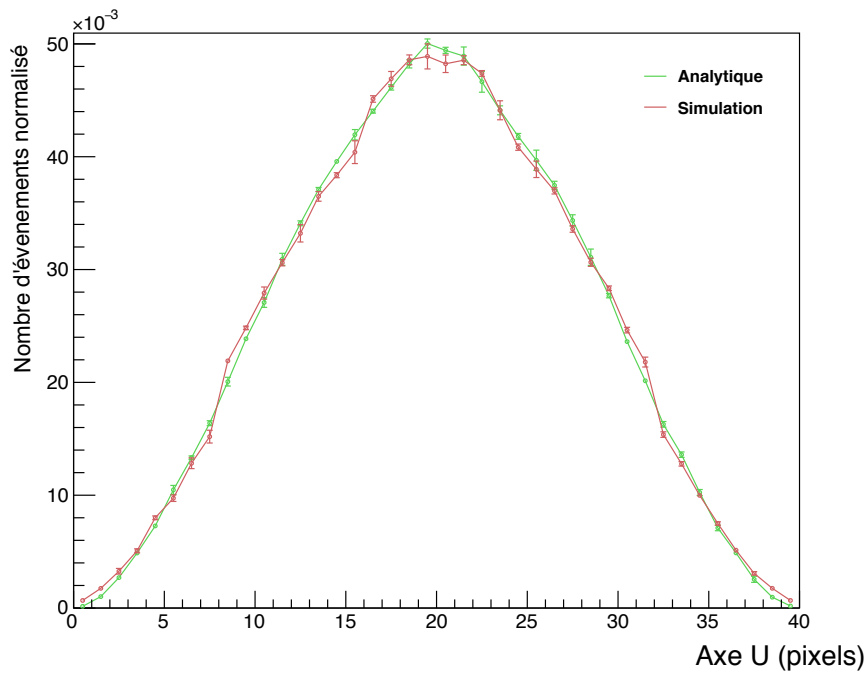


FIGURE 2.16 – La figure reflète les profils sommés caractérisant la *réponse totale* du modèle simulé, et la *réponse géométrique* fournie par la modélisation analytique dans le cas d'une source cylindrique uniforme placée au centre du champ de vue. L'intégrale des profils a été normalisée à l'unité.

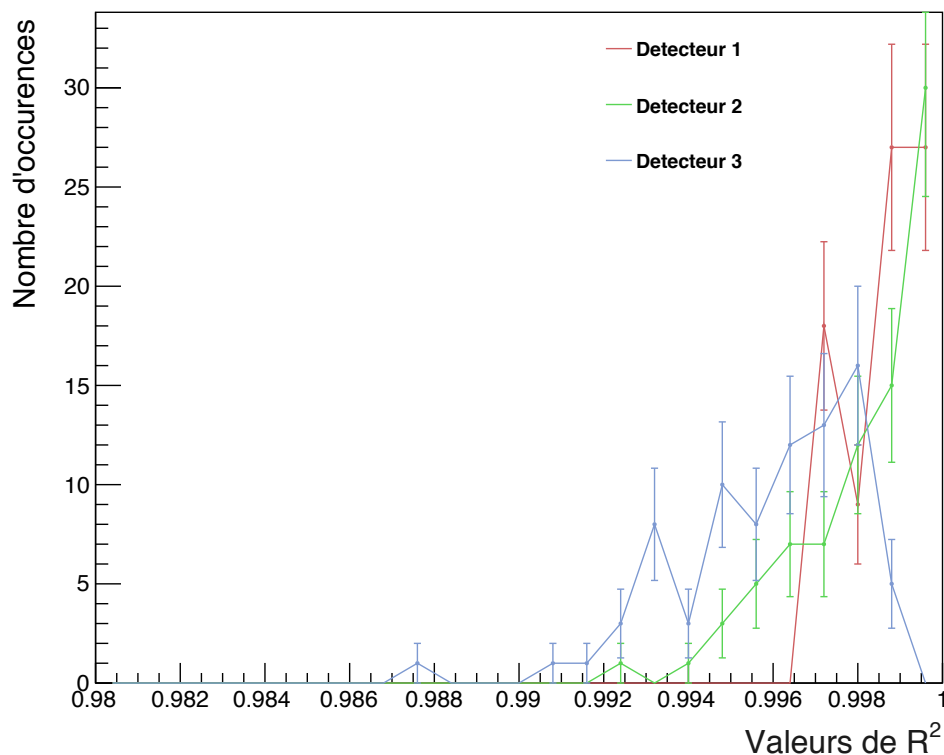


FIGURE 2.17 – La figure regroupe les valeurs de similarité ( $R^2$ ) des *réponses géométriques* entre modèle analytique et simulé dans le cas de plusieurs sources ponctuelles placées à différentes positions dans le champ de vue.

pendant, lors de la prise en compte des phénomènes inhérents aux modules de détection, l'erreur relative quant au nombre de coups détectés entre les deux modèles se révèle être importante ( $\sim 40\%$  (Figure 2.19)). Néanmoins, la structure globale de la réponse reste cohérente, la similarité étant de l'ordre de 99% entre les projections normalisées (Figure 2.19). Une prise en compte de la pénétration dans le cristal au niveau du

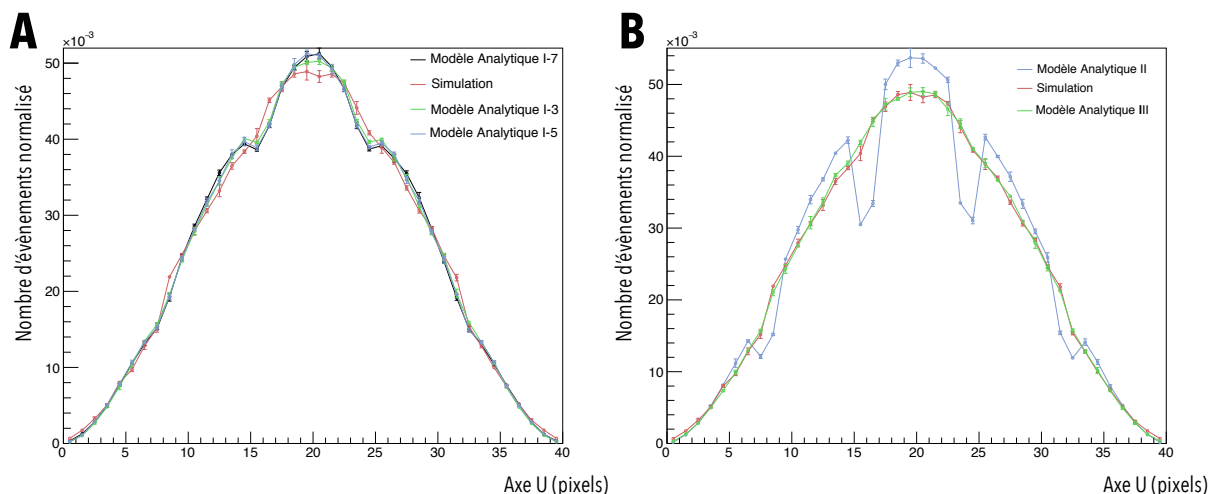


FIGURE 2.18 – Les figures (A) et (B) présentent les différents profils sommés et normalisés des projections 2D acquises, caractérisant la réponse totale obtenue avec les différents modèles Analytiques et Simulé dans le cas d'une distribution d'activité uniforme et volumique, centrée sur le champ de vue.

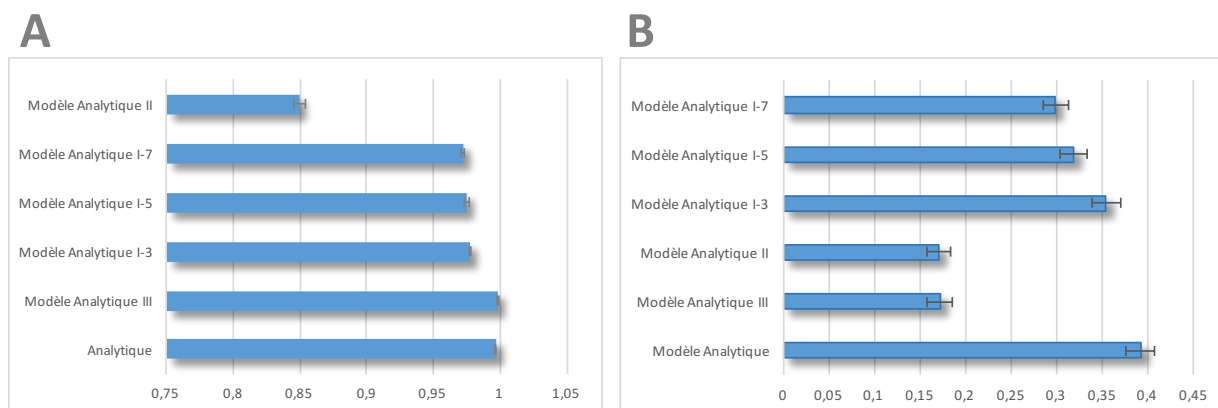


FIGURE 2.19 – La figure (A) présente les différentes valeurs de similarité pour chacun des modèles Analytiques avec le modèle Simulé dans le cas d'une distribution d'activité uniforme et volumique. La figure (B) traduit l'erreur relative en terme d'intégrale de la projection entre le modèle Simulé et les modélisations Analytiques.

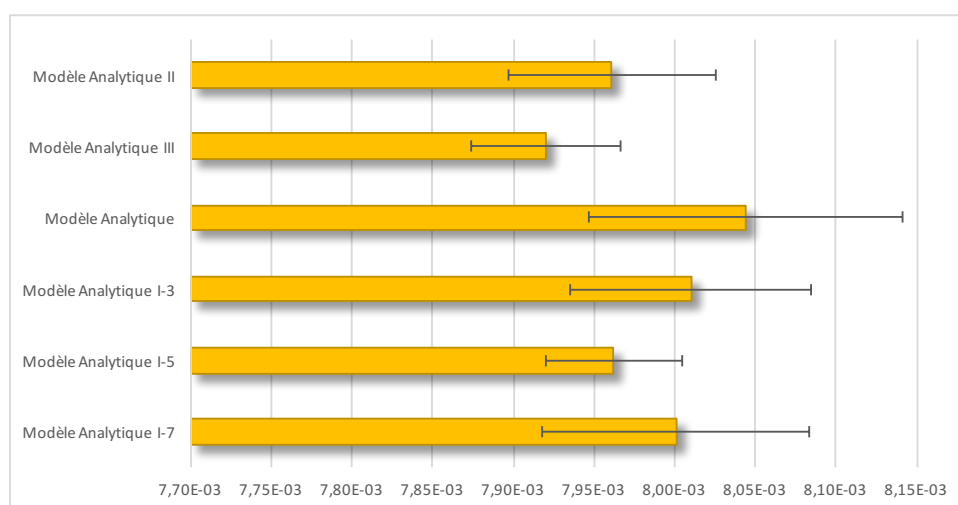


FIGURE 2.20 – La figure reflète l'efficacité totale (%) obtenue pour chacun des modèles analytiques dans le cas d'une source ponctuelle placée au centre du champ de vue.

modèle analytique par une modélisation précise des probabilités de première interaction permet une diminution notable de l'erreur sur le nombre de coups détectés tout en conservant une structure de projection

similaire.

Nous avons donc choisi de ne sélectionner que le **Modèle Analytique simple et III** dans la suite de ce manuscrit et d'avoir recourt à une courbe de calibration dans le but de s'affranchir des erreurs quant aux nombres totaux de photons détectés. L'évaluation des différents **Modèles I et II** permet en effet de les éliminer, la réponse fournie se retrouvant dans ces cas de figures fortement dégradée.

## 2.6 Limitations des modèles développés

Au-delà de leurs localisations dans l'espace (*par rapport à la source émettrice*), les probabilités de détection, associées à chacun des cristaux, ne sont pas équivalentes dans le cas de figure où ils sont soumis à un flux de photons homogènes sur leurs surfaces respectives. La qualité de l'image reconstruite peut s'en retrouver fortement impactée. J. Moretti a montré que de petites variations localisées de l'uniformité, de l'ordre de 5 à 10%, peuvent entraîner la formation d'artefacts circulaires sur les images (Moretti and Roussi, 1993).

Les modèles développés, tant analytiques que simulé ne peuvent prendre en compte ou modéliser ces défauts intrinsèques liés aux conditions « réelles » de l'acquisition. Ainsi, après avoir décrit l'origine en détails de ces phénomènes, nous entreverrons les stratégies possibles en vue de leurs corrections, puis discuterons la méthode mise en place dans le cadre de cette thèse.

### 2.6.1 Origine de la non-uniformité de la réponse du détecteur

EN conditions réelles, différents phénomènes dégradants l'uniformité de la réponse liée aux limitations inhérentes du système de détection peuvent apparaître. Nous détaillerons dans la suite chacun d'eux ainsi que leurs origines respectives.

Chacun des cristaux du système de détection ne possèdent pas la même efficacité de détection, la même dimension, et leurs alignements géométriques respectifs ne sont pas identiques. Egaleme nt, les gains des différents PMT sont généralement variables. Ces perturbations propres au système conduisent de manière générale à une non uniformité de sa réponse dans le cas d'une irradiation homogène sur sa surface. Il est également à mentionner que la réponse d'une gamma caméra donnée du système TEMP est structurellement différente de celle produite par chacune des trois autres têtes comme nous le verrons dans la section suivante.

Les causes majeures de la non uniformité de la réponse sont, la non uniformité de l'efficacité de détection résultant de variations locales de rendement du cristal ainsi que de la non linéarité spatiale de l'efficacité de collection de la lumière scintillante par les PMT. En particulier, pour les événements situés dans les zones mortes ou de jonction (*efficacité minimum*) entre les PMT par rapport aux événements situés au centre d'un PMT (*efficacité maximum*). Les différences de sensibilité entre les PMT, les hétérogénéités dans les guides de lumière et les PMT ainsi que dans le cristal scintillant, et des dysfonctionnements électroniques, conduisent également à une non linéarité de la réponse. Les défauts de conception du collimateur (*hétérogénéité dans la réponse géométrique*) ainsi que la disparité des gains liés à chaque PMT entraînent également une dégradation de l'uniformité.

Les modèles de réponse de détecteur développés dans le cadre de cette thèse, pouvant être qualifiés « d'idéaux », ne permettent pas de reproduire ces phénomènes propres à la réalité du domaine de l'expérimentation. En effet, la réponse d'un bloc de détection donnée à un flux de particules est la même quelle que soit le module considéré tant dans le cas de la modélisation analytique que simulée : il n'y a ainsi aucune non linéarité ou uniformité dans la réponse.

### 2.6.2 Stratégies de correction

DANS le but de corriger ce phénomène, une irradiation homogène de la surface des gamma caméras est généralement réalisée. En pratique, cette irradiation peut être effectuée à l'aide d'un objet cylindrique radioactif uniforme placé au centre du champ de vue dans le cas d'un dispositif de détection en couronne, ou encore avec une source ponctuelle collimée, placée à une distance supérieure à  $5 \times$  le **Rayon De Rotation (ROR)** dans le cas d'un détecteur planaire. Il convient de différencier les méthodes de correction de l'uniformité intrinsèque ne prenant pas en compte le collimateur de celles corrigeant l'uniformité globale du système prenant en compte les défauts de conception du collimateur. Dans la pratique, ces deux types de correction doivent être réalisées et vérifiées régulièrement (Graham, 1995; Leong et al., 2001; Halama and Sajdak, 2012). Pour une vision détaillée des standards de correction de l'uniformité d'une caméra

gamma nous pouvons conseiller au lecteur le document de la société française de physique médicale basé sur les normes National Electrical Manufacturers Association (NEMA) (SFPM, 2012).

Initialement, l'ensemble des modules du système a été démonté et exposé à un flux homogène pendant de nombreuses heures. La distance de la source émettrice par rapport à la surface du module était suffisante pour considérer les rayonnements irradiants la surface du détecteur comme parallèles (*source à l'infini*). Le nombre moyen de photons détectés sur l'ensemble de la projection était ensuite calculé ( $\bar{p}$ ), et les coefficients correctifs dits de normalisation à appliquer pour chaque pixels de détection ( $j$ ) du module étaient déterminés par :

$$C(p) = \frac{\bar{p}}{p(j)} \quad (2.24)$$

Avec  $p(j)$  le nombre de photons détectés dans le pixel  $j$ .

Cette méthode possède de nombreux inconvénients, tels que de considérer la réponse d'un module comme indépendante de la présence des autres. Cette stratégie n'est également pas praticable sur le long terme, la calibration en uniformité devant être réalisée de manière régulière. En effet, dû à l'environnement radioactif, la réponse de détection du système a généralement tendance à se dégrader au cours du temps. Les contrôles qualités des appareillages nécessitent d'être réalisés rapidement, simplement et régulièrement. Pour conclure, chacun des modules impacte la détection des modules environnants, ainsi une calibration en uniformité précise doit être réalisée pour l'ensemble que constitue la tête de détection.

La considération de chacune des limitations évoquées ci-dessus, a entraîné la mise en place d'une nouvelle méthode de correction. Celle-ci est basée sur une acquisition expérimentale d'un cylindre contenant une activité uniforme et dont le volume permet une bonne couverture du champ de vue. Un grand nombre de pixels de détection est ainsi irradié durant l'acquisition. Le cylindre est constitué d'une paroi de plexiglas de 46 mm de diamètre (*hauteur 45 mm*). Le diamètre interne effectif de 40 mm a été rempli avec une solution de pertechnétate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de 1,55 GBq d'activité. L'accumulation des données a été réalisée sur une plage de 48 h dans le but de minimiser les fluctuations statistiques. De la même manière, une projection référence du même objet a été acquise à partir du modèle simulé. Ce dernier considéré comme *référence*, la réponse étant *idéale*, a permis la calibration de l'acquisition « *réelle* ». Dans cette optique, les facteurs de pondération pour chacun des pixels de détection des différentes têtes constituant le système ont été calculés.

Pour un pixel,  $j$ , donné du système de détection, les coefficients de calibration liés à l'uniformité sont calculés à partir des projections normalisées « *réelles* » et simulées, telles que :

$$C_j = \frac{p_s(j)}{p(j)} \quad (2.25)$$

Avec  $p_s(j)$  la valeur contenue dans le pixel  $j$  obtenue avec la modélisation par SMC, et  $p(j)$ , la valeur contenue dans ce même pixel mais obtenue par une tête de détection donnée dans le cas de l'acquisition « *réelle* » (Figures 2.21 & 2.22).

Plusieurs constatations émanent de l'analyse des Figures 2.24, 2.21 et 2.23. La réponse de chacune des têtes de détection est structurellement différente (Figure 2.21). Toutefois, globalement une bonne concordance est observée entre la réponse simulée et les réponses expérimentales des différentes têtes. Les facteurs de calibration sont en effet en moyenne de 1 ( $1,04 \pm 0,01$ ;  $0,96 \pm 0,01$ ;  $0,95 \pm 0,01$ ;  $0,96 \pm 0,02$  pour respectivement les têtes 1, 2, 3 et 4), ce qui sous entend que majoritairement aucune correction n'est à réaliser (Figure 2.23). Nous constatons également, que la dispersion autour des valeurs moyennes est relativement faible de l'ordre de  $0,27 \pm 0,01$  (26%);  $0,25 \pm 0,01$  (26%);  $0,24 \pm 0,01$  (25%) pour les têtes 1, 2 et 3 respectivement (Figure 2.23). Visuellement, le nombre de pixels « *morts* », n'ayant détectés aucun événements sur la durée totale de l'acquisition, semble limité sur les têtes 1 et 3 (Figure 2.21).

Cependant, dans le cas de la tête 2, une zone morte non négligeable apparaît (Figure 2.21). Cet effet est également visible et plus marqué dans le cas de la tête 4 (Figure 2.21). La réponse de cette dernière semble de nature différente, en effet, la valeur de dispersion est double de l'ordre de  $0,45 \pm 0,02$  (47%) (Figure 2.23). La distribution des coefficients d'uniformité est également structurellement divergente dans le cas de chacune des têtes de détection (Figure 2.21). Ce dernier point est corroboré par la saturation de l'échelle de couleur observée, sous entendant que plusieurs valeurs de correction sont très élevées (*valeurs de pixels faibles*) (Figures 2.21 & 2.24). Nous pouvons observer sur les Figures 2.21 & 2.22, une zone clairement sous estimée sur la partie gauche dans le cas des têtes 2 et 3.

Ces divergences notables observées dans le cas des deux têtes incriminées sont liées aux limitations du système de détection actuel. Les origines peuvent être de différentes natures, électroniques, mécaniques ou encore liées à la détection en elle même (*PMT, cristaux segmentés, guide de lumière, etc ...*).

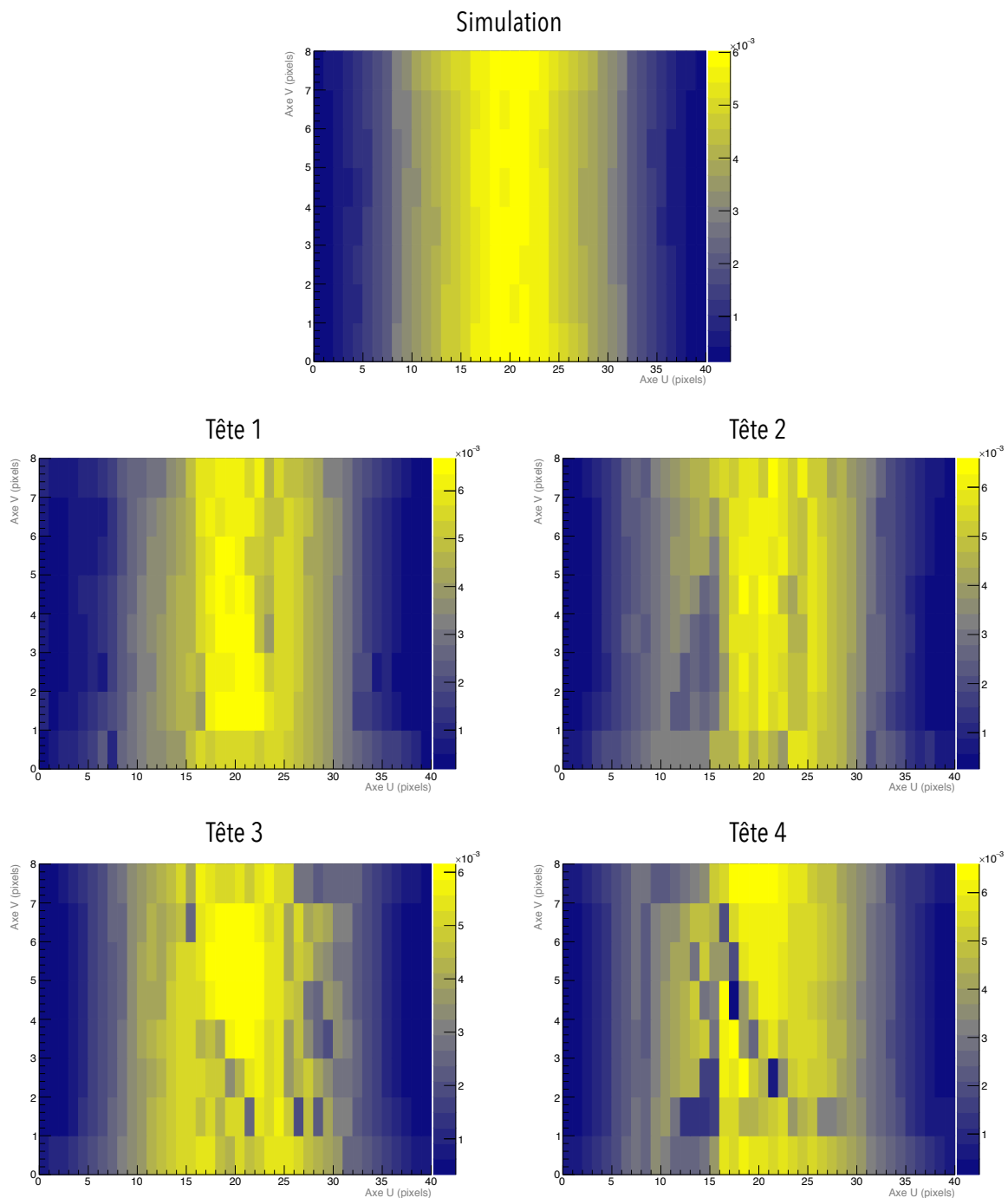


FIGURE 2.21 – Figure représentant les projections 2D liées à l’acquisition *expérimentale* et *simulée* de l’objet cylindrique.

### 2.6.3 Prise en compte des facteurs de calibration

LA calibration en uniformité décrite ci-dessus ne peut être réalisée qu’à la condition qu’une concordance globale dans la structure des projections entre acquisition *réelle* et *simulée* existe. Cette correspondance de la modélisation simulée vis-à-vis de l’expérience a été mise en avant dans la section précédente.

Différentes stratégies de prise en compte des facteurs correctifs peuvent être réalisées, nous les décrivons dans la suite de cette section. Les facteurs de calibration obtenus peuvent être appliqués directement sur les mesures (*avant toute étape de reconstruction*), suivant  $p_C(j) = C(j) \times p(j)$  pour chacun des pixels de détection  $j$  d’une quelconque projection. Nous obtenons ainsi les valeurs  $p_C(j)$  pour un pixel donné, corrigées de l’uniformité. Nous avons choisi de mettre en place cette approche de par la simplicité d’implémentation lui étant associée.

Cependant, une pondération par les facteurs correctifs sur le facteur de sensibilité peut être réalisée,

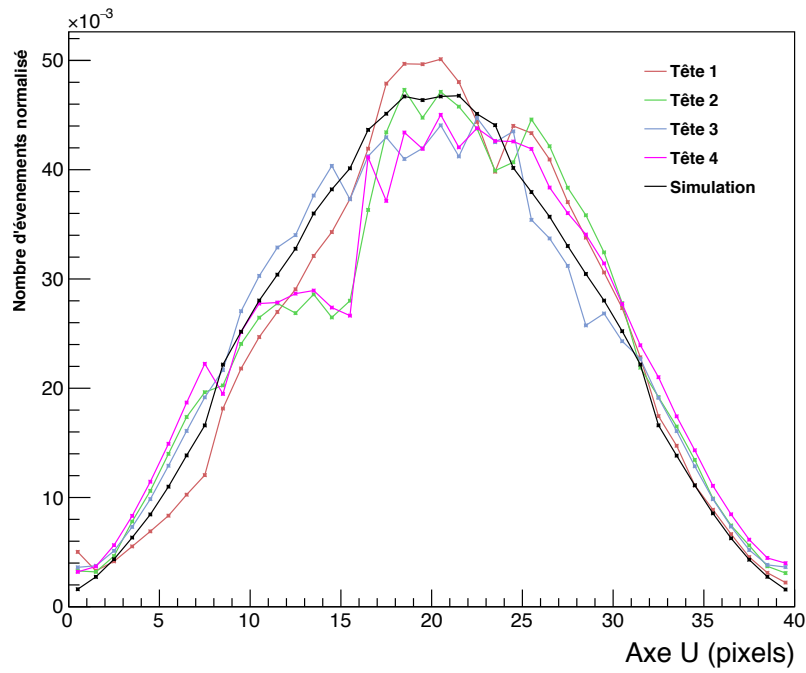


FIGURE 2.22 – Profils des projections 2D selon l'axe  $u$  et sommées selon l'axe  $v$  des différentes têtes de détection constituant notre système.

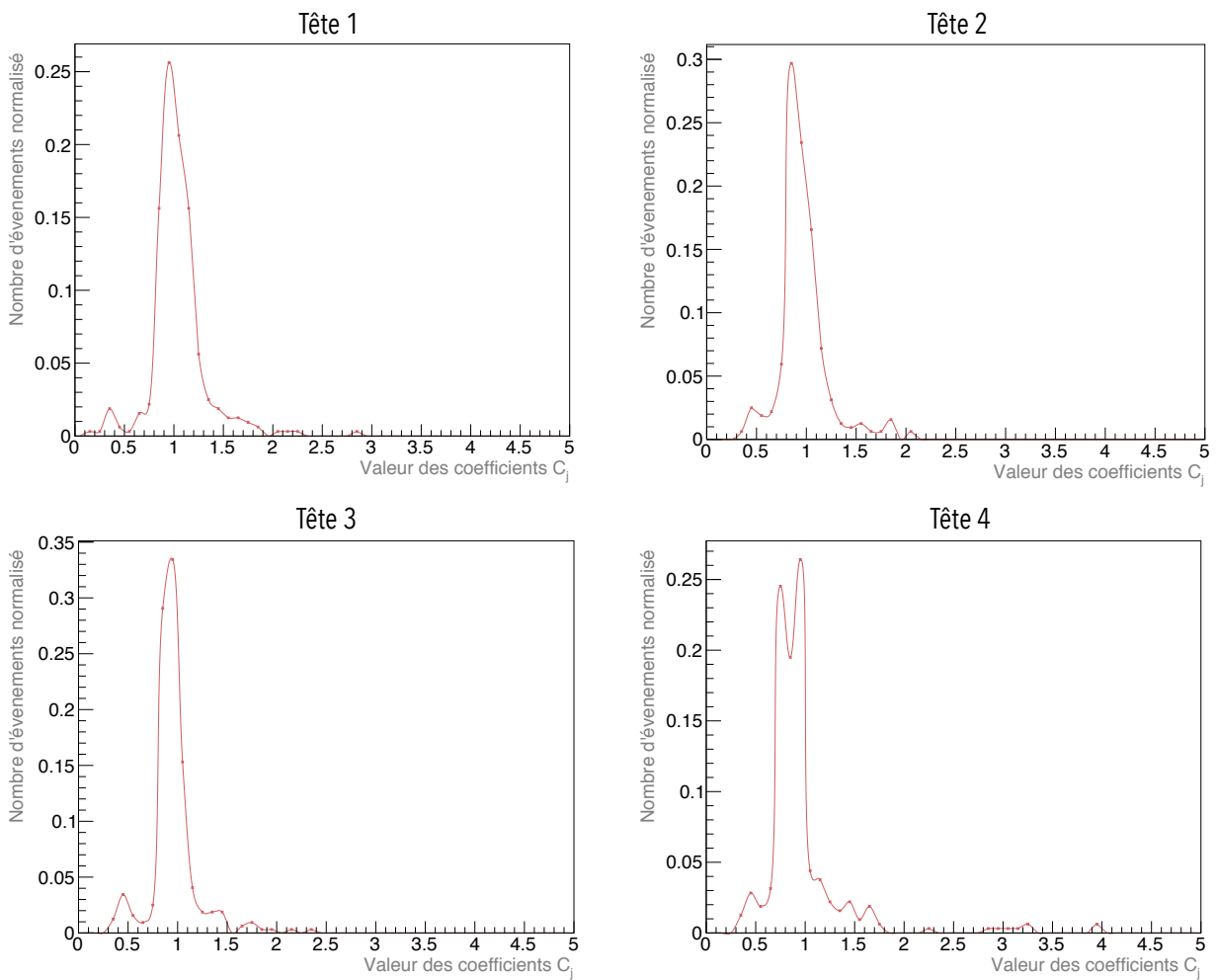


FIGURE 2.23 – Distribution des valeurs des coefficients d'uniformité  $C_j$  pour chacun des pixels de détection  $j$  et pour chacune des têtes de détection constituant notre système.

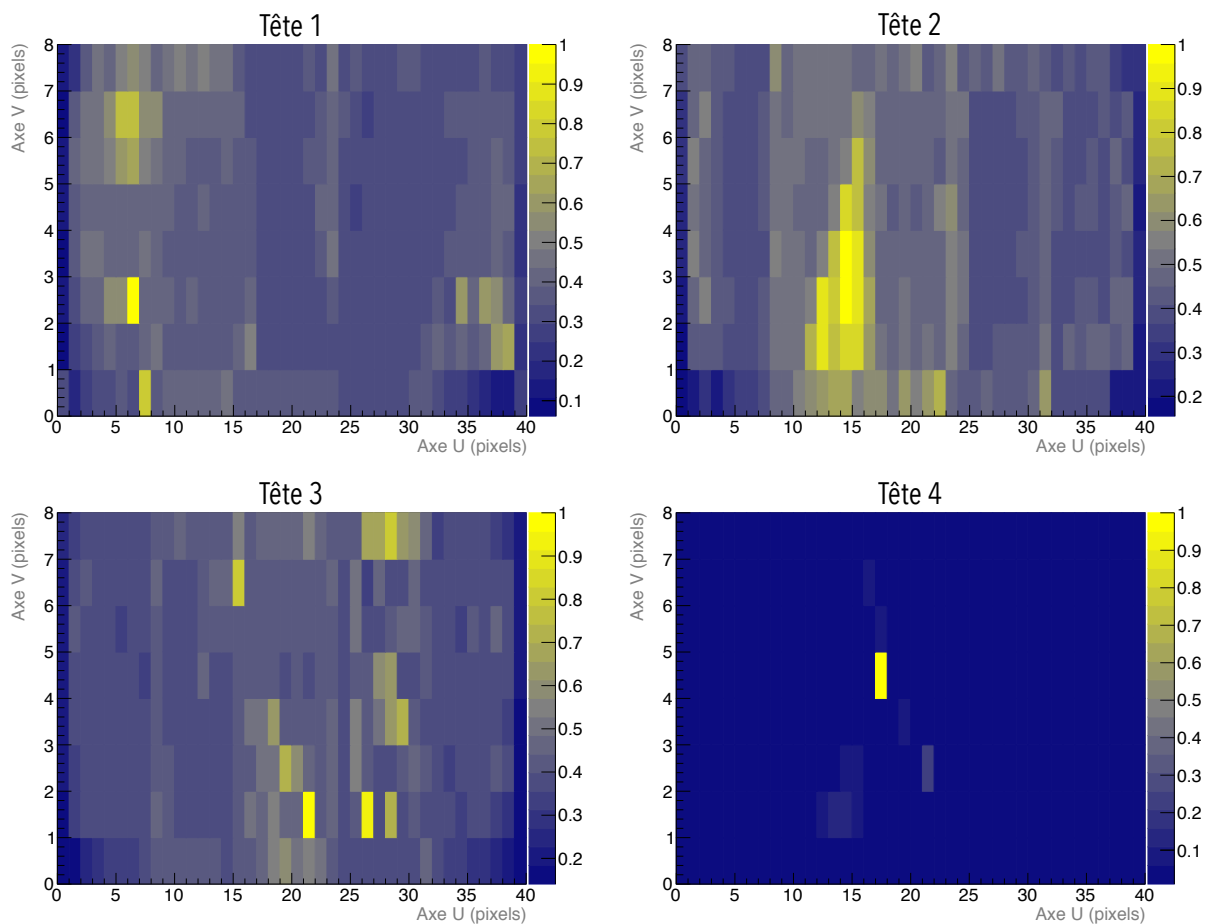


FIGURE 2.24 – Valeurs des coefficients d’uniformité  $C_j$  pour chacun des pixels de détection  $j$  et pour chacune des têtes de détection constituant notre système.

l’algorithme **ML-EM** est alors appliqué sur les données brutes  $p(j)$  (Michel et al., 1998). Il est également possible de modifier chaque élément de la matrice système  $R_{ji}$  en utilisant les facteurs de calibration, puis d’appliquer la matrice résultante,  $R_{ji}^* = \frac{R_{ji}}{C(j)}$  aux données  $p_j$  brutes.

## 2.7 Bilan

Nous avons entrevu dans ce chapitre la mise en place d’une modélisation précise du système **TEMP** par utilisation de méthodes Monte Carlo. Cette dernière a été validée vis-à-vis de l’expérience par l’utilisation de plusieurs métriques de performance (*spectrométrie*, *sensibilité*). De plus, une correspondance certaine des réponses spatiales *expérimentale* et *simulé* a été mise en avant dans la section précédente. La modélisation par simulation développée sera ainsi considérée comme référence dans la suite de ce manuscrit. Dans une optique d’efficacité, une modélisation analytique de la réponse du système en mimant les principaux traits géométriques a été évaluée.

Les limitations inhérentes à cette modélisation ont en partie été levées par l’ajout d’une prise en compte de la pénétration dans le cristal basée sur la probabilité de première interaction. Les modèles entrevus dans ce chapitre permettront la génération de la matrice système liée à l’appareillage. Ce dernier point sera discuté en détail dans le chapitre suivant.

Une prise en compte des non uniformités inhérentes à l’instrument permettra de pallier les limitations des modèles développés, liées à leurs caractères « *idéaux* ». De la même manière les matrices systèmes, corrigées de tout problème de non uniformité, contribueront dans leur ensemble à la détermination des performances tomographiques de l’instrument.





# 3

## Modélisation de la matrice système par décomposition

### RÉSUMÉ :

UNE prise en compte des effets physiques se produisant dans le sujet d'étude et plus particulièrement de la diffusion est de première importance dans une optique de reconstruction quantitative. Ce dernier point est d'autant plus accentué par la faible résolution en énergie du système ( $\sim 30\%$ ), ne permettant pas une discrimination rigoureuse des événements détectés. Le troisième chapitre de ce manuscrit a fait l'objet de la stratégie mise en œuvre pour une prise en compte efficace de ces effets directement dans la matrice système.

L'approche classique d'estimation de cette dernière par SMC, est basée sur une modélisation précise et simultanée de l'ensemble des effets intervenants dans le processus d'acquisition tout en tenant compte de leurs natures tridimensionnelles. Trois problématiques majeures demeurent cependant : le temps de calcul, le stockage et la dépendance vis-à-vis de l'examen de la matrice.

Dans cette optique, la méthode d'accélération vers laquelle nous nous sommes orientés, est basée sur une décomposition de la matrice système générale associée à une modélisation hybride (analytique/SMC) simplifiée du transport de photons dans le sujet d'étude par utilisation de tables pré-calculées par SMC. La matrice système est ainsi scindée en plusieurs sous matrices pré-calculables dont une minorité d'éléments seulement liés au sujet sont à estimer préalablement à chaque examen.

Une comparaison vis-à-vis du logiciel référence qu'est *Geant4* au niveau de plusieurs cas de figure, a démontré une excellente concordance de l'approche mise en place. Une modélisation de la diffusion à 1 keV s'est révélée être le meilleur compromis entre facteur d'accélération (en moyenne  $\sim 4000$ ) et précision tant en termes de nombre total détecté (erreur relative de  $\sim 0,01\%$ ), d'énergie (divergence de  $\sim 0,1\%$ ), de position (similarité de  $\sim 99\%$ ) et de direction (similarité de  $\sim 99\%$ ). Une modélisation à 0,1 keV n'apporte pas de gain significatif en termes de précision, mais entraîne cependant une augmentation notable du temps de calcul (40%).

Le recours dans un deuxième temps à des techniques de parallélisation efficace associées à la modélisation analytique de la réponse du détecteur mise en place dans le deuxième chapitre, a permis une génération efficace des matrices primaires, diffusées et système globale.

## Plan du chapitre

---

3.1	Introduction . . . . .	79
3.2	Approche générique . . . . .	79
3.2.1	Principe . . . . .	79
3.2.2	Modélisation de la matrice système . . . . .	79
3.2.3	Structure de la matrice système . . . . .	80
3.2.4	Limitations de l'approche générique . . . . .	81
3.3	Approche par décomposition . . . . .	82
3.4	Méthodologie mise en place . . . . .	84
3.4.1	Objectifs . . . . .	84
3.4.2	Simplification des simulations Monte Carlo . . . . .	85
3.4.3	Calcul des tables pré-calculées . . . . .	85
3.4.4	Segmentation angulaire de l'émission . . . . .	87
3.4.5	Accélération de la modélisation de la diffusion . . . . .	90
3.4.6	Modélisation du processus de projection . . . . .	93
3.4.7	Caractéristiques des algorithmes . . . . .	94
3.4.8	Implémentation sur processeurs graphiques . . . . .	94
3.5	Performances des modèles développés . . . . .	95
3.5.1	Objectifs . . . . .	95
3.5.2	Etude statistique préalable . . . . .	95
3.5.3	Méthode d'évaluation . . . . .	98
3.5.4	Bilan de l'étude . . . . .	108
3.6	Modélisation de la matrice système par utilisation du modèle mis en place . . . . .	108
3.6.1	Modélisation de la matrice primaire . . . . .	108
3.6.2	Prise en compte de l'atténuation . . . . .	109
3.6.3	Prise en compte de la diffusion . . . . .	110

---

## 3.1 Introduction

L'Approche de reconstruction basée sur une modélisation de la matrice système, justifiée en détail dans la [section 1.2.6.4.3 \(p.31\)](#) du [chapitre 1](#), possède de nombreux avantages. Historiquement, cette modélisation fut majoritairement réalisée analytiquement ([Tsui et al., 1988](#); [Zeng et al., 1991](#); [Laurette et al., 2000](#)) ne prenant en compte qu'une modélisation approximative tant de l'atténuation dans le sujet que de la réponse du détecteur.

Depuis peu, les récentes avancées en matière d'informatique (*stockage et vitesse de calcul*), ont permis un regain d'intérêt pour une estimation par **SMC**. Ces dernières permettent une modélisation précise et simultanée de l'ensemble des effets intervenants dans le processus d'acquisition en tenant compte de leurs natures tridimensionnelles.

Deux difficultés majeures subsistent cependant : le temps de calcul et le stockage de la matrice tridimensionnelle ([Lazaro et al., 2005](#)). Nous verrons dans les parties suivantes les différentes stratégies de modélisation de la matrice système par **SMC**. Leurs limitations ainsi que leurs avantages seront mis en avant.

## 3.2 Approche générique

La méthodologie standard d'estimation de la matrice système par **SMC** a été proposée dans les années 1980 initialement par C.E. Floyd ([Floyd et al., 1985, 1986](#)) puis par E. Veklerov ([Veklerov et al., 1988](#)) et J. Bowsher ([Bowsher and Floyd, 1991](#)). Cette technique est à l'heure actuelle connue sous le nom de **Fully Three Dimensional Monte Carlo (F3DMC)** ([Buvat et al., 2003](#); [Lazaro, 2003](#); [Lazaro et al., 2005](#)). Cette dernière a prouvé son efficacité dans le cas de l'imagerie au  $^{99m}\text{Tc}$ , tant sur des données simulées cliniques que sur des données précliniques réelles et simulées ([Lazaro, 2003](#); [Lazaro et al., 2004, 2005](#); [El Bitar et al., 2006](#); [El Bitar, 2006](#); [El Bitar et al., 2008, 2011a,b](#)). L'approche a également été validée dans le cas d'une imagerie à l' $^{131}\text{I}$  ([Carlier, 2009](#)).

### 3.2.1 Principe

La formulation discrète de la problématique de reconstruction en **TEMP** est donnée par (voir la [section 1.2.6.2 p.22](#) du [chapitre 1](#)) :

$$P_j = \sum_i R_{ji} F_i \quad (3.1)$$

Avec,

- $P_j$  : un vecteur de  $128 \times 40 \times 8$  éléments dans notre cas en considérant 128 projections échantillonnées en  $40 \times 8$  pixels de détection acquises sur  $360^\circ$ .
- $F_i$  : un vecteur de  $126 \times 126 \times 30$  éléments où le volume à reconstruire est échantillonné en 30 coupes de  $126 \times 126$  voxels de  $\frac{1}{3} \times \frac{1}{3} \text{ mm}^2$  et de  $\frac{1}{3} \text{ mm}$  d'épaisseur.
- $R_{ji}$  : une matrice de  $(128 \times 40 \times 8; 126 \times 126 \times 30)$  éléments correspondant à la matrice système caractérisant l'acquisition.

Un élément de la matrice système,  $R_{ji}$ , représente la probabilité pour un photon d'être émis isotropiquement et uniformément d'un voxel  $i$  (*espace image*) et détecté dans un élément de détection  $j$  (*espace des projections*).

L'approche générique consiste à évaluer la matrice système ( $R$ ) par **SMC**, et dans un deuxième temps à l'intégrer au sein d'un algorithme de reconstruction itératif tel que **ML-EM** ou **OS-EM** ([Shepp and Vardi, 1982](#); [Lazaro et al., 2005](#)). Les limitations de cette approche peuvent ainsi être entrevues. La matrice dans notre cas possède  $40\,960 \times 476\,280$ , soit 19,5 milliards éléments, représentant une taille en mémoire et sur un espace disque de l'ordre de 78 *Go* pour un codage de chaque élément sur 4 octets.

Nous verrons dans les parties suivantes les stratégies permettant de s'affranchir de certaines de ces limitations techniques, comme le recours à un stockage creux.

### 3.2.2 Modélisation de la matrice système

La mise en œuvre de l'approche nécessite les informations primordiales suivantes :

- Les caractéristiques de l'objet (*structure morphologique, matériau, etc. . .*).
- Les spécificités liées au système de détection (*matériaux constitutants, géométrie et processus de détection, paramètres d'acquisition. . .*).

Il est à noter que la précision de ces modélisations impactera la qualité globale de la matrice système et par delà celle des images reconstruites. Chacun des éléments  $R_{ji}$  est estimé en considérant d'une part une émission de photons isotrope et uniforme dans chacun des voxels constituant le sujet, puis d'autre part la simulation du transport de l'ensemble de ces photons au travers du sujet étudié.

Ainsi, nous obtenons :

$$R_{ji} = \frac{\mathcal{N}_j^D}{\mathcal{N}_i^E} \quad (3.2)$$

Avec,

- $\mathcal{N}_j^D$  : le nombre de photons détectés dans l'élément de détection (*pixel*)  $j$ ,
- $\mathcal{N}_i^E$  : le nombre de photons émis depuis le *voxel*  $i$ .

Dans le but de limiter les fluctuations statistiques entachant les valeurs de probabilité, une grande quantité de photons doit être simulée. La structure anatomique de l'objet à estimer nécessite cependant d'être connue avant toute modélisation préalable.

Pour ce faire, une acquisition TDMX, permettant l'obtention de la carte des coefficients d'atténuation constituant le sujet, est généralement réalisée (Patton and Turkington, 2008a). Ces coefficients d'atténuation, obtenus à l'énergie du TDMX, peuvent dans un premier temps être translatés par interpolation bilinéaire à l'énergie de l'isotope considéré (Patton and Turkington, 2008a). La carte translatée des coefficients d'atténuation permet également d'entrevoir à ce stade une correction de l'atténuation. Généralement, les images anatomiques hautes résolutions produites sont par la suite lissées par un filtre gaussien dans le but de correspondre à la précision spatiale des données TEMP (Patton and Turkington, 2008a). Dans un dernier temps, une évaluation de la nature (*matériel*) de chacun des voxels constituant le sujet est réalisée par simple fenêtrage. En effet, les coefficients d'atténuation à l'énergie d'un isotope donné sont connus et disponibles dans la base de données référence qu'est le NIST<sup>1</sup>. Un seuillage peut ainsi être utilisé afin de déterminer la composition anatomique de chaque sujet. La connaissance des matériaux constituant le sujet permet d'entrevoir une modélisation des photons dans celui-ci par SMC.

Il est à noter que plusieurs approches ont été développées dans le but d'obtenir ces informations anatomiques telles que des méthodologies basées sur un examen préalable par IRM (Rowell et al., 1992; Hofmann et al., 2008; Hamamura et al., 2010), sur une imagerie de transmission à l'énergie de l'isotope utilisé ou directement sur des données mesurées (Wernick and Aarsvold, 2004). Nous conseillons au lecteur les publications suivantes (Zaidi and Sgouros, 2002; Zaidi et al., 2003; Berker and Li, 2016) pour un état de l'art détaillé de l'ensemble des techniques existantes à l'heure actuelle. Les systèmes bi-modalités telles que les TEMP/TDMX permettent une obtention efficace des données anatomiques tout en minimisant les décalages physiques liés au mouvement du sujet entre les deux acquisitions (Patton and Turkington, 2008a).

### 3.2.3 Structure de la matrice système

L'Espace disque occupé par la matrice système est dépendant du nombre d'éléments présents dans celle-ci, ainsi principalement du nombre de voxels définissant le volume d'intérêt. Le nombre de pixels de détection est une valeur fixée pour un système de détection donné.

Comme nous l'avons mentionné plus en amont, l'espace disque occupé par la matrice caractérisant notre système et pour l'échantillonnage utilisé serait en théorie de 78 Go. Cette taille importante entrainerait de nombreuses limitations techniques lors de la mise en mémoire. Le stockage d'un tel objet sur un disque dur n'est à l'heure actuelle plus un problème.

Cependant, dans l'idée de s'affranchir de ces difficultés et sachant que la matrice comporte de nombreux éléments nuls, une structure creuse possède des avantages plus que certains. En effet, il est peu probable qu'une émission dans un voxel soit détectée dans l'ensemble des pixels de détection formant les projections. Ainsi, uniquement les éléments non nuls présents dans la matrice système seront stockés. Il est à noter également qu'une réduction de la taille de la matrice peut être effectuée en ne considérant qu'une émission dans chacun des voxels constituant le milieu atténuant (*objet d'étude*).

1. Site web : [www.nist.gov/](http://www.nist.gov/)

Dans cette optique, nous avons développé sur la base des travaux de thèse de D. Lazaro et Z. El Bitar (Lazaro, 2003; El Bitar, 2006) la structure de la matrice système suivante décomposée en plusieurs tableaux :

- ▀ Le premier tableau comporte  $\mathcal{V}$  éléments correspondant à l'ensemble des voxels de l'espace image. Chacun de ces éléments représente le nombre d'éléments de détection touchés dans le cas d'une émission isotrope et uniforme dans le voxel considéré.
- ▀ Le deuxième tableau, comportant également  $\mathcal{V}$  éléments, regroupe les indices et les valeurs de probabilité pour chacun des éléments de détection touchés et voxel émetteur. Chacun de ces éléments est lié à un sous-tableau dont la dimension se rapporte au nombre d'éléments de détection touchés pour un voxel considéré. Chaque composante du sous-tableau comprend une structure de flottant dans laquelle l'indice absolu de l'élément de détection, la probabilité de détection pour un voxel et le pixel considéré sont renseignés.

Le passage par une matrice creuse permet de réduire la taille globale à  $\sim 13$  Go dans le cas d'un objet cylindrique, constitué d'air, de 42 mm de diamètre et de 10 mm de longueur.

### 3.2.4 Limitations de l'approche générique

LES limitations technologiques induites par le stockage et la manipulation de la matrice système globale ont suscité, tant le recours à une décomposition approximative du problème tridimensionnel en une multitude de reconstruction 2D, qu'à une modélisation analytique simple. Dans les premières années de développement, les phénomènes majoritairement responsables de la disparité des éléments de la matrice système tels que la diffusion dans l'objet étudié n'étaient tout simplement pas pris en compte dans l'évaluation de cette dernière. Il est également à noter que le temps de reconstruction (*vitesse de convergence*) des algorithmes itératifs dépend du nombre d'éléments non nuls présent dans la matrice système (Kamphuis et al., 1998; De Wit et al., 2005).

De nombreuses approches approximatives ne nécessitant aucun stockage massif préalable de la matrice ont vu le jour (Beekman et al., 2002; Xiao et al., 2006). L'une de ces techniques ayant connue un certain succès, nommée « *Dual Matrix* », est basée sur un opérateur de projection/rétroprojection asymétrique prenant uniquement en compte la diffusion dans le processus de projection (Kamphuis et al., 1998). Cette dernière permet la modélisation par SMC de la diffusion à la volée dans le projecteur lors de la reconstruction itérative (Beekman et al., 2002; Cot et al., 2005).

La reconstruction F3DMC possède des avantages plus que certains, en comparaison de ces méthodes, ayant été évoquées en détails dans le *premier chapitre*. A l'heure actuelle, de par les nombreuses innovations technologiques de ces dernières années, les problèmes liés à un quelconque stockage et manipulation d'une matrice de l'ordre d'une dizaine de Go semblent négligeables. En effet, la majorité des ordinateurs actuels possèdent une mémoire vive de l'ordre d'une dizaine de Go couplée à un dispositif de stockage de l'ordre de 250 Go.

L'approche générique est ainsi revenue au goût du jour. Cependant, elle souffre de plusieurs limitations que nous évoquerons dans la suite de cette section.

Tout d'abord, l'estimation de la matrice système est dépendante de la statistique de simulation utilisée. Les fluctuations statistiques entachant chacune des valeurs de probabilité ( $R_{ji}$ ) seront d'autant plus faibles que le nombre de photons détectés par le système sera élevé. Ainsi, la simulation d'un nombre important de photons conduira à l'augmentation de la robustesse statistique de la matrice système. L'impact des incertitudes statistiques présentes dans la matrice système sur les images reconstruites, a fait l'objet de plusieurs travaux (Lazaro, 2003; Qi and Huesman, 2004, 2005; El Bitar, 2006; Carlier, 2009) et sera évoqué en détail dans le chapitre suivant. Les travaux de J. Qi (Qi and Huesman, 2005) ont démontré que le nombre d'évènements ayant servi à l'estimation de la matrice système doit être au minimum 20 fois supérieur au nombre d'évènements présents dans le sinogramme à reconstruire. De par la faible efficacité de détection des système TEMP en générale ( $\sim 10^{-5}$ ), il est nécessaire de simuler le transport d'une grande quantité ( $\sim 10^9 - 10^{10}$ ) de photons au travers de l'objet à considérer. Il semble évident que le temps de calcul lié au transport d'une telle proportion de photons est extrêmement long.

Dans un objectif de réduction de ce temps de calcul, l'échantillonnage de l'espace image possède une importance certaine. En effet, un faible échantillonnage permettra d'améliorer la vitesse d'estimation de la matrice système ainsi que de minimiser l'espace de stockage, au détriment cependant de la qualité générale de l'image reconstruite. Un échantillonnage faible introduira des artefacts ainsi qu'une perte d'information spatiale importante sur l'image reconstruite. Tandis que le recours à un échantillonnage élevée augmentera la complexité et l'instabilité du processus de reconstruction (Wernick and Aarsvold, 2004). L'échantillonnage optimal de l'espace image est régi par le théorème de Nyquist-Shannon (Nyquist, 1928; Shannon, 1949). La

taille de chaque voxel nécessite d'être adaptée à la résolution spatiale du système TEMP. Les travaux de H. Nyquist et C. Shannon suggèrent que la taille du voxel ne doit pas dépasser la moitié de la résolution spatiale du système. Dans ce dernier cas, les erreurs de discrétisation peuvent être considérées comme tolérables. Également, il a été montré qu'au-delà d'une réduction de cette taille d'un *facteur 4* par rapport à la résolution, ces erreurs peuvent être considérées comme négligeables. Historiquement, le système ayant été estimé comme *millimétrique*, les personnes en charge ont choisi de considérer un *facteur 3* dans le but de minimiser les erreurs de discrétisation tout en permettant une modélisation robuste de la matrice système en un temps réduit.

L'utilisation de TRV permet en partie de réduire le temps de calcul par amélioration de l'efficacité générale des SMC mais cependant au détriment de la simplicité d'utilisation du logiciel de simulation, ainsi que de la portabilité de celui-ci (Haynor et al., 1990; De Jong et al., 2001; De Wit et al., 2005; Beekman et al., 2002; Staelens et al., 2006; Xiao et al., 2006; De Beenhouwer et al., 2007; Liu et al., 2008). En effet, la spécificité du logiciel liée principalement à la géométrie de détection, les rendent particulièrement délicates à appliquer dans tout type de cas de figure pour un utilisateur *lambda*. De plus, la grande diversité des systèmes pré-cliniques actuellement sur le marché entrave potentiellement le développement d'une approche commune. Toutefois, le gain en termes de temps de calcul peut également ne pas être significatif (Hutton et al., 2011). Certains poids en probabilité de faibles valeurs sont en effet propagés, le facteur d'accélération atteint se retrouve ainsi impacté.

Depuis peu, les processeurs graphiques « Graphics Processor Units (GPU) en anglais » sont devenus des solutions à moindre coût dans le but d'acquérir une puissance de calcul élevée (Nickolls and Dally, 2010). De nombreux codes de SMC majoritairement génériques ont été transposés sur GPU ces dernières années (Jia et al., 2010; Toth and Magdics, 2010; Lippuner and Elbakri, 2011; Jahnke et al., 2012), ciblant des applications spécifiques telles que la radiothérapie (Hissoiny et al., 2011; Lemaréchal et al., 2015) ou l'imagerie médicale (Perez-Ponce et al., 2011; Lippuner and Elbakri, 2011; Bert et al., 2013; Garcia et al., 2016). De nombreuses publications ont montré que l'utilisation du GPU représente un moyen efficace de réduction du temps de calcul des SMC (Jia et al., 2010; Toth and Magdics, 2010; Hissoiny et al., 2011; Lippuner and Elbakri, 2011; Perez-Ponce et al., 2011; Jahnke et al., 2012). Cependant, les facteurs d'accélération atteints, de deux ordres de grandeur (par rapport à une SMC standard), ne permettent pas à l'heure actuelle une utilisation dans le cadre d'une stratégie de modélisation matricielle devant permettre des examens quotidiens (Bert et al., 2013).

Une approche accélératrice basée sur l'utilisation de grille de calcul est en pratique difficilement réalisable de par l'infrastructure devant être mise en place couplée à la complexité inhérente de la gestion informatique associée. Il est également nécessaire que l'utilisateur possède de solides compétences en informatique limitant par-delà tant la portabilité que la diffusion de l'approche dans la communauté (Maigne et al., 2004a; Carlier, 2009).

L'approche générique, accélérée ou non, souffre de l'inconvénient majeur d'être sujet dépendant, nécessitant ainsi une estimation de la matrice système préalablement à chaque examen.

### 3.3 Approche par décomposition

UNE méthode optimale de génération de la matrice système, tant en termes de vitesse de calcul qu'en termes de précision, basée sur une décomposition matricielle représente un réel avantage. L'aspect novateur de l'approche « Dual Matrix » est la décomposition du projecteur en une partie liée aux photons diffusés et l'autre liée aux primaires (Kamphuis et al., 1998). Nous avons choisi d'appliquer ce principe de décomposition à la matrice système globale. L'idée générale est ainsi de scinder la matrice système en plusieurs sous matrices pré-calculables dont une minorité d'éléments seulement liés au sujet sont à estimer avant tout examen préalable.

La matrice système ( $R$ ) est ainsi dissociée en une partie calculable une fois pour toute, traitant de la modélisation des photons primaires ( $R^{Pr}$ ), indépendante du sujet, et une partie propre à chaque examen liée au phénomène de diffusion ( $R^{Sc}$ ). Ainsi, l'élément de matrice  $R_{ji}$  est subdivisé en,

$$R_{ji} = \left(R_{ji}^{Pr}\right)^* + R_{ji}^{Sc} \quad (3.3)$$

Avec,

- ⇒  $R_{ji}^{Pr}$  : La probabilité pour un photon d'être émis du voxel  $i$ , de ne pas interagir dans le sujet et d'être détecté dans l'élément de détection  $j$ . Une prise en compte de l'atténuation au travers du sujet nécessite cependant d'être réalisée, cette dernière est caractérisé par  $*$ .

→  $R_{ji}^{Sc}$  : La probabilité pour un photon d'être émis depuis le voxel  $i$ , de diffuser dans le sujet puis finalement d'être détecté dans l'élément de détection  $j$ .

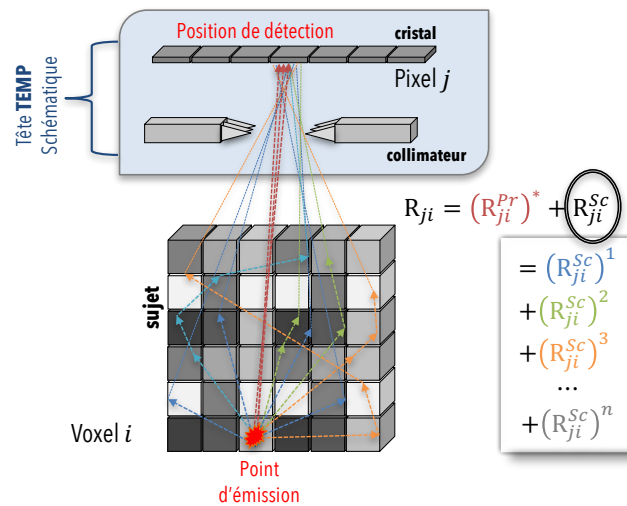


FIGURE 3.1 – Schéma de principe de la décomposition matricielle. La partie  $(R_{ji}^{Sc})^n$  représente la probabilité de diffuser à l'ordre  $n$  dans le sujet.  $*$  représente la prise en compte de l'atténuation dans le cas de la matrice primaire  $R_{ji}^{Pr}$ .

La matrice  $R^{Pr}$  caractérise la réponse du détecteur à une distribution uniforme d'activité. Elle est généralement estimée en considérant l'objet comme de l'air ou du vide, et ce dans le but de s'affranchir des interactions susceptibles de se produire dans le sujet. La modélisation de la réponse du détecteur peut être réalisée par SMC. Cependant dans le but d'améliorer l'efficacité générale, une table de réponse pré-calculée par SMC peut être utilisée (Song et al., 2005; Descourt et al., 2010; El Bitar et al., 2011b, 2013). Plusieurs alternatives existent cependant, telles qu'une évaluation par des méthodes analytiques (Tsui et al., 1988; Zeng et al., 1991; Laurette et al., 2000; Aguiar et al., 2014; Boisson et al., 2015), hybrides (SMC+Analytique) (De Jong, 2001; De Jong et al., 2001; Gieles et al., 2002; El Bitar et al., 2014) ou basée sur l'extrapolation de données mesurées (Feng et al., 2010; Aguiar et al., 2014). Elles sont cependant généralement moins précises, mais disposent d'avantages certains en termes de vitesse de calcul et de bruit statistique par rapport à une modélisation basée sur des SMC. La faible valeur d'efficacité ( $\sim 10^{-5}$  voir chapitre 2) caractérisant notre système, liée majoritairement à la collimation sténopée, entraîne en moyenne un événement détecté pour 100 000 événements émis. Dans l'optique d'obtenir un bruit statistique aussi réduit que possible, un nombre important de photons nécessite d'être simulé entraînant un temps d'estimation de la matrice  $R^{Pr}$  conséquent. Cependant, l'évaluation n'est à réaliser qu'une seule fois. Dans le cas de notre système plusieurs semaines sont nécessaires dans le but de parfaire cette estimation en utilisant la grille de calcul de notre institut (El Bitar et al., 2011b). Des méthodes de parallélisations de type « *Sequence Splitting* », consistant à découper une séquence de nombres aléatoires en autant de sous-séquences qu'il y a de simulations indépendantes à exécuter, sont dans ce cas utilisées (James, 1990; Traore and Hill, 2001; El Bitar, 2006).

Une fois cette évaluation réalisée, en l'absence de toute considération liée à l'objet, il est nécessaire de modifier les éléments de la matrice dans le but de tenir compte du phénomène d'atténuation impactant les photons primaires. Nous verrons en détails dans la section 3.6 ci-dessous comment en pratique celle-ci est réalisée. La matrice  $(R_{ji}^{Pr})^*$  modélisant d'une part la réponse du système ainsi que l'atténuation dans le sujet, permet d'entrevoir une procédure de reconstruction.

Cependant, dans un but de développement d'une approche quantitative, la modélisation de la diffusion ayant lieu dans le sujet doit être réalisée et ce pour chaque examen. Les variations biologiques importantes d'un sujet à un autre entraînent une spécificité de  $R^{Sc}$  envers chaque examen. La majeure difficulté de la mise en œuvre de l'approche par décomposition tant en routine clinique que préclinique réside dans l'estimation de  $R^{Sc}$ . En effet, l'évaluation de cette dernière est d'une part coûteuse en temps de calcul et nécessite d'autre part d'être réalisée préalablement à chaque examen. La prise en compte de la diffusion dans la matrice système est également délicate à mettre en œuvre nécessitant une modélisation précise liée au degré d'hétérogénéité caractérisant le sujet (Buvat et al., 1994; Zaidi and Koral, 2004; Hutton et al., 2011). A contrario, l'intégration de l'atténuation au niveau de  $R^{Pr}$  est facilitée de par la propagation en ligne droite des photons primaires dans le sujet.



Les diverses approches accélératrices ne permettent pas à l'heure actuelle une modélisation efficace en termes de complexité pour les TRV ou en termes de temps de calcul pour le GPU. L'idée globale est ainsi de développer une méthode accélératrice basée sur des SMC simplifiées permettant le calcul de la matrice  $R^{Sc}$  en un temps raisonnable ( $\sim 1 h$ ) dans une optique d'application future en routine (Auer et al., 2016a,b). Chacun des éléments de la matrice  $R_{ji}^{Sc}$  peut-être décomposé de la manière suivante,

$$R_{ji}^{Sc} = \left(R_{ji}^{Sc}\right)^1 + \left(R_{ji}^{Sc}\right)^2 + \left(R_{ji}^{Sc}\right)^3 + \dots + \left(R_{ji}^{Sc}\right)^n \quad (3.4)$$

Où,  $\left(R_{ji}^{Sc}\right)^n$  représente la probabilité pour un photon d'être émis depuis le voxel  $i$ , de diffuser à l'ordre  $n$  dans le sujet et d'être détecté dans l'élément de détection  $j$ .

Dans le cas de l'imagerie au  $^{99m}Tc$  (140 keV), il a été montré en clinique que la grande majorité ( $\sim 90\%$ ) des photons ayant diffusés dans le sujet et étant détectés dans une fenêtre en énergie typique de détection ont diffusé uniquement une seule fois (Sled et al., 1994). Dans le cas de l'imagerie préclinique, où le volume étudié est fortement réduit, nous pouvons ainsi considérer une modélisation de la diffusion ne tenant compte que de l'ordre un. Raison pour laquelle, la méthodologie qui sera décrite dans la section ci-dessous, ne tiendra compte que de la diffusion à l'ordre 1. Cependant, l'approche développée permet une prise en compte future d'une modélisation à l'ordre  $n$ . Malgré tout, dans le cas d'une imagerie clinique au  $^{99m}Tc$  une modélisation à l'ordre deux semble amplement suffisante, les événements diffusés détectés représentant ainsi 99% des photons ayant diffusés dans l'objet (Sled et al., 1994).

## 3.4 Méthodologie mise en place

### 3.4.1 Objectifs

La ligne directrice au développement de notre approche se base en partie sur deux aspects, que sont la flexibilité et la simplicité d'utilisation, ayants établis le logiciel GATE comme référence dans le domaine de l'imagerie médicale.

La structure anatomique d'un sujet peut être caractérisée par une carte d'éléments indivisibles constitués de manière homogène d'un tissu biologique donné. L'approche corrective de la diffusion mise en place dans le cadre de ce travail de thèse (Auer et al., 2016a,b), sera ainsi basée sur la considération que l'ensemble des sujets sont composés des mêmes tissus biologiques. D'autre part, le transport de photon dans un même matériau sera considéré comme reproductible d'un patient à un autre et pourra donc être pré-calculé pour un ensemble de tissus : une **base de données** sera ainsi créée.

L'identification et le pré-calcul des différentes caractéristiques, liées à la diffusion et devant constituer notre base de données, représenteront des étapes primordiales. La réalisation de ces dernières conduiront à l'optimisation de la modélisation du transport de photons au travers d'un sujet donné.

L'objectif final doit être de développer une méthodologie basée sur l'utilisation de cette base de données devant posséder les attraits suivants :

- une **Simplicité** d'utilisation. L'usage de l'algorithme doit être facilement transposable à différents cas de figure. Ainsi, il doit être décomposé en plusieurs sous éléments interchangeables, tels que l'énergie de l'isotope, la réponse du détecteur, la carte d'activité et les informations anatomiques liées au sujet et à un type d'examen donné. L'algorithmie doit également être développée dans une optique de génération matricielle par décomposition, son inclusion doit donc être possible et aisée. Nous verrons dans les sections suivantes les différentes stratégies mises en place pour la réalisation de cette étape.
- une **Efficacité** de la modélisation. L'algorithme doit être dédié à la modélisation de la diffusion, entraînant par delà une accélération non négligeable de celle-ci. Ainsi, l'effet physique connexe à la diffusion qu'est l'effet photoélectrique ne devra pas être explicitement modélisé mais simplement pris en compte. Chacun des calculs réalisés devra concourir de manière directe à l'estimation des probabilités contenues dans la matrice système. Les générations de photons ne participant pas à un processus de détection devront être limitées au minimum. Dans cette optique, le nombre de tirages aléatoires devra être drastiquement réduit. Une stratégie alternative à un transport de type *particule à particule* devra par conséquent être trouvée. En synthèse, la recherche d'une méthode simplificatrice basée sur des SMC constitue la  *pierre angulaire*  de ce chapitre.
- une **Flexibilité** du logiciel. Ce dernier devra être aisément transposable à différentes géométries d'acquisition. Ainsi, l'utilisation de TRV, conduisant à une spécificité vis-à-vis de la géométrie de détection, devra être limitée. Le recours à des modélisations analytiques ou tabulées à partir de SMC de la réponse du détecteur devra être privilégié.

### 3.4.2 Simplification des simulations Monte Carlo

UNE des principales causes de la relative « *inefficacité* » des SMC est liée aux multiples générations de nombres pseudo-aléatoires selon diverses lois de probabilité caractérisant un Modèle Physique (MP) de simulation. Une deuxième limitation, également à l'origine du temps de calcul élevé, réside dans leurs transports de type *particule à particule*.

Le code de simulation GEANT4 utilise généralement la méthode du rejet dans le but de générer une caractéristique de sortie relative à un MP, tel que le modèle Livermore (Apostolakis et al., 1999; Amako et al., 2005; Cirrone et al., 2010; Incerti et al., 2010; Ivanchenko et al., 2011). Cette technique Monte Carlo, certes précise, possède l'inconvénient majeur d'une génération multiple de nombres aléatoires dans le but de simuler une unique valeur en sortie dans le meilleur des cas (GEANT4, 2014) (voir la section 2.2.4 p.48). En effet, certains échantillons de nombres aléatoires sont rejetés, n'entraînant ainsi tout simplement pas de valeur de sortie.

Une solution permettant de s'affranchir de cette génération excessive, consiste à utiliser des Tables Pré-calculées (TP) de distributions de probabilité caractérisant un MP. L'utilisation de TP permet de modéliser la propagation des photons au travers de la matière en améliorant sensiblement l'efficacité des SMC. En effet, la procédure d'inversion des différentes fonctions de probabilité est simplifiée et accélérée<sup>2</sup> permettant ainsi un excellent compromis entre SMC (*précision de la modélisation*) et méthode analytique (*efficacité d'estimation*). De ce fait, chacun des nombres aléatoires générés entraînent la production d'une valeur simulée favorisant la vitesse de calcul.

### 3.4.3 Calcul des tables pré-calculées

NOUS avons dans un premier temps évalué par SMC les distributions de probabilité caractérisant le transport de photons au travers de différents matériaux, puis dans un deuxième temps celles-ci ont été stockées dans une base de données.

Dans le but de modéliser la diffusion d'un faisceau de photons dans un voxel composé d'un matériau donné, plusieurs caractéristiques nécessitent d'être connues (Figure 3.2) :

- Le nombre total de photons ayant diffusés sur la distance de matériau traversé,
- Les distances de matière traversée avant diffusion ( $L_t$ ),
- Les directions de diffusion ( $\sigma, \varphi$ ),
- Les énergies **avant** et **après** diffusion. Dans notre cas, uniquement une modélisation de la diffusion à l'ordre 1 a été considérée, l'énergie avant diffusion est donc toujours de 140 keV.

Les tables de distributions de probabilité, caractérisant les métriques définies ci-dessus, ont été évaluées à partir de SMC et du logiciel GEANT4<sup>3</sup>.

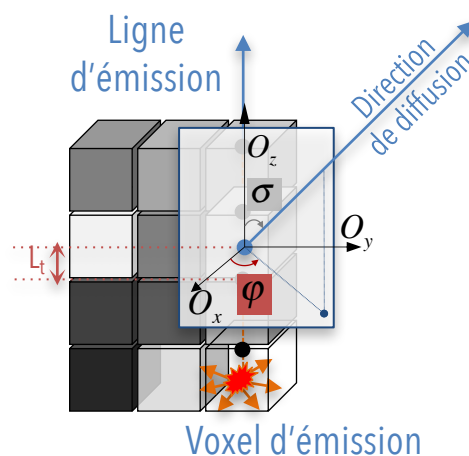


FIGURE 3.2 – Schéma de principe présentant les différentes métriques caractérisant la diffusion.

Une unique simulation à statistique élevée ( $2 \times 10^8$  photons générés) par matériau et pour une énergie de flux de photons de 140 keV a été réalisée. Les fluctuations statistiques entachant le nombre total de photons

2. Et ce indépendamment de la complexité inhérente de la loi à inverser.

3. Version 10.00, Site Web : <http://geant4.cern.ch> (2015).

ayant interagi, sont de l'ordre de 0,05% et ont été évaluées sur 100 graines de simulations pour chaque matériau.

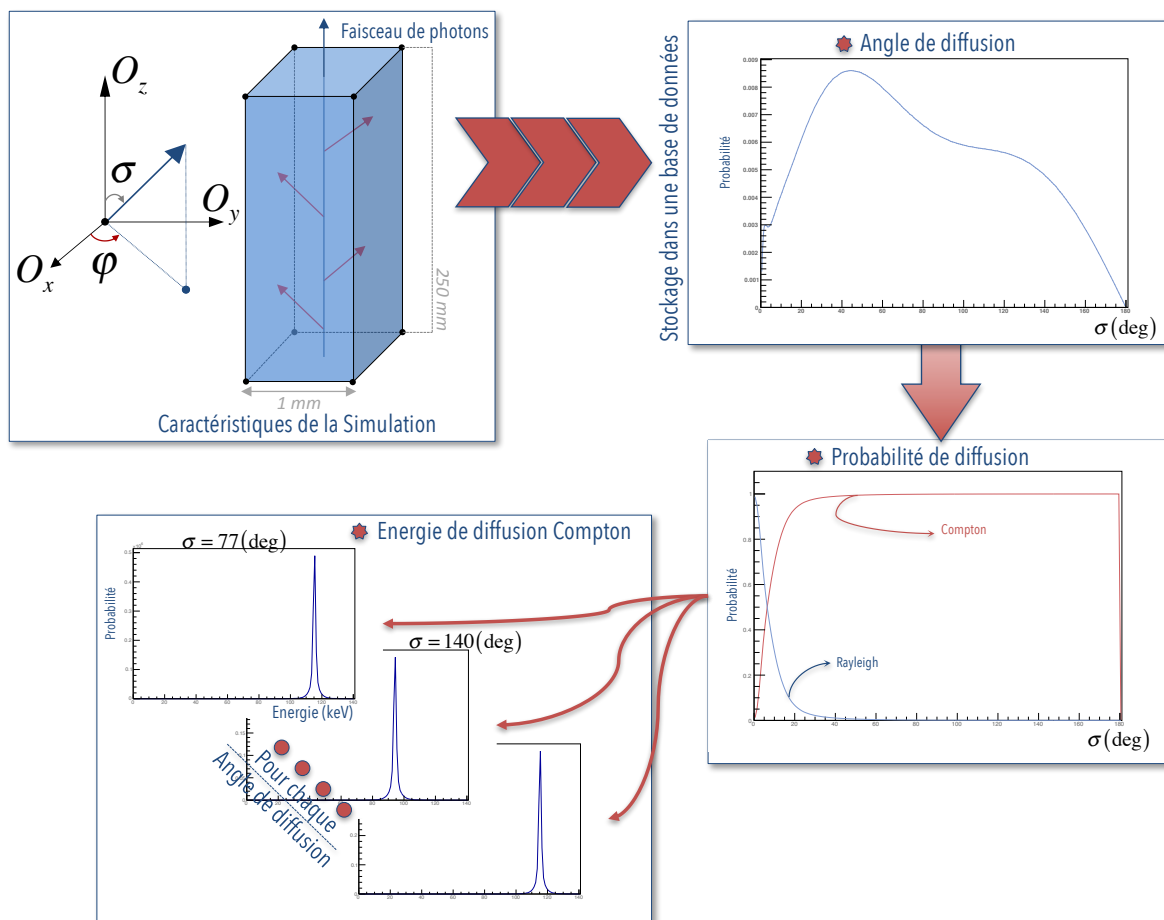


FIGURE 3.3 – Principe d'obtention des TP à partir de SMC.

Cette acquisition a consisté à caractériser l'interaction d'un faisceau de photons au travers de la matière sur une distance de 600 mm permettant leurs atténuations en moyenne à 100%. Pour chacune des simulations, l'angle de diffusion ( $\sigma$ ), la probabilité de diffusion cohérente et incohérente ainsi que l'énergie du photon après diffusion pour chaque  $\sigma$  ont été sauvegardés sous forme de tables (Figure 3.3). Leurs utilisations dans un second temps permettra la modélisation de la diffusion sans le recours à une SMC standard. La distance parcourue avant diffusion ( $L_t$ ) ainsi que l'angle azimutal ( $\varphi$ ) suivent une loi exponentielle décroissante et uniforme respectivement qui sont toutes deux des distributions directement inversibles. La simulation de valeurs selon une fonction directement inversible est un processus rapide où chaque nombre aléatoire tiré contribue à une unique valeur générée (voir la section 2.2.4 p.48). La production de valeurs tabulées n'est donc pas nécessaire dans ce cas de figure. La Figure 3.3 regroupe les principales étapes de l'obtention des TP.

Les différents matériaux choisis dans le cadre de ce travail de thèse représentent les 13 matériaux biologiques les plus répandus. Ils sont issus des bases de données International Commission on Radiation Units and measurements (ICRU)<sup>4</sup> et International Commission on Radiological Protection (ICRP)<sup>5</sup>, nous conseillons la consultation de la Figure 3.4 pour leurs compositions chimiques, densités, dénominations et abréviations. La Figure 3.5 présente les sections efficaces linéiques d'interaction à 140 keV pour différents matériaux issus de notre base de données.

Il est également à mentionner que la liste utilisée n'a aucune vocation à être exhaustive, et pourra bien entendu être étoffée dans le futur.

4. Site web : <http://www.icru.org>

5. Site web : <http://www.icrp.org>

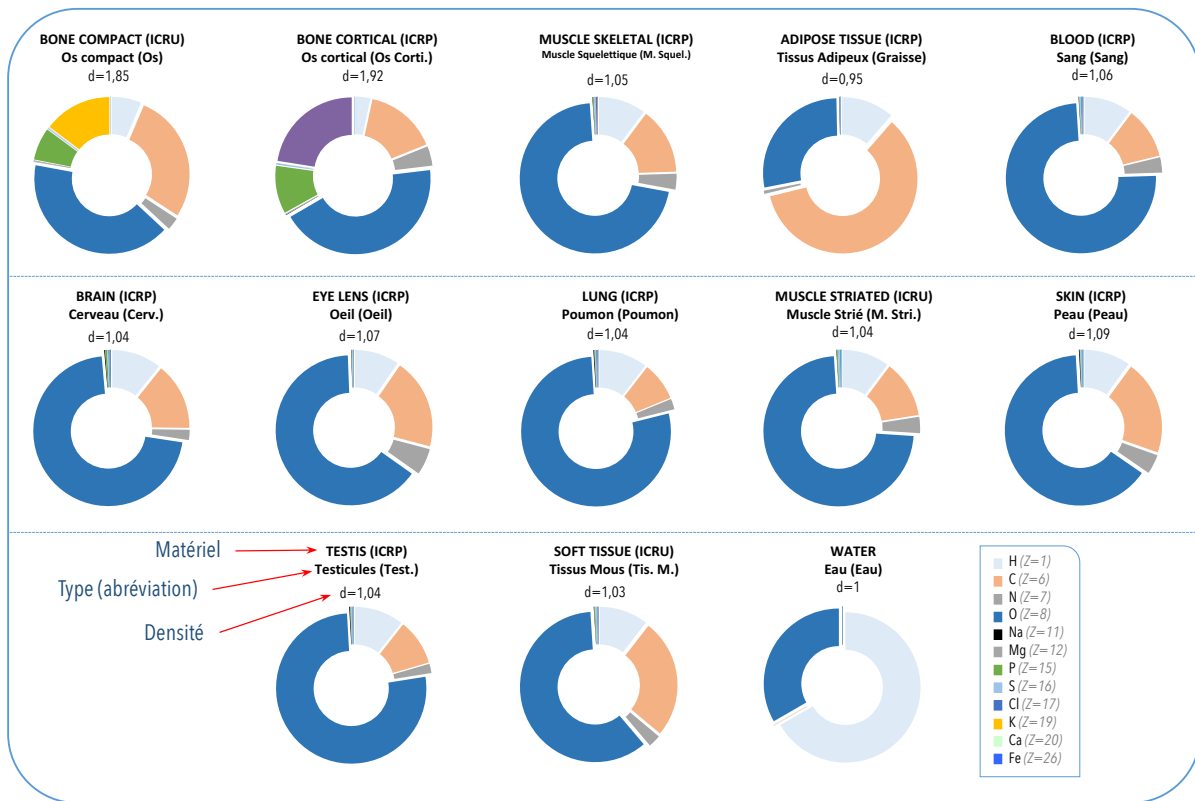


FIGURE 3.4 – Propriétés des différents matériaux caractérisant la base de données.

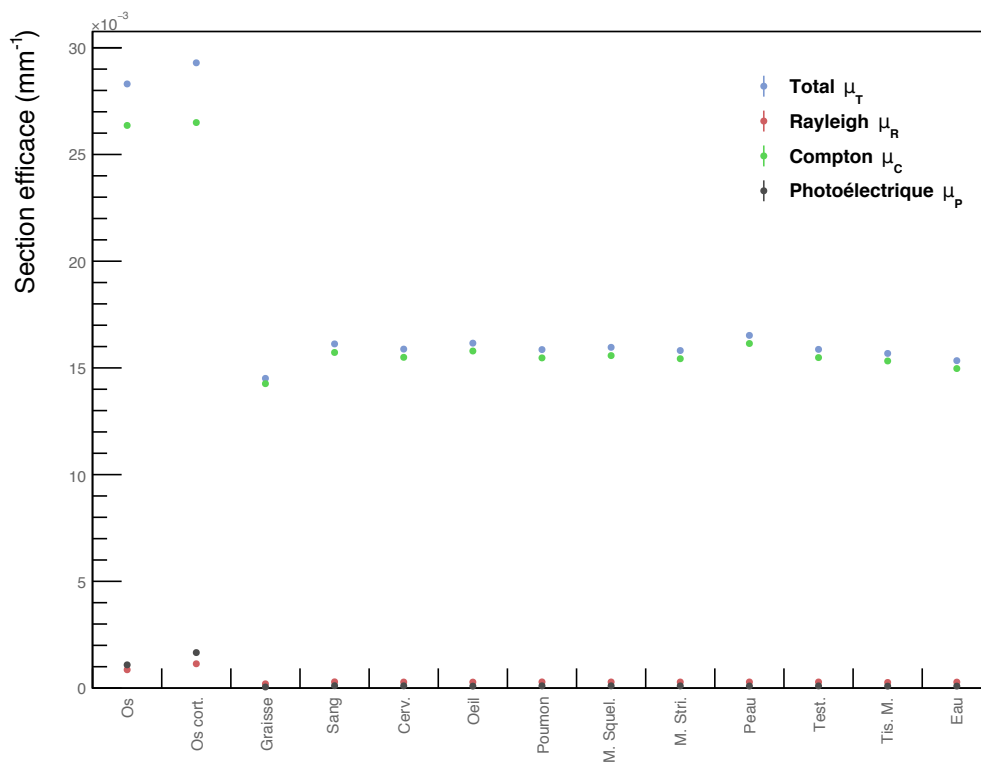


FIGURE 3.5 – Sections efficaces d’interaction à 140 keV pour les différents matériaux de la base de données.

### 3.4.4 Segmentation angulaire de l’émission

AFIN d’estimer chaque probabilité de la matrice liée aux diffusés,  $R^{Sc}$ , une émission isotrope et uniformément distribuée dans chacun des voxels constituant le sujet doit être considérée. Une approche

classique consistant à émettre isotropiquement chacun des photons individuellement est très coûteuse en temps de calcul. De nombreuses générations sont à réaliser et cela majoritairement en pure perte au vu de l'efficacité de détection limitée. Nous nous sommes dirigés vers une approche susceptible de traiter la propagation des photons diffusés dans la matière non plus individuellement mais par flux.

Dans cette optique, un échantillonnage angulaire sur  $4\pi$  basé sur un polyèdre a été réalisé une fois pour toute, et sera utilisé comme « noyau » d'émission au niveau de chacun des voxels constituant l'espace image. L'émission segmentée garde cependant son caractère isotrope, en effet, chacune des directions ainsi produite couvre un même angle solide. Cette approche permet la modélisation du transport de photons par flux, chacune des directions d'émission ainsi formées se décompose en un faisceau de photons.

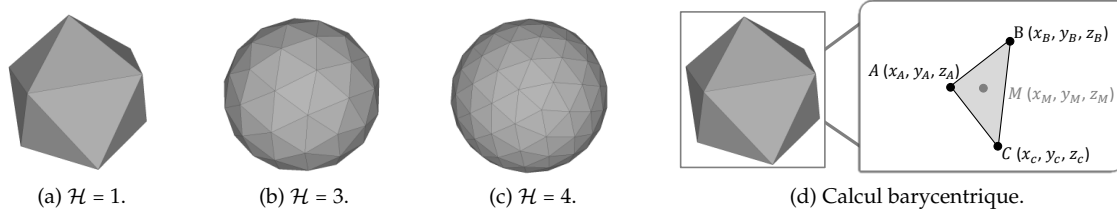


FIGURE 3.6 – Schéma de principe de l'émission segmentée.

La technique développée est basée sur l'utilisation d'une grille géodésique, en anglais **Geodesic Grid (GG)** (Xie et al., 2013). La méthodologie GG consiste à subdiviser la surface d'une sphère unité ( $r = 1$  u.a.<sup>6</sup>) en un nombre donné de triangles de mêmes aires. La surface de la sphère est modélisée par subdivision successive d'un icosaèdre, qui est un polyèdre à 20 faces (*triangles*) (Figure 3.6). Chacune des faces de l'icosaèdre caractérisées par sa structure triangulaire, est subdivisée en  $\mathcal{H} \times \mathcal{H}$  sous triangles résultant en  $20 \times \mathcal{H} \times \mathcal{H}$  faces et  $12 + 20 \times 3 \times \left(\frac{\mathcal{H}-1}{2}\right) + 20 \times (\mathcal{H}-2) \times \left(\frac{\mathcal{H}-1}{2}\right)$  nœuds (Figure 3.6).

L'approche GG se décompose en deux parties, la première consistant à calculer les multiples points caractérisant l'icosaèdre « père », puis la deuxième à réaliser une triangulation de Delaunay des points générés permettant de déterminer quels points caractérisent quels triangles.

L'aspect novateur se situe dans l'utilisation de cette grille triangulaire pour calculer chacune des directions caractérisant notre émission segmentée. Pour ce faire, une direction d'émission est définie comme le vecteur ( $\vec{ST}$ ) reliant le centre de la sphère unité (S) au barycentre d'un triangle donné (T). Les coordonnées de ce dernier étant calculées par :

$$x_M = \frac{x_A + x_B + x_C}{3} \quad (3.5)$$

$$y_M = \frac{y_A + y_B + y_C}{3} \quad (3.6)$$

$$z_M = \frac{z_A + z_B + z_C}{3} \quad (3.7)$$

Une fois les coordonnées de chacun des barycentres obtenues, les coordonnées sphériques de chacune des directions segmentées sont calculées. Le principal inconvénient de cette approche réside dans le fait que seul un nombre donné de directions est accessible ( $20 \times \mathcal{H} \times \mathcal{H}$ ).

Dans le but de démontrer l'isotropie de l'approche par **Emission Segmentée (ES)** nous avons réalisé un test de Pearson ( $\chi^2$ ). Une émission isotrope est constituée par plusieurs vecteurs « directions » chacun caractérisé par  $(x_M, y_M, z_M)$ , en intersectant ces vecteurs au niveau d'une sphère unité nous déterminons leurs projections  $(X, Y, Z)$  sur chacun des axes  $(O_x, O_y, O_z)$ . Dans le cas d'une émission purement isotrope chacune des projections suit une loi uniforme entre  $[-1, 1]$ .

Nous avons comparé les projections  $X, Y, Z$  échantillonnées suivant  $k$  classes acquises avec notre approche et avec une distribution uniforme. Dans cette optique chacune des projections a été organisée sous forme d'histogramme possédant 20 classes distinctes d'une taille de  $0,1$  mm. L'interprétation en termes d'intervalle de confiance gaussien sera ainsi valable, le régime asymptotique de la loi du ( $\chi^2$ ) étant atteint ( $k > 10$ ). La loi caractérisant notre  $\chi^2$  à  $k - 1$  (soit 19) degrés de liberté pourra donc être approximée par une loi normale de moyenne  $\mu = k - 1$  et de variance  $\theta^2 = 2(k - 1)$ .

Pour une émission segmentée donnée, la moyenne  $\bar{m}_i$  ainsi que l'écart type  $\theta_i$  pour chacune des projections  $i$  ( $i = X, Y$  ou  $Z$ ) a été calculée. Nous avons ensuite déterminé les bornes  $[a, b]$  de la loi uniforme de

6. unité arbitraire (u.a.)

même moyenne et écart type liée à une émission isotrope théorique, de la manière suivante :

$$a = 2\bar{m}_i - \theta_i\sqrt{3} \quad (3.8)$$

$$b = 2\bar{m}_i + \theta_i\sqrt{3} \quad (3.9)$$

Les histogrammes liés à chacune de ces lois uniformes ont été évalués par intégration sur chacune des classes de la fonction uniforme suivante,

$$U(x) = \begin{cases} \frac{1}{(b-a)} & \text{si } x \in [a, b] \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (3.10)$$

Une fois l'ensemble des histogrammes calculé pour chacune des émissions segmentées et pour chacun des axes (X, Y, Z), nous avons calculé le  $\chi^2$  suivant,

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(m_i - nU_i)^2}{nU_i} \quad (3.11)$$

Avec,

- $m_i$  : la valeur contenue dans la classe (bin)  $i$  de l'histogramme **ES** pour une projection donnée.
- $n$  : le nombre total de valeurs contenues dans l'histogramme **ES**, cette donnée correspond à l'intégrale de l'histogramme.
- $U_i$  : la valeur contenue dans le bin  $i$  de l'histogramme « uniforme » pour une projection donnée.

L'ensemble des valeurs de  $\chi^2$  obtenues sont globalement comprises dans un intervalle à  $\theta(\sim 6, 2)$  près autour de la valeur moyenne  $\mu(\sim 19)$ . Le caractère isotropique de notre approche se retrouve ainsi confirmé (**Figure 3.7**).

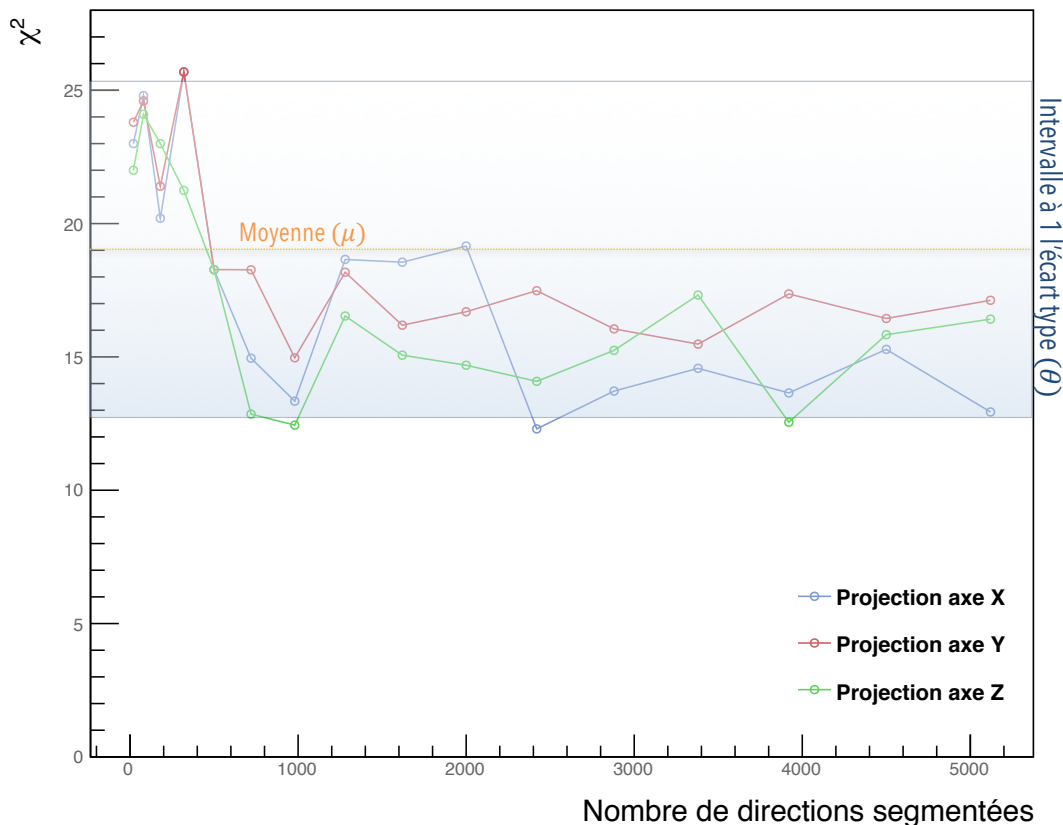


FIGURE 3.7 – Valeurs de  $\chi^2$  obtenues pour chacun des axes (X, Y, Z) projetés en fonction du nombre de directions segmentées.

Cependant, l'interprétation statistique du test n'est valable que lorsque l'approximation poissonnienne de la loi de chaque classe est valable ( $m_i > 20$ ). Ce régime est atteint pour un nombre de directions segmentées supérieur à 320. Néanmoins, les résultats obtenus pour une valeur inférieure confirme l'isotropie de notre émission, la valeur de  $\chi^2$  obtenue étant réduite de l'ordre de  $k (= 20)$ . Pour une émission dont le nombre de

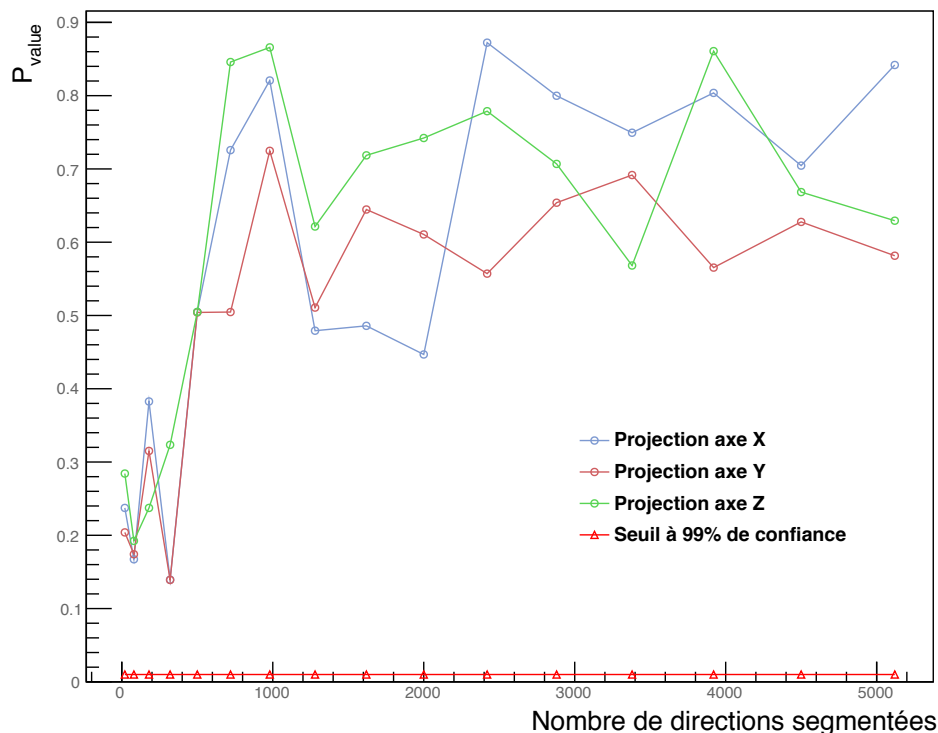


FIGURE 3.8 – Valeurs de  $P_{value}$  obtenues pour chacun des axes ( $X, Y, Z$ ) projetés en fonction du nombre de directions segmentées.

directions est supérieur à 320, l'isotropie est également validée par le test effectué, les valeurs de  $\chi^2$  étant contenues dans un intervalle à  $\pm\theta$  près.

La  $P_{value}$ , correspondante dans notre cas à la probabilité d'obtenir une valeur de  $\chi^2$  supérieure à la valeur trouvée, a été évaluée dans chacun des cas. Le seuil fixé de 1% caractérise un risque de 1% pour un taux de confiance de l'ordre de 99% dans l'interprétation de notre test statistique. Comme nous le voyons sur la **Figure 3.8** les valeurs de  $P_{value}$  sont toutes supérieures au seuil limite.

Une certaine fluctuation est cependant visible autour de la valeur moyenne du  $\chi^2$  (**Figure 3.7**). La segmentation angulaire développée n'engendre en effet pas une isotropie « parfaite » quelque soit le nombre de directions utilisé. Le caractère isotropique d'un échantillonnage suivant un nombre réduit de directions (< 500) semble moins marqué (*valeurs de  $\chi^2$  plus élevées*) (**Figure 3.7**). Toutefois, tant l'interprétation statistique du test réalisé que les valeurs de  $\chi^2$  contenues dans un intervalle à un  $\pm\theta$  près, confirme le caractère isotropique de notre approche.

### 3.4.5 Accélération de la modélisation de la diffusion

UNE émission de  $\mathcal{N}_e$  photons par directions d'émission, caractérisée par l'approche **GG**, est à considérer dans chacun des voxels constituant le sujet. Ce dernier sera dans la suite représenté par une carte tridimensionnelle de matériaux composée de voxels cubiques. L'idée principale est d'utiliser un algorithme de Siddon (Siddon, 1985; Zhao and Reader, 2003), nommé « en anglais Ray Tracer (RT) ». Le recours à cette méthodologie permet l'évaluation des distances de matériaux traversés (*segments*) par chacune des directions d'émission segmentées. Le nombre de photons ayant diffusés au premier ordre est déterminé pour chacune de ces distances. Les caractéristiques (*angles  $\sigma$  et énergies de diffusion*) des photons diffusés sont dans un deuxième temps évaluées par utilisation de la base de données pré-calculées. Les *positions de diffusion et angles azimutaux  $\varphi$*  sont quant à eux déterminés par simulation suivant des lois directement inversibles.

Le nombre de photons diffusés sur une portion de matériel traversé a été estimé analytiquement en utilisant des tables de sections efficaces de diffusion (*Cohérente et Incohérente*) et totale. Celles-ci ont été importées depuis la base de données de **GEANT4** pour les différents matériaux considérés dans notre approche.

La probabilité qu'il y ait diffusion dans l'intervalle de matériau traversé  $(x, x + \partial x)$ , est égale à la probabilité qu'un photon traverse la distance  $x$  sans interagir multipliée par la probabilité qu'il diffuse dans l'élément infinitésimal  $\partial x$ , soit :

$$\mathcal{P}_S(x) = P_T(x) \times \mu_s \partial x = \mu_s e^{-\mu_t x} \partial x \quad (3.12)$$

Avec,

- ➡  $\mu_s$  : la section efficace de diffusion par unité de longueur (*Cohérente et Incohérente*).
- ➡  $\mu_t$  : la section efficace d'atténuation totale par unité de longueur.

La probabilité de diffusion au premier ordre pour un segment **RT**  $u$  (distance  $d_u$  parcourue), une énergie et un matériau atténuant donné, est :

$$\mathcal{P}_S^u = \int_0^{d_u} \mathcal{P}_S(x) = \int_0^{d_u} \mu_{s,u} e^{-\mu_{t,u} x} \partial x = \frac{\mu_{s,u}}{\mu_{t,u}} \times (1 - e^{-\mu_{t,u} d_u}) \quad (3.13)$$

Le nombre de photons ayant diffusés sur le segment  $u$  est donné par :

$$\mathcal{N}_S^u = \mathcal{N}_e \times \mathcal{P}_S^u \times \exp\left(\sum_{q=1}^{q=u-1} -\mu_{t,q} d_q\right) \quad (3.14)$$

Le terme exponentiel décrit la perte de photons caractérisant le faisceau due à l'atténuation depuis le lieu d'émission, l'indice  $q$  représente les itérations successives sur les segments obtenus à partir du **RT**. Pour rappel,  $\mathcal{N}_e$  est le nombre de photons émis suivant la direction segmentée considérée. Finalement, nous obtenons,

$$\mathcal{N}_S^u = \mathcal{N}_e \times \exp\left(\sum_{q=1}^{q=u-1} -\mu_{t,q} d_q\right) \times \frac{\mu_{s,u}}{\mu_{t,u}} \times (1 - e^{-\mu_{t,u} d_u}) \quad (3.15)$$

Une fois le nombre de photons ayant diffusés connu, les caractéristiques des  $\mathcal{N}_S^u$  photons nécessitent d'être déterminées. Dans cette optique, deux approches distinctes basées sur les **TP** ont été développées (**Figure 3.11**),

- ➡ La première consiste en plusieurs simulations Monte Carlo, simplifiées par l'utilisation des **TP**, permettant la détermination des différentes caractéristiques de chaque photon diffusé (*énergie, angle de diffusion*). Cette technique sera nommée « *en anglais* **Fast Simulation Algorithm** according to pre-calculated kernel (**FSA**) » (**Figure 3.9** et 3.13).
- ➡ La deuxième réside dans l'échantillonnage de chacune des distributions pré-calculées puis la simple multiplication de ces probabilités entre elles dans le but de déterminer la proportion de photons ayant une caractéristique donnée. Cette méthodologie sera appelée « *en anglais* **Probability Table Multiplication of pre-calculated kernel** (**PTM**) » (**Figure 3.10** et 3.12).

La **Figure 3.11** regroupe les différentes étapes caractérisant l'algorithme développée.

```

Data :  $N_s^u$  photons diffusés & type de matériel.
Result : Obtention de  $N_s^u$  caractéristiques.
while  $ip \leq N_s^u$  do
  Simulation d'une position de diffusion  $L_t$ ;
  Simulation d'un angle de diffusion  $\sigma$ ;
  Simulation d'un angle azimutal  $\varphi$ ;
  Simulation d'une énergie de diffusion  $E$ ;
  Projection du photon diffusé ( $L_t, \sigma, \varphi, E$ );
   $ip++$ ;

```

FIGURE 3.9 – Algorithme **FSA**



**Data :**  $N_s^u$  photons diffusés & type de matériel.  
**Result :** Obtention des caractéristiques.  
 échantillonnage de la distribution des positions de diffusion  $P_{\text{length}}$ ;  
**for**  $iL=0$ ; **to**  $d_u$  **do**  
   échantillonnage de la distribution liée à l'angle azimutal  $P_\varphi$ ;  
   **for**  $i\varphi=0$ ; **to** 360 **do**  
     **for**  $i\sigma=0$ ; **to** 180 **do**  
        $N_R = N_s^u \times P_{\text{length}}(iL) \times P_\varphi(i\varphi) \times P_{i\sigma}(i\sigma) \times P_{\text{Rayleigh}}(i\sigma)$ ;  
       **Projection** de la proportion de photons diffusés ( $iL, i\sigma, i\varphi, 140 \text{ keV}, N_R$ );  
       **for**  $iE=0$ ; **to** 140 **do**  
          $N_C = N_s^u \times P_{\text{length}}(iL) \times P_\varphi(i\varphi) \times P_{i\sigma}(i\sigma) \times P_{\text{Compton}}(i\sigma) \times P_{\text{Energy-Compton}}^{i\sigma}(iE)$  ;  
         **Projection** de la proportion de photons diffusés ( $iL, i\sigma, i\varphi, iE, N_C$ );  
          $iE+=\Delta E$ ;  
        $i\sigma+=\Delta A$ ;  
      $i\varphi+=\Delta_A$ ;  
    $iL+=\Delta_L$ ;

FIGURE 3.10 – Algorithme PTM en considérant une segmentation en énergie, en position et angulaire de  $\Delta E, \Delta_L, \Delta_A$  respectivement.

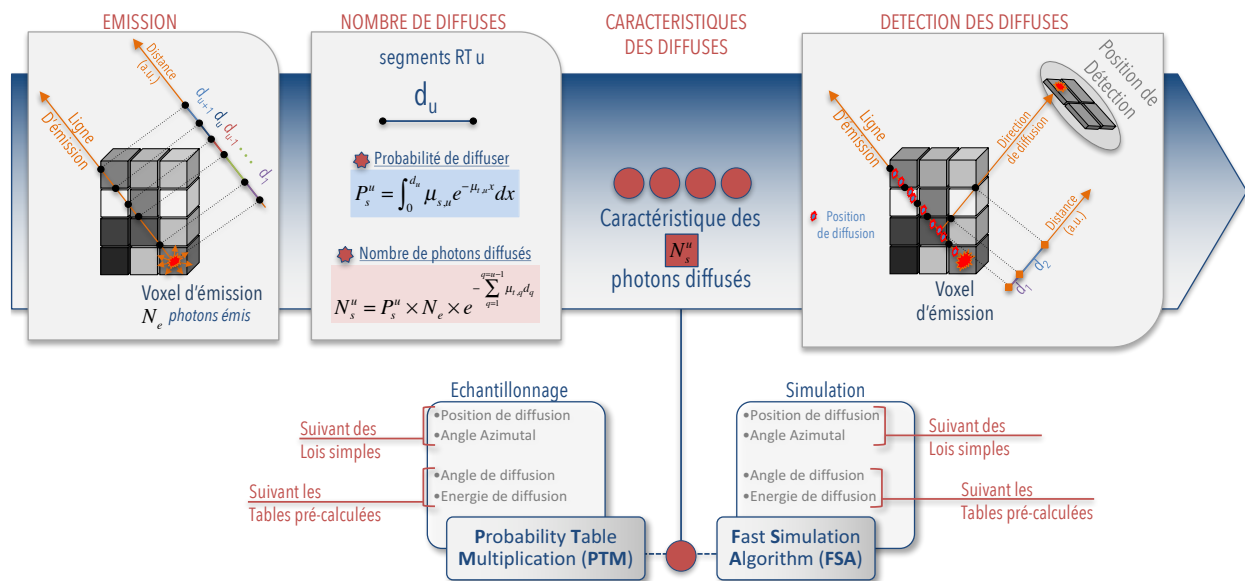


FIGURE 3.11 – Figure présentant le principe général des algorithmes. L'indice  $q$  représente les segments RT.

L'algorithme FSA est ainsi un transport de photons semi-analytique basé sur des SMC simplifiées et accélérées par l'utilisation d'éléments pré-calculés. Tandis que la méthode PTM est fondée sur un échantillonnage des différentes probabilités caractérisant le transport des photons diffusés dans la matière. Dans ce dernier cas, aucun tirage aléatoire n'est réalisé, la modélisation du transport des photons diffusés est ainsi purement analytique. La spécificité des algorithmes développés dans le seul but de modéliser efficacement la diffusion dans le sujet permet un gain notable tant en termes de simplicité que de vitesse de calcul comme nous le verrons par la suite.

L'effet photoélectrique est ici implicitement pris en compte, contrairement à une SMC standard où un nombre aléatoire est tiré dans le but de déterminer le type d'interaction se produisant pour chacun des lieux d'interaction. L'efficacité du transport se retrouve améliorée par la spécificité de la modélisation. La simulation explicite de l'effet photoélectrique est un processus particulièrement inefficace de par le fait que le photon est perdu (*absorbé*) à l'issue de l'interaction. De même, aucune modélisation des électrons n'a été considérée.

L'algorithme PTM contrairement à FSA, possède une indépendance en termes de temps de calcul vis-à-vis de la statistique d'émission utilisée. Egalement, le bruit statistique présent dans les résultats est réduit

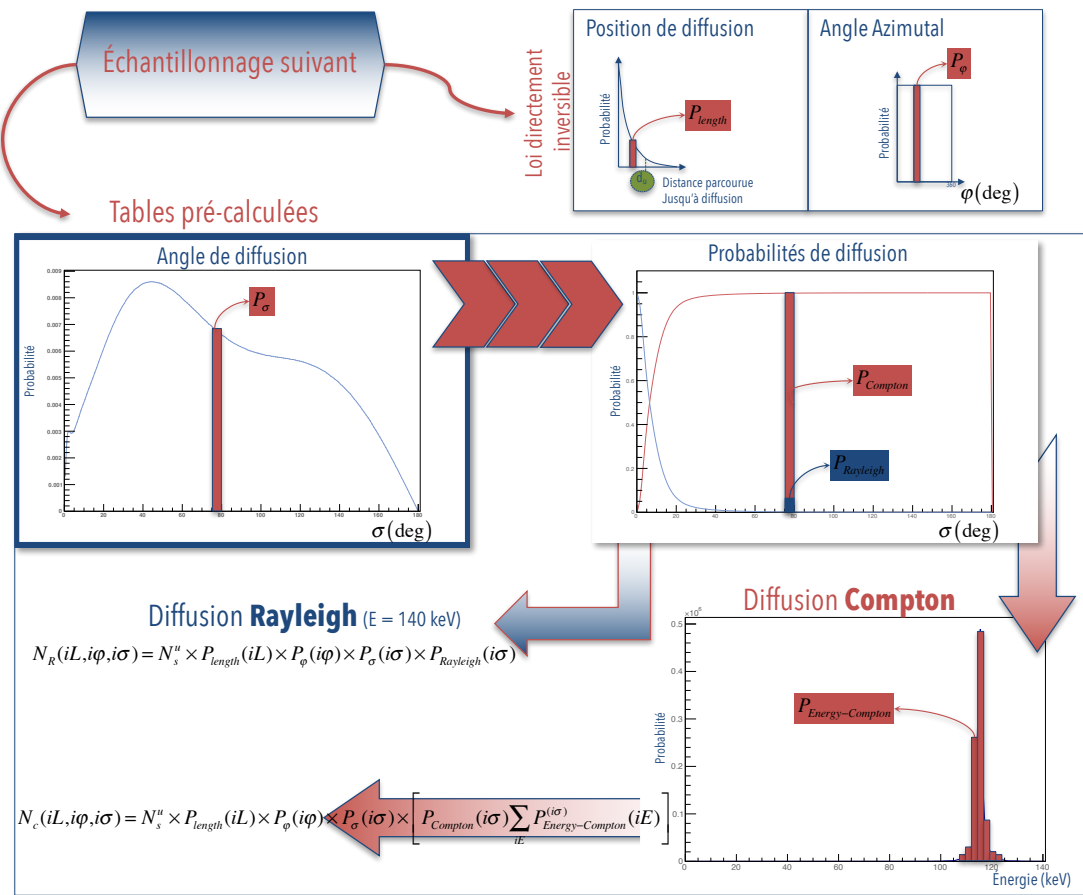


FIGURE 3.12 – Schéma de principe de l'algorithme PTM.

car il est lié à celui présent dans les tables pré-calculées. Un inconvénient majeur de l'algorithme en termes de temps de calcul réside dans sa dépendance au nombre utilisé de directions d'émission. De plus, un échantillonnage fin des tables pré-calculées conduit à un temps de calcul élevé de par le nombre de valeurs de probabilité à parcourir. Également, PTM entraîne la propagation d'évènements très peu probables. Ce dernier point lié à une modélisation précise conduit à un temps de calcul prohibitif. Cependant, dans le cadre du développement d'un algorithme efficace, une segmentation fine des tables n'est pas praticable (*une accélération vis-à-vis de GEANT4 est recherchée*). Comme nous le verrons dans la section 3.5.3.5 (p.105), un échantillonnage des TP de  $(\Delta_E = 1 \text{ keV}, \Delta_L = 0,1 \text{ mm}, \Delta_A = 1)$ <sup>7</sup> représente le meilleur compromis entre temps de calcul et précision de la modélisation. Une segmentation plus fine des TP ne pourra être envisagée de par le surcoût de calcul lui étant associée. A contrario, le temps de calcul de FSA est relativement indépendant de la segmentation des TP de par les tirages aléatoires réalisés comme nous le verrons ci-dessous.

### 3.4.6 Modélisation du processus de projection

UNE fois la position, la direction et l'énergie de diffusion connues, les photons diffusés doivent être projetés sur la surface de détection. Il est à noter que cette modélisation est commune aux deux algorithmes que sont PTM et FSA. Dans ce manuscrit, deux types de détecteurs ont été considérés :

- Un détecteur sphérique *idéal* entourant l'objet d'étude. Dans le but d'évaluer les différents algorithmes de propagation, nous avons choisi de nous affranchir de la réponse du détecteur en la considérant comme « *idéale* ». Le lieu de détection est déterminé par l'intersection de la droite caractérisant le photon diffusé et la sphère de rayon donnée caractérisant le dit détecteur. L'atténuation des photons diffusés au travers du sujet a été modélisée analytiquement par la fonction exponentielle la caractérisant. Pour ce faire, un RT a été utilisé dans le but de déterminer les distances et les types de matériaux traversés entre le lieu de diffusion et le lieu de détection. La table des coefficients d'atténuation en fonction de l'énergie et pour les matériaux constituant notre base de données en permet la modélisation.

7.  $\Delta$  représente la précision des TP utilisés en termes d'énergie ( $\Delta_E$ ), de longueur ( $\Delta_L$ ) et angulaire ( $\Delta_A$ ).

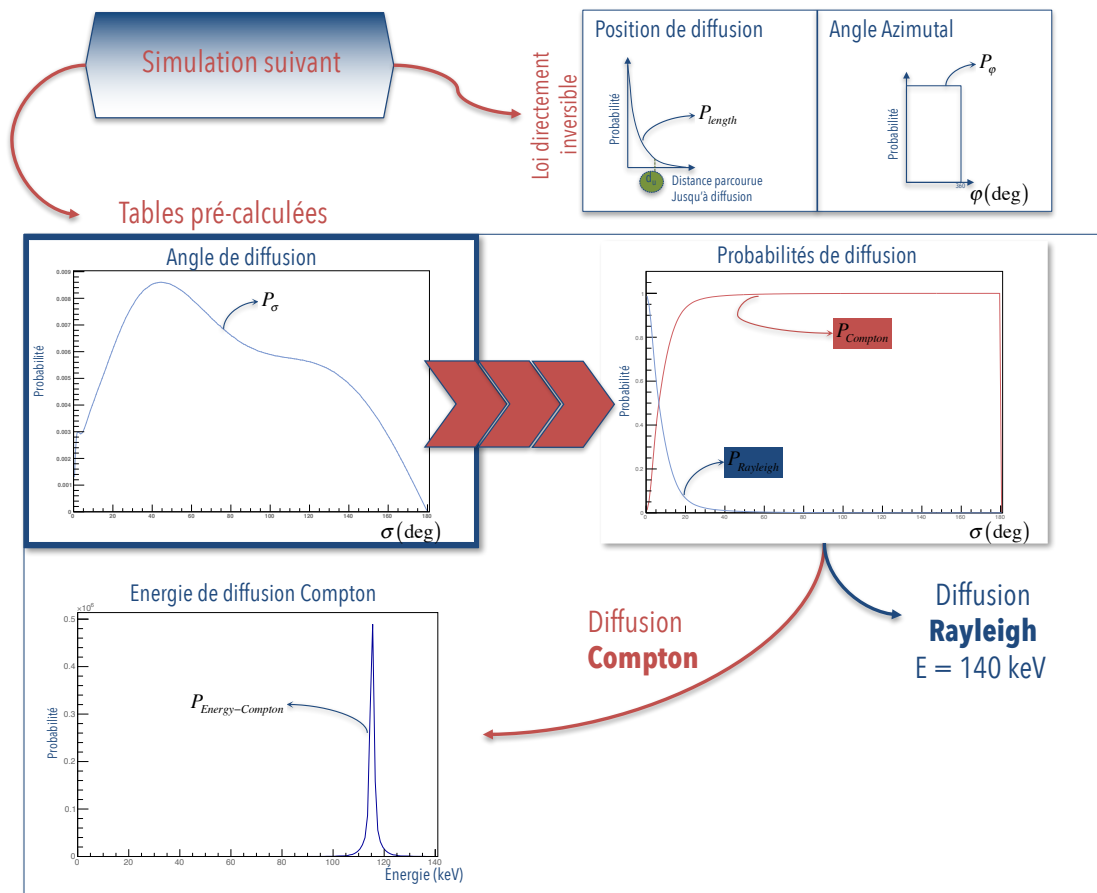


FIGURE 3.13 – Schéma de principe de la modélisation FSA.

- Un détecteur *réaliste* correspondant au système TEMP disponible a également été considéré. La modélisation analytique, décrite en détail dans le **chapitre 2**, tient compte de l'atténuation au travers du collimateur et de la pénétration dans le cristal. La probabilité d'être détecté est dans ce cas décomposée en la probabilité pour le photon diffusé d'être transmis au travers du sujet multipliée par la probabilité d'être détecté. L'atténuation des photons diffusés dans le sujet est modélisée de la même manière que dans le cas du détecteur sphérique *idéal*.

### 3.4.7 Caractéristiques des algorithmes

LES algorithmes proposés ont été développés dans un souci de facilité d'utilisation, aucune connaissance particulière en informatique n'est ainsi nécessaire pour leurs utilisations.

En pratique, les paramètres d'entrée suivants doivent toutefois être renseignés :

- La carte des matériaux constituant le sujet, obtenue à partir d'un examen TDMX préalable. La carte des coefficients d'atténuation translatés à une énergie d'isotope donnée par utilisation de la méthode bilinéaire est ensuite convertie en carte des matériaux constituant le sujet par simple fenêtrage. Il est à noter que les zones de l'objet susceptibles d'être émettrices de photons sont déterminées à partir de la carte des matériaux. Les zones n'étant pas constituées de matériel ne sont tout simplement pas considérées comme émettrices. Une option alternative consiste à donner directement la carte d'activité en entrée du programme.
- La précision des tables pré-calculées, avec le pas d'échantillonnage en énergie ( $\Delta_E$ ), angulaire ( $\Delta_A$ ) et en position ( $\Delta_L$  - *uniquement dans le cas de PTM*) désiré.
- Le choix des algorithmes à réaliser entre une propagation de type PTM ou FSA.

### 3.4.8 Implémentation sur processeurs graphiques

LES performances fort prometteuses tant en termes de vitesse de calcul que de précision de l'algorithme FSA, qui seront détaillées dans la partie suivante, ont donné lieu à son implémentation sur GPU. Ce

travail annexe auquel j'ai grandement contribué a été réalisé dans le cadre d'un financement jeune chercheur de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) (ANR-13-JSV5-0003-01).

Les performances du modèle PTM (voir la section 3.5 p.95) ont démontré une certaine inefficacité dans la propagation du flux de photons de par le nombre de valeurs échantillonnées à parcourir : ce modèle algorithmique n'a par conséquent pas été transposé sur GPU. Une description détaillée de l'implémentation GPU de l'algorithme FSA peut être retrouvé dans la publication suivante (Auer et al., 2016a). Egalement, une publication concernant une optimisation du modèle GPU est actuellement en cours de soumission.

## 3.5 Performances des modèles développés

### 3.5.1 Objectifs

NOUS décrivons dans cette partie la stratégie d'évaluation des différentes modélisations développées. Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude statistique consistant à évaluer l'erreur commise par l'algorithme de tirages aléatoires par rapport aux fluctuations statistiques générées par une SMC standard. Pour ce faire, nous avons cherché à reproduire les différentes distributions contenues dans les tables pré-calculées à partir d'une génération suivant une propagation de type FSA.

Dans un deuxième temps, nous avons évalué les performances en termes de précision et de temps de calcul des deux algorithmes en utilisant différents échantillonnages de TP. Cette dernière étude a été réalisée en comparant les résultats acquis à partir d'une référence GEANT4 avec ceux obtenus en utilisant les versions Central Processor Unit (CPU) et GPU des algorithmes (FSA & PTM). Plusieurs objets références ainsi que plusieurs métriques ont été utilisés dans une optique de comparaison rigoureuse. Dans l'ensemble de cette section, la réponse du détecteur n'a pas été modélisée dans le but d'estimer uniquement la similarité des résultats pour une modélisation des photons diffusés dans les objets étudiés. Ainsi, le détecteur idéal de forme sphérique centré autour du volume étudié décrit ci-dessus a été considéré.

### 3.5.2 Etude statistique préalable

NOUS avons dans un premier temps déterminé l'impact de l'algorithme de simulation (*basé sur les TP*) en lui-même. Pour ce faire, nous avons considéré la même configuration de simulation que dans le cas de la génération de la base de données (voir Figure 3.3 p.86). Ainsi, l'atténuation au travers de l'objet, des positions de diffusion jusqu'au plan de détection, n'a pas été prise en compte. L'objectif de cette étude est de reproduire les distributions pré-calculées à partir de l'algorithme de simulation développé, dans le but de déterminer dans quel intervalle statistique autour de la référence (GEANT4) la méthode se situe. Pour ce faire, nous avons considéré la distribution en énergie des photons diffusés. En effet, la génération d'une énergie de diffusion donnée est fortement liée à la précision des différentes caractéristiques du photon comme par exemple l'angle de diffusion. L'obtention d'une valeur d'énergie nécessite une simulation préalable d'un angle de diffusion, une erreur lors de la modélisation de ce dernier se répercutera sur le spectre en énergie.

Nous avons, tout d'abord, estimé la « similarité » des distributions en énergie produites par notre modèle de simulation vis-à-vis de la référence GEANT4. Dans un second temps, les résultats obtenus ont été comparés aux similarités liées aux fluctuations statistiques propres à GEANT4. Cette étude statistique préliminaire a été limitée à la modélisation en énergie la plus précise obtenue pour un échantillonnage des TP de  $\Delta_A = 0,1, \Delta_E = 0,1 \text{ keV}$ .

L'intervalle statistique autour de la référence caractérisant notre algorithme de simulation a ainsi pu être déterminé. Les fluctuations statistiques liées à la référence pour chacun des matériaux ont été estimées en utilisant 60 simulations. Une simulation a consisté à caractériser l'interaction d'un faisceau de  $2 \times 10^8$  photons au travers de la matière. L'histogramme échantillonné à  $0,1 \text{ keV}$  caractérisant l'énergie des photons diffusant sur le parcours du faisceau, a ensuite été formé. L'histogramme moyen entaché d'une erreur statistique a été obtenu en calculant la moyenne ( $\bar{m}$ ) et l'écart type ( $\sigma^e$ ) de notre échantillon référence. Nous avons ensuite évalué le coefficient de détermination ( $R^2$ ) lié au cas le plus défavorable dans chacun des intervalles  $k \times \sigma^e$  autour de la moyenne avec  $k \in [1, 10]$ . Le  $R^2$  a été calculé de la manière suivante,

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (\bar{m}_i - (\bar{m}_i - k \times \sigma_i^e))^2}{\sum_{i=1}^N \left( \bar{m}_i - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \bar{m}_i \right)} \quad (3.16)$$

Avec,

- ▣  $\bar{m}_i$  : le nombre moyen de photons diffusés contenu dans le bin  $i$ .
- ▣  $\sigma_i^e$  : l'écart type lié aux fluctuations statistiques caractérisant le bin  $i$ .
- ▣  $N$  : le nombre de bin total de l'histogramme en énergie.

En parallèle, nous avons déterminé la similarité entre les distributions en énergie obtenues par l'algorithme développé et celles acquises par la référence. La moyenne et l'écart type du  $R^2$  ont été évalués en considérant les 60 simulations « références » et les 60 distributions obtenues par l'algorithme développé.

D'un point de vue qualitatif, les distributions en énergie obtenues avec la référence et l'algorithme coïncident fortement pour l'ensemble des matériaux constituant notre base de données. L'exemple du cas d'un matériel constitué d'eau est accessible sur la **Figure 3.14**.

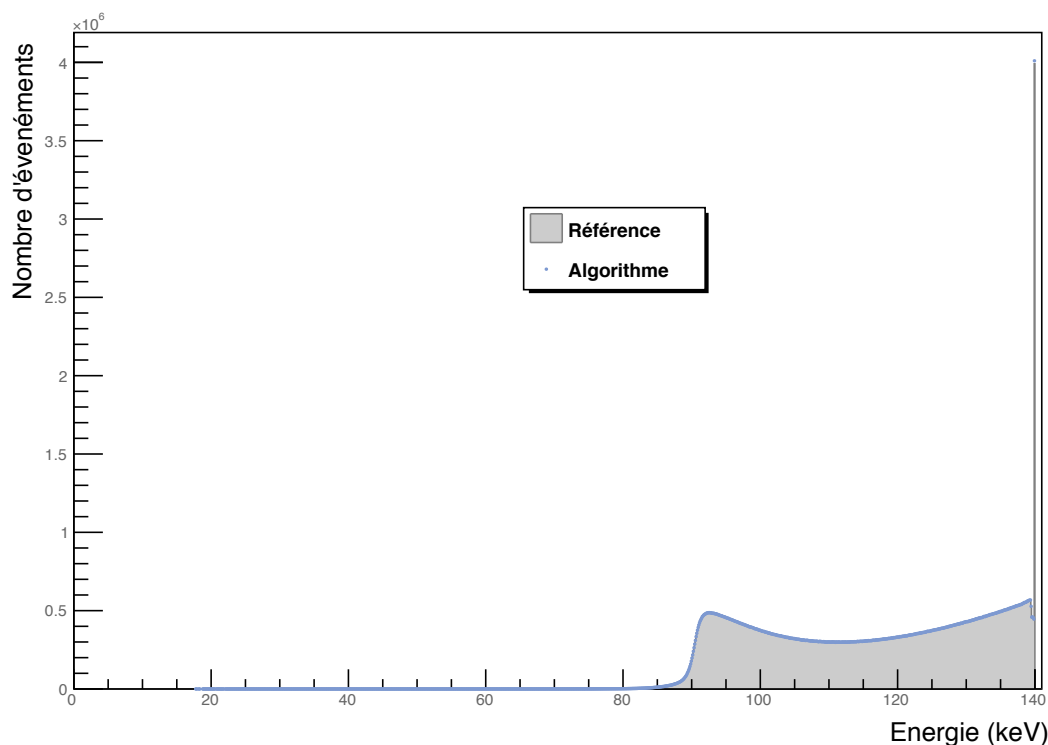


FIGURE 3.14 – Figure présentant les distributions en énergie obtenues avec **GEANT4** (*Référence*) et l'algorithme **FSA** (*Algorithme*) dans le cas de l'eau.

La **Figure 3.15** permet de quantifier les différences entre les résultats obtenus avec la « référence » et l'algorithme. Il est à noter que les différents points caractérisant chacun des matériaux constituant notre base de données ont été reliés dans l'unique but de faciliter la lecture du graphique.

Les résultats produits par l'algorithme se situent dans un intervalle de l'ordre de  $3\sigma^e$  (en considérant le cas le plus défavorable) autour de l'histogramme moyen obtenu par la référence et ce pour l'ensemble des matériaux constituant notre base de données.

Le nombre de photons diffusés, représenté par l'intégrale sous la courbe de la distribution, a également été comparé entre les histogrammes références obtenus par **GEANT4** et les histogrammes obtenus par notre algorithme. Les résultats en termes de nombre total de photons détectés obtenus par l'algorithme ne sont pas contenus dans les barres d'erreur de la référence pour l'ensemble des matériaux (**Figure 3.16**). Cependant, l'erreur relative reste globalement fortement réduite ( $< 4 \times 10^{-3}\%$ ). Les valeurs obtenues dans le cas de l'algorithme restent ainsi proches des valeurs références entachées de leurs fluctuations statistiques. Ces différences peuvent être expliquées par l'utilisation d'un algorithme **RT** entraînant de légères fluctuations au niveau du calcul de la distance parcourue au travers de chaque voxel. Cette incertitude se traduit sur la détermination analytique du nombre de photons ayant diffusés sur chaque distance calculée. La conversion de ce nombre « flottant » en nombre « entier » réalisée dans ce cas participe également aux variations observées. Cependant, les données obtenues par notre algorithme sont contenues dans un intervalle statistique à  $1\sigma^e$  en considérant le désaccord le plus important dans chacun des intervalles statistiques (**Figure 3.17**).

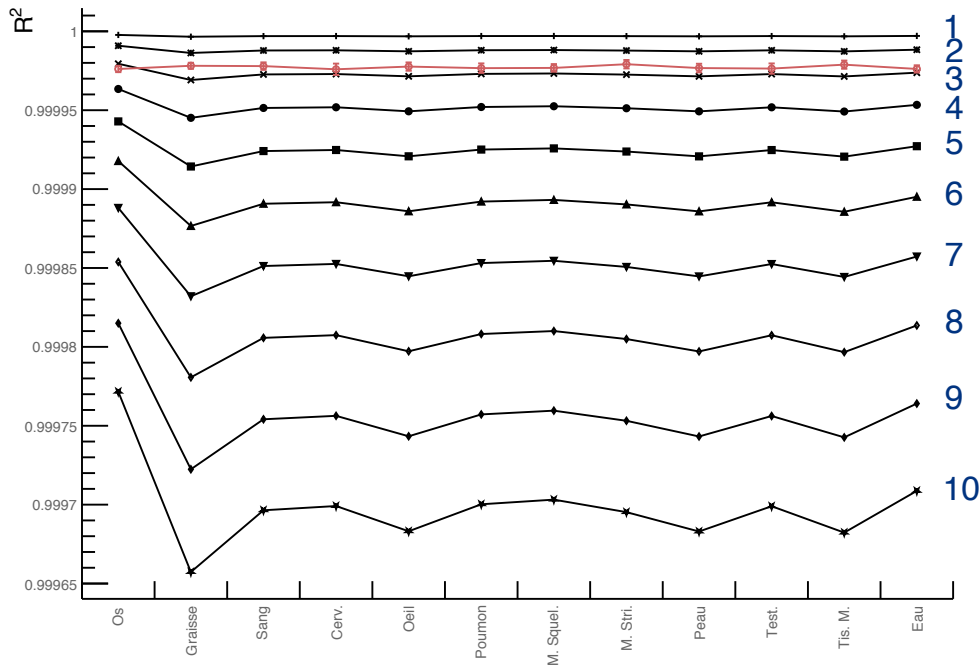


FIGURE 3.15 – Figure présentant les intervalles statistiques de similarité et le coefficient de détermination entre la référence et l’algorithme. Les chiffres (i) en bleu représentent l’intervalle statistique à  $i \times \sigma^e$ .

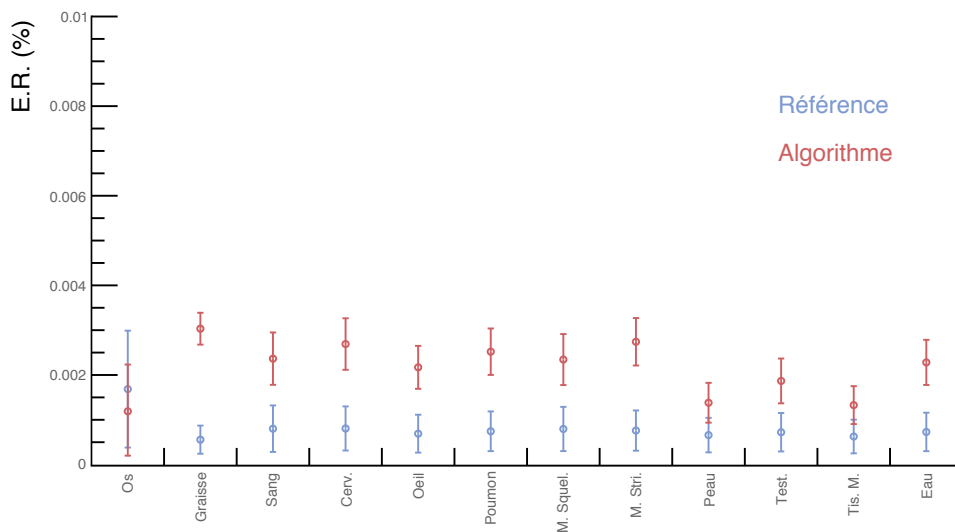


FIGURE 3.16 – Figure présentant les Erreurs Relatives moyennes (E.R.) pour la référence et l’algorithme de simulation.

En conclusion, les résultats obtenus par l’algorithme de simulation développé disposent d’une concordance certaine avec la référence. La modélisation mise en place engendre des données contenues dans un intervalle statistique relativement faible (de l’ordre de 3) autour des valeurs références en considérant le cas le plus défavorable.

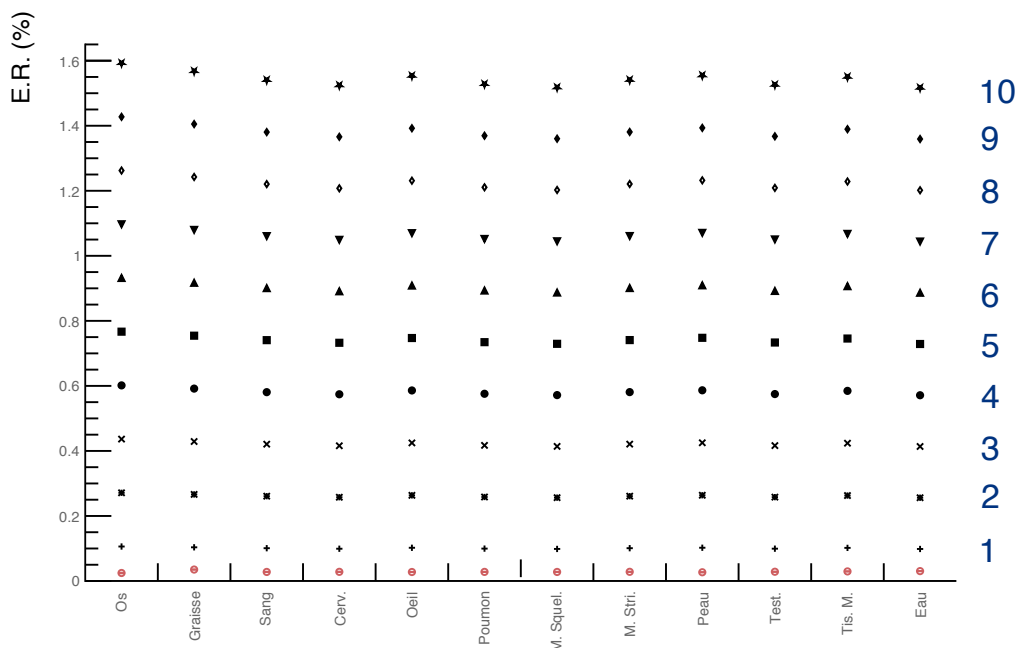


FIGURE 3.17 – Figure présentant les différents intervalles statistiques et l’Erreur Relative (E.R.) liée à l’algorithme vis-à-vis de la référence. Les chiffres ( $i$ ) en bleu représentent l’intervalle statistique à  $i \times \sigma^2$ .

### 3.5.3 Méthode d’évaluation

#### 3.5.3.1 Principe

L’objectif de l’étude est de comparer les distributions caractérisant le flux de photons diffusés au premier ordre reçu par un détecteur idéal couvrant l’ensemble de l’espace ( $4\pi$ ) autour de plusieurs fantômes. Dans cette optique, les différentes modélisations ont été considérées :

- GEANT4, qui sera prise comme référence dans la suite de cette section.
- CPU-FSA, avec un échantillonnage de TP de  $0,1^\circ$  et  $0,1 \text{ keV}$ , nommée dans la suite FSA $_{0.1\text{keV}}$ .
- CPU-FSA, avec un échantillonnage de TP de  $0,1^\circ$  et  $1 \text{ keV}$ , nommée dans la suite FSA $_{1\text{keV}}$ .
- GPU-FSA, avec un échantillonnage de TP de  $0,1^\circ$  et  $0,1 \text{ keV}$ , nommée dans la suite GPU-FSA $_{0.1\text{keV}}$ .
- GPU-FSA, avec un échantillonnage de TP de  $0,1^\circ$  et  $1 \text{ keV}$ , nommée dans la suite GPU-FSA $_{1\text{keV}}$ .
- PTM, avec un échantillonnage de TP de  $0,1 \text{ mm}$ ,  $1^\circ$  et  $1 \text{ keV}$ , nommée dans la suite PTM.

Les fantômes suivants, dont les tailles sont adaptées aux problématiques précliniques, ont été utilisés (Figure 3.18) :

- Homogène, représentant un cylindre d’eau de  $26 \text{ mm}$  de diamètre et de  $8 \text{ mm}$  de hauteur contenu dans un cube de vide de  $30 \text{ mm}$  de largeur et de  $8 \text{ mm}$  de profondeur.
- Hétérogène A, représentant un cylindre d’eau de  $26 \text{ mm}$  de diamètre et de  $8 \text{ mm}$  de hauteur contenu dans un cube de vide de  $30 \text{ mm}$  de largeur et de  $8 \text{ mm}$  de profondeur. Deux inserts cylindriques composés d’os et de graisse, de  $9 \text{ mm}$  de diamètre et de  $8 \text{ mm}$  de hauteur, y ont été placés.
- Hétérogène B, représentant un cylindre d’eau de  $26 \text{ mm}$  de diamètre et de  $8 \text{ mm}$  de hauteur contenu dans un cube de vide de  $30 \text{ mm}$  de largeur et de  $8 \text{ mm}$  de profondeur. Quatre inserts cylindriques composés d’os, de graisse, de muscle squelettique et de sang de  $9 \text{ mm}$  de diamètre et de  $8 \text{ mm}$  de hauteur, ont été placés dans le cylindre d’eau.
- Hétérogène C, correspondant au fantôme tridimensionnel Hoffman 3D Brain Phantom (H3DBP) commercialisé par la société Data Spectrum Corporation (Hoffman et al., 1990). H3DBP<sup>8</sup>, basé sur une acquisition clinique du cerveau par IRM, était initialement segmenté en un fantôme digital de 16 coupes de  $8,8 \text{ mm}$ , chacune échantillonnée en  $32 \times 32$  pixels de  $8,8 \times 8,8 \text{ mm}^2$ . Dans l’objectif de notre étude, la voxelisation de H3DBP a été transformée dans le but de conserver le même échantillonnage

8. site web : <http://www.spect.com/products-brain.html>.

que les fantômes décrits ci-dessus tout en modélisant une hétérogénéité réaliste. Ainsi, **H3DBP** est composé de 16 coupes de 1 mm chacune composé de  $32 \times 32$  pixels de  $1 \times 1 \text{ mm}^2$ , et constitué des matériaux suivants os, graisse et cerveau.

Les fantômes voxelisés **Homogène**, **Hétérogène A** et **Hétérogène B** sont constitués pour leur part de  $30 \times 30 \times 8$  voxels de  $1 \text{ mm}^3$ .

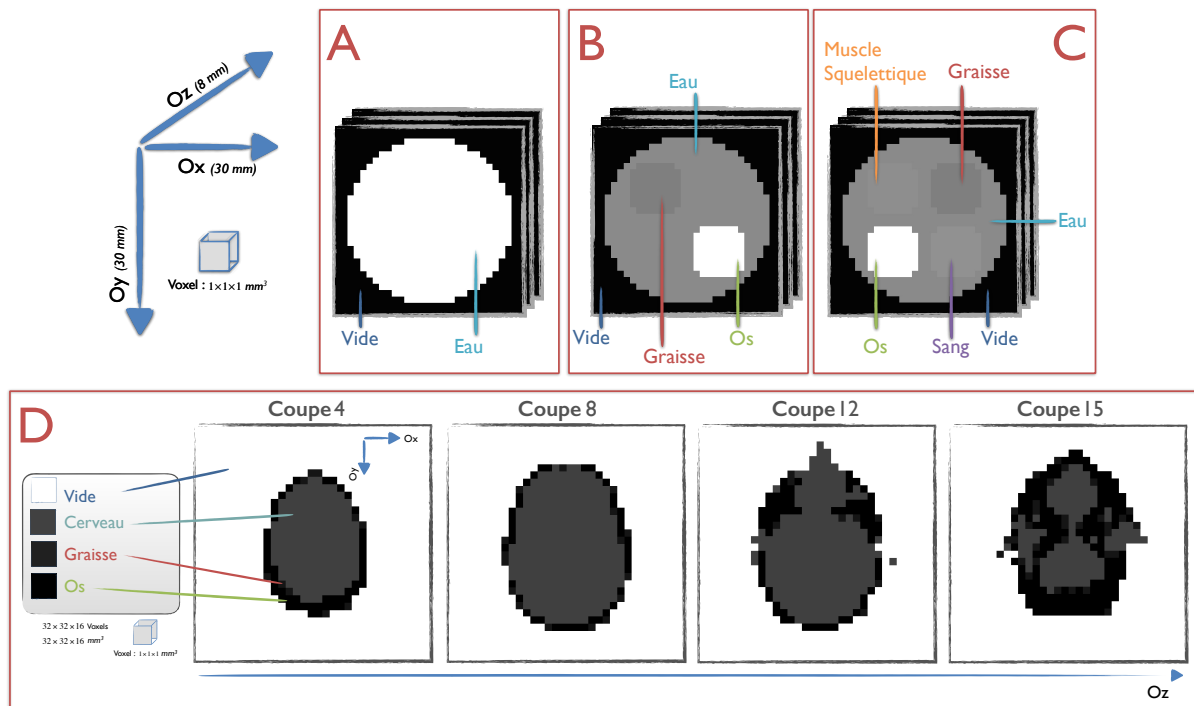


FIGURE 3.18 – Figure présentant les différents fantômes utilisés **Homogène (A)**, **Hétérogène A (B)**, **Hétérogène B (C)** et **Hétérogène C (D)**.

Une source d'activité sphérique de 2 mm de rayon a été considérée au centre de chacun des fantômes. Cette dernière se décompose en une émission isotrope segmentée suivant 20 directions. Elle a également été considérée dans le cas de la référence, **GEANT4**. En effet, le but de cette étude est de déterminer l'impact de la modélisation de la diffusion par chacun des algorithmes vis-à-vis de la référence. L'influence du noyau d'émission utilisé sur différentes figures de mérites quantitatives sera étudiée dans le chapitre suivant. Il est à mentionner que l'effet de ce dernier dépend fortement de la géométrie de détection et sera ainsi estimé en considérant la modélisation de la réponse du système mise en place dans le chapitre précédent.

Dans l'ensemble du volume,  $N_e = 6,4 \times 10^9$  photons de 140 keV ont été générés, correspondant à une émission de  $2 \times 10^8$  photons par voxels. La similitude des distributions de photons détectés en termes d'énergie, de position et de direction entre chacune des modélisations et la référence sera évaluée. Un détecteur idéal de 30 mm de rayon entourant chacun des fantômes a été considéré. Les coordonnées sphériques des positions et directions de détection ont été utilisées. L'échantillonnage de l'espace en  $180 \times 360$  éléments, entraîne une taille de *bin* de détection de  $1 \times 1 \text{ degré}^2$ . Les distributions en énergie ont été échantillonnées à 1 keV près.

### 3.5.3.2 Caractérisation de la diffusion

**D**IFFÉRENTS ratios ont été estimés dans le but de quantifier les phénomènes de diffusion et d'atténuation se produisant au niveau du sujet dans le cas typique d'une situation préclinique.

Pour ce faire, différentes métriques propres aux fantômes ont été estimées telles que :

- Le nombre total de voxel traversés par l'ensemble des lignes d'émission (*position et direction d'émission*) pour chaque fantôme,  $N_{vc}$ .
- Le nombre total de photons diffusés au premier ordre généré dans chaque fantôme,  $N_{sp}$ . Cette valeur se réfère au nombre total de photons diffusés générés et devant être propagés du lieu de diffusion à la position de détection.
- Le volume total ( $\text{mm}^3$ ),  $V_T$ , et le volume total d'interaction ( $\text{mm}^3$ ),  $V_I$ , se référant respectivement au volume incluant ou non les voxels constitués de vide.



Les probabilités suivantes ont ainsi pu être déterminées,

- La probabilité (%) de diffuser au premier ordre dans chacun des fantômes,  $P_S = \left(\frac{N_{sp}}{N_E}\right) \times 100$ , avec  $N_E$  le nombre total de photons émis.
- La probabilité (%) pour un photon diffusé au premier ordre de ne pas être atténué,  $P_A = \left(\frac{N_d}{N_{sp}}\right) \times 100$ , avec  $N_d$  le nombre total de photons diffusés au premier ordre détecté.  $(1 - P_A)$  représente la probabilité pour un photon ayant diffusé au premier ordre d'être atténué dans le fantôme et de ne pas être détecté.
- La probabilité (%) de diffuser au premier ordre dans un fantôme donné de ne pas y être atténué et d'être détecté,  $P_D = \left(\frac{N_d}{N_E}\right) \times 100$ .

Les différentes probabilités calculées (**Table 3.1**) dépendent fortement de la composition chimique des différents matériaux constituant chaque fantôme en considérant une source d'activité donnée.

Fantôme	$P_S$ (%)	$P_A(1 - P_A)$ (%)	$P_D$ (%)
Homogène	11,9	88,7 (11,3)	10,6
Hétérogène A	12,6	87,5 (12,5)	11,1
Hétérogène B	12,7	87,3 (12,7)	11,1
Hétérogène C	15,4	85,9 (14,1)	13,3

TABLE 3.1 – Valeurs des différentes probabilités.

Nous pouvons remarquer que **Hétérogène C** dispose du plus grand nombre de voxel d'os qui est le matériel de loin le plus diffusant (**Table 3.3**). Ainsi, la probabilité de diffusion au premier ordre ( $P_S$ ) est plus élevée que dans le cas des autres fantômes (15,4%) (**Table 3.3**).

Fantôme	$N_{vc}$	$N_{sp}$	$V_I (V_T)$ ( $mm^3$ )
Homogène	7 856	764 294 338	4 320 (7 200)
Hétérogène A	7 856	809 703 447	4 320 (7 200)
Hétérogène B	7 856	815 537 812	4 320 (7 200)
Hétérogène C	13 264	988 536 884	4 291 (16 384)

TABLE 3.2 – Caractéristiques globales

Le même raisonnement peut être appliqué en considérant l'atténuation cette fois-ci, l'os étant également le matériel le plus atténuant de notre base de données (**Table 3.3**). La probabilité d'être atténué est par conséquent la plus élevée (14,1%) (**Table 3.1**). De la même manière, il semble logique que les différentes probabilités soient les plus faibles dans le cas de **Homogène**, celui-ci n'étant pas constitué d'os (**Tables 3.3 & 3.1**). Les légères différences observées dans le cas de **Hétérogène A** et **B** sont clairement liées à la présence de sang et de muscle squelettique qui possèdent tous deux des sections efficaces supérieures à celle de l'eau (**Tables 3.3 & 3.1**).

A l'échelle des tests d'évaluation réalisés, nous pouvons conclure quant au rôle prédominant de l'os, seule sa présence ou non ainsi que sa quantité dans chacun des objets étudiés apparaissent comme ayant des impacts majeurs sur les différentes probabilités.

La diffusion au premier ordre représente ainsi en moyenne ~ 10% des événements susceptibles d'être détectés dans le cas d'un objet cylindrique de la taille d'un rongeur. La valeur trouvée est ainsi en accord avec les précédents résultats publiés ([Hwang and Hasegawa, 2005](#); [Hwang et al., 2008](#); [Franc et al., 2008](#)).

### 3.5.3.3 Evaluation qualitative

DANS cette section, nous présenterons une évaluation qualitative des différentes distributions (*direction, énergie et position*) obtenues avec chacun des algorithmes vis-à-vis de celles produites par la référence. Nous avons restreint cette étude au fantôme **Hétérogène C**, seul fantôme mimant une hétérogénéité « réaliste ». Cependant, les mêmes constatations s'appliquent également dans le cas des autres fantômes.

Fantôme	Matériel	Nombre de voxels	Section efficaces (140 keV) $10^{-3} \text{ mm}^{-1}$
Homogène	Eau	4 320 (60%)	$\mu_s=15,25 \parallel \mu_t=15,34$
	Vide	2 880 (40%)	
Hétérogène A	Os compact ( <i>Os</i> )	480 (6,7%)	$\mu_s=27,22 \parallel \mu_t=28,30$
	Tissus Adipeux ( <i>Graisse</i> )	480 (6,7%)	
	Eau	3 360 (46,6%)	$\mu_s=14,46 \parallel \mu_t=14,51$
	Vide	2 880 (40%)	
Hétérogène B	Os compact ( <i>Os</i> )	480 (6,7%)	$\mu_s=16,01 \parallel \mu_t=16,12$
	Tissus Adipeux ( <i>Graisse</i> )	480 (6,7%)	
	Sang	480 (6,7%)	
	Muscle squelettique	480 (6,7%)	$\mu_s=15,86 \parallel \mu_t=15,96$
	Eau	2 400 (33,2%)	
	Vide	2 880 (40%)	
Hétérogène C	Os compact ( <i>Os</i> )	1 155 (7%)	$\mu_s=15,77 \parallel \mu_t=15,88$
	Tissus Adipeux ( <i>Graisse</i> )	240 (1,5%)	
	Cerveau	2 896 (17,7%)	
	Vide	12 093 (73,8%)	

TABLE 3.3 – Caractéristiques des fantômes utilisés dans cette étude.  $\mu_s$  et  $\mu_t$  font référence aux sections efficaces de **diffusion** (*incohérente & cohérente*) et **totale** à 140 keV respectivement.

La **Figure 3.19** représente les différents profils sommés suivant les coordonnées sphériques pour les distributions en position et en direction. Les distributions en énergie obtenues avec chacun des algorithmes sont également présentes.

Une bonne concordance des résultats est obtenue par les modélisations  $FSA_{0,1keV}$ ,  $FSA_{1keV}$  vis-à-vis de la référence **GEANT4** en termes de position, de direction et d'énergie (**Figure 3.19**). Les distributions obtenues par l'algorithme **PTM** sont moins précises dans l'ensemble vis-à-vis d'une modélisation de type **FSA** mais restent cependant en accord avec la référence (**Figure 3.19**).

L'incertitude à  $\pm 1$  et  $\pm 1 \text{ mm}$  dans la modélisation de la diffusion par **PTM**, entraîne une fluctuation certaine dans les distributions en position et en direction obtenues (**Figure 3.19**). L'information véritable fournie par la référence est ainsi difficilement restituable à la précision souhaitée (1).

### 3.5.3.4 Evaluation quantitative

SUITE à l'appréciation qualitative des résultats obtenus, une comparaison du nombre total de photons diffusés au premier ordre ayant été détectés par le détecteur sphérique pour l'ensemble des algorithmes par rapport à la référence a été réalisée.

L'erreur relative ( $E_r$ ) sur le nombre total d'évènements détectés vis-à-vis de la référence, a été calculée de la manière suivante,

$$E_r(\%) = \left| \frac{N_i - N_{G4}}{N_{G4}} \right| \times 100 \quad (3.17)$$

Avec,

- ➡  $N_i$  : le nombre total de photons diffusés au premier ordre contenu dans les histogrammes obtenus par les algorithmes.
- ➡  $N_{G4}$  : le nombre total de photons diffusés au premier ordre contenu dans les histogrammes obtenus par la référence.

Les résultats dans l'ensemble, aussi bien obtenus par une modélisation **PTM** que **FSA** sont relativement proches de ceux produits par la référence en termes de nombre total de photons détectés (**Figure 3.20 & 3.21**).

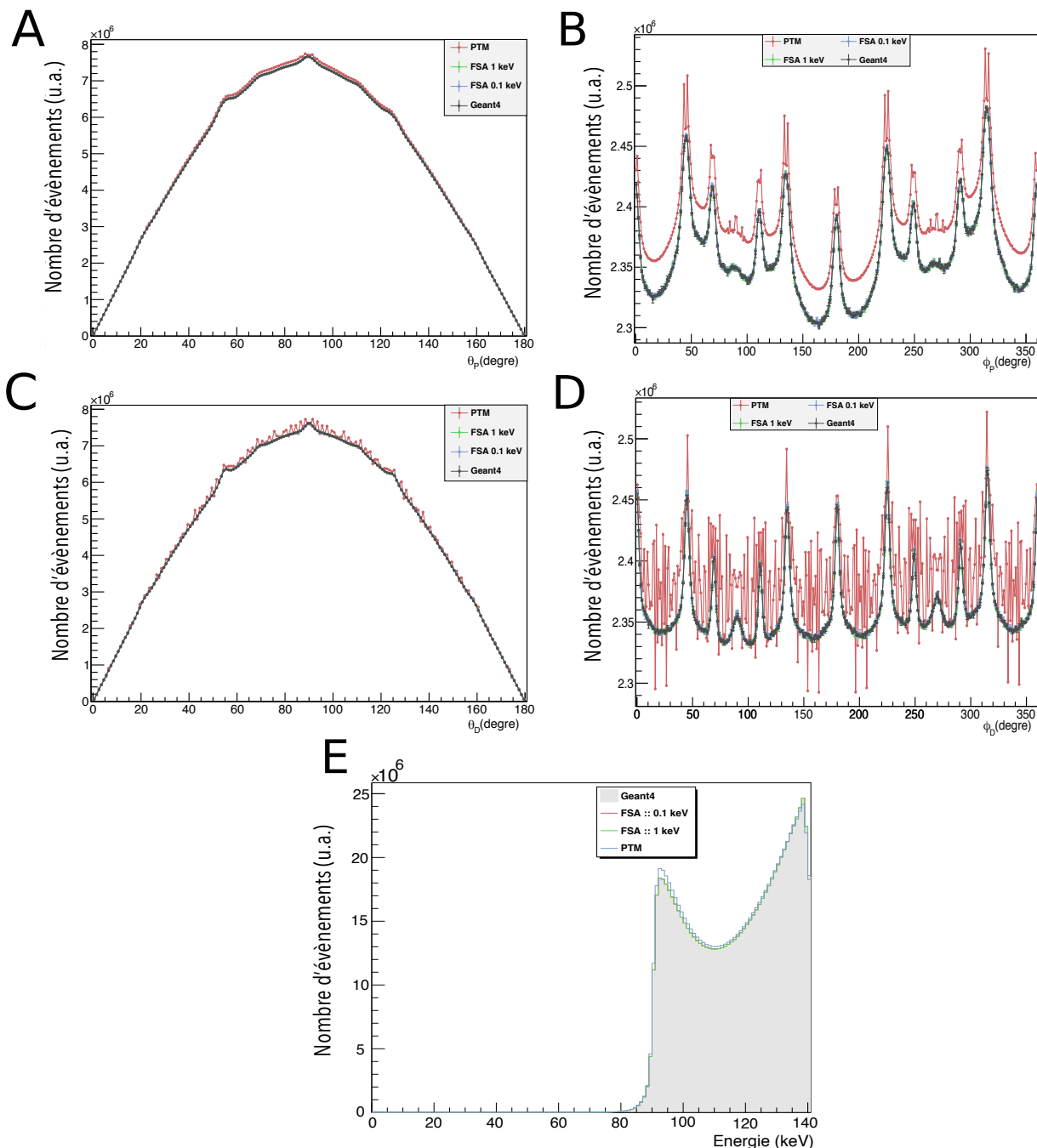


FIGURE 3.19 – Profils des distributions obtenues en position  $\theta_P$  (A), et  $\phi_P$  (B), direction  $\theta_D$  (C) et  $\phi_D$  (D) et energie (E) dans le cas du fantôme Hétérogène C.

Cependant, une modélisation PTM ( $E_r \sim 1\%$ ) est moins précise qu'un transport de type FSA tant pour une segmentation à 1 keV ( $E_r \sim 0,01\%$ ) qu'à 0,1 keV ( $E_r \sim 0,01\%$ ) (Figure 3.20 & 3.21). Ce dernier point peut être expliqué par l'échantillonnage peu précis des TP utilisé par l'algorithme PTM limitant par-delà une modélisation précise de la diffusion dans la matière.

Une segmentation plus fine des différentes TP résulterait en une pénalisation d'autant plus forte de l'algorithme en termes de temps de calcul. Egalement, contrairement à une modélisation de type FSA, les résultats obtenus par l'algorithme PTM sont drastiquement dégradés avec l'hétérogénéité. L'erreur relative varie de 0,82% dans le cas de Homogène à 1,25% dans le cas de Hétérogène C (Figure 3.20 & 3.21). Cette augmentation de 52%, peut être expliquée par la valeur élevée de la probabilité de diffusion (15,4%) dans le cas de Hétérogène C (Table 3.1). L'impact du biais introduit par une modélisation PTM est ainsi plus prononcé que dans le cas de Homogène où cette fraction est plus faible (10,6%).

Les modélisations CPU et GPU sont très proches les unes des autres, les résultats obtenus étant contenus dans leurs fluctuations statistiques respectives (Figure 3.21).

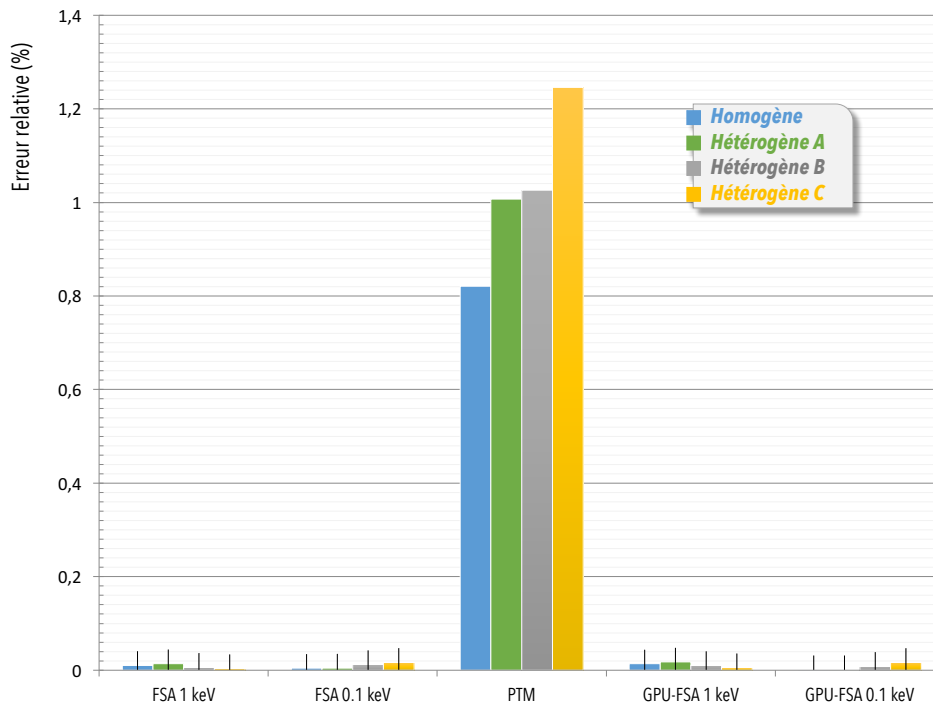


FIGURE 3.20 – Figure présentant l’**erreur relative** ( $E_r$ ) de chacune des modélisations **FSA** et **PTM** vis-à-vis de la référence dans le cas du nombre total de photons détectés.

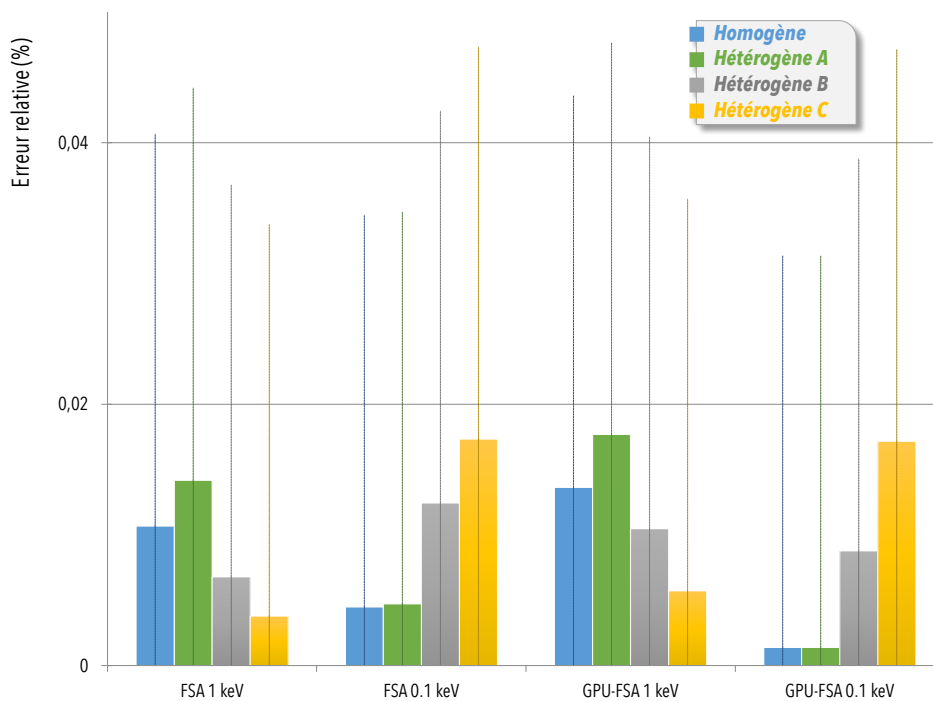


FIGURE 3.21 – Figure présentant l’**erreur relative** ( $E_r$ ) des modélisations **FSA** vis-à-vis de la référence dans le cas du nombre total de photons détectés.

Dans le but de déterminer la divergence des distributions en position et en direction, entre la référence **GEANT4** et les différents algorithmes développés, le coefficient de détermination ( $R^2$ ) a été utilisé (*valeur optimale 1*). Le  $R^2$  a été estimé de la manière suivante dans le cas d’une comparaison d’un histogramme

donné à la référence,

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (u_i - v_i)^2}{\sum_{i=1}^N \left( u_i - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N u_i \right)^2} \quad (3.18)$$

Avec,

- $v_i$  : la valeur du bin  $i$  de l'histogramme référence obtenue par GEANT4.
- $u_i$  : la valeur du bin  $i$  de l'histogramme à comparer obtenue par un des algorithmes.
- $N$  : le nombre total de bin de détection représentant l'histogramme considéré.

De manière générale, les résultats en termes de position détectée sont en parfait accord vis-à-vis de GEANT4 et ce pour chacun des algorithmes considérés, le  $R^2$  étant proche de sa valeur optimale (Figure 3.22). Une valeur de  $R^2$  supérieure à 99%, démontre une similarité spatiale certaine entre GEANT4 et les algorithmes tant FSA que PTM (Figure 3.22).

Globalement, les valeurs de métriques en termes de direction attestent également de la compatibilité des modèles FSA vis-à-vis de celui référence (Figure 3.23).

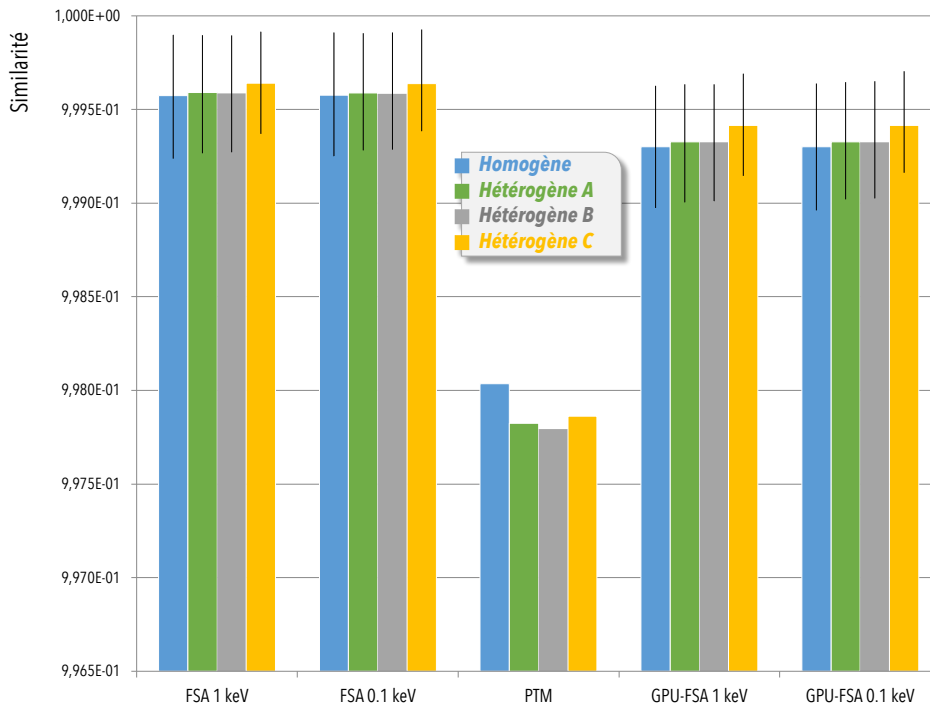


FIGURE 3.22 – Figure présentant les **similarités** ( $R^2$ ) entre les distributions en position obtenues avec les algorithmes vis-à-vis de la référence.

Cependant, dans le cas du modèle PTM un désaccord notable, lié à la segmentation angulaire de  $1^\circ$ , apparaît ( $R^2 \sim 85\%$ ) (Figure 3.23). Une excellente concordance des données CPU-GPU est obtenue, aussi bien pour la position que pour la direction (Figures 3.23 et 3.22).

Les écarts entre les distributions en énergie ont été quantifiés par l'erreur absolue moyenne en pourcentage « en anglais **Mean Absolute Percentage Error (MAPE)** », donnée par la formule suivante,

$$\text{Mape} = \frac{1}{N_e} \sum_{i=1}^{N_e} \left| \frac{v_i^e - u_i^e}{v_i^e} \right| \quad (3.19)$$

Avec,

- $v_i^e$  : la valeur du bin  $i$  de l'histogramme référence liée à l'énergie obtenue par GEANT4.
- $u_i^e$  : la valeur du bin  $i$  de l'histogramme en énergie à comparer, obtenue par un des algorithmes.
- $N_e$  : le nombre total de bin caractérisant la distribution en énergie.

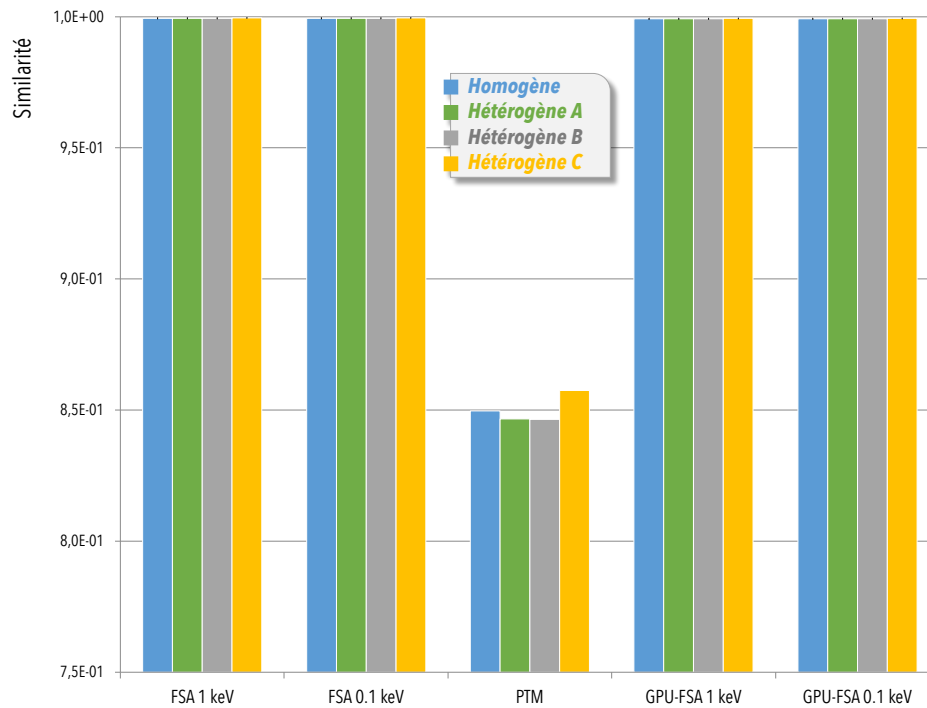


FIGURE 3.23 – Figure présentant les **similarités** ( $R^2$ ) entre les distributions en direction obtenues avec les algorithmes vis-à-vis de la référence.

Le **MAPE** a été calculé en utilisant un seuil correspondant à une valeur de bin de  $5 \times 10^4$  et ce dans le but de s'affranchir de toute problématique de surestimation pour des bins à faible statistique. La **Table 3.4** regroupe les valeurs de seuil en termes de pourcentage vis-à-vis du nombre total d'évènements et du maximum. Par exemple, dans le cas du fantôme **Homogène**, le seuil considéré ne représente que  $7,4 \times 10^{-3}\%$  du nombre total d'évènements et  $0,26\%$  du maximum de l'histogramme *référence*.

Fantôme	Seuil ( $10^{-3}\%$ )	Seuil ( $10^{-1}\%$ )
	par rapport au nombre total d'évènements	par rapport au maximum
Homogène	7,4	2,6
Hétérogène A	7,1	2,4
Hétérogène B	7,0	2,4
Hétérogène C	6,8	2,0

TABLE 3.4 – Seuil de calcul du **MAPE**

Une valeur de **MAPE** inférieure à 1% pour l'ensemble des algorithmes et en particulier à 0,1% dans le cas d'une modélisation **FSA**, indique de manière claire que les distributions en énergie obtenues par chacune des modélisations sont proches de celles références (**Figure 3.24**). Une modélisation de l'énergie à 1 keV semble suffisante en termes d'énergie de même que dans le cas de la position et de la direction de détection (**Figures 3.23, 3.22 et 3.24**).

### 3.5.3.5 Evaluation des performances temporelles

Le temps de calcul, pour chacune des modélisations, a été évalué en considérant une exécution mono-cœur sur une machine disposant d'un processeur de type *Intel Xeon* de 2,67 GHz de fréquence. Chacune des simulations références, liée à un fantôme donné, a été divisée en 1000 **Simulations Indépendantes (SI)** chacune possédant une graine différente (**Maigne et al., 2004b**). Les différentes **SI** ont été réalisées par utilisation de la grille de calcul<sup>9</sup> de notre institut.

9. Site web : <http://www.grand-est.fr/index.php/fr/la-grille-regionale/>

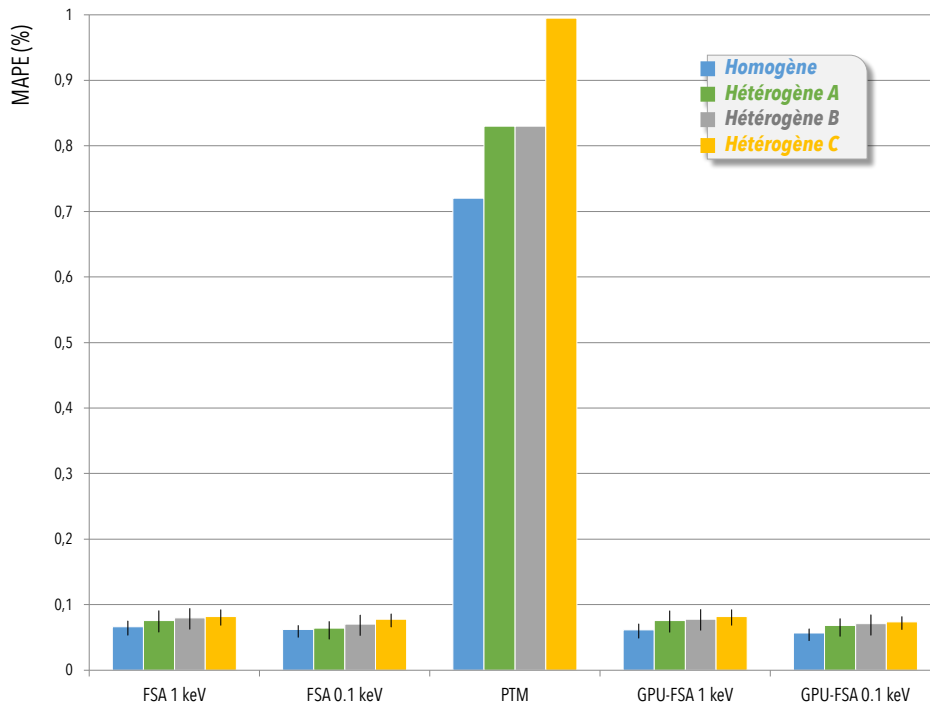


FIGURE 3.24 – Figure présentant le MAPE caractérisant l'écart moyen entre les distributions en énergie obtenues avec les algorithmes vis-à-vis de la référence.

Le temps de calcul total ( $T_{1c}^{G4}$ ) caractérisant la référence a été extrapolé à partir du temps de calcul de chacune des SI ( $T_{1c}^{G4-1s}$ ). Ainsi,  $T_{1c}^{G4}$  a été estimé de la manière suivante pour une acquisition mono-cœur,  $T_{1c}^{G4} = T_{1c}^{G4-1s} \times 1000$ , ou  $T_{1c}^{G4-1s}$  représente le temps de calcul pour une SI évalué sur un cœur (Table 3.5).

Fantôme	$T_{1c}^{G4}$ (heures)
Homogène	1067 ± 160
Hétérogène A	1150 ± 172
Hétérogène B	1833 ± 275
Hétérogène C	1900 ± 285

TABLE 3.5 – Temps de calcul référence GEANT4.

Le Facteur d'Accélération (FA) relatif à la référence a été calculé pour chacun des algorithmes de la manière suivante,

$$F_{Acc} = \frac{T_{1c}^{G4}}{T_{1c}^p} \quad (3.20)$$

Avec,

⇒  $T_{1c}^p$  : le temps de calcul estimé sur un cœur pour l'algorithme  $p$ .

L'algorithme FSA permet la modélisation de la diffusion au premier ordre la plus efficace en termes de temps de calcul de l'ordre de 22 min en moyenne en considérant l'ensemble des fantômes (Figure 3.25). Une modélisation FSA à 0,1 keV sans gain notable par rapport à une modélisation à 1 keV comme nous venons de la voir ci-dessus est quant à elle réalisée en ~ 31 min (Figure 3.25). PTM est de loin l'algorithme le moins efficace, le temps de calcul requis étant de 2 ordres de grandeur supérieures à une algorithmie FSA (en moyenne ~ 2337 min) (Figure 3.25).

Ces faibles performances temporelles expliquent la raison pour laquelle une augmentation de l'échantillonnage ne peut en pratique pas être considérée. La version GPU de l'algorithme FSA est en moyenne ~ 11 fois (temps de calcul ~ 2 min) et ~ 4 fois (temps de calcul ~ 7 min) plus rapide que la version CPU respectivement pour une modélisation à 1 keV et 0,1 keV (Figure 3.25). En moyenne sur l'ensemble des fantômes, le facteur d'accélération atteint par les différents algorithmes est de ~ 37500, ~ 12400, ~ 4000, ~ 2800 et ~ 40

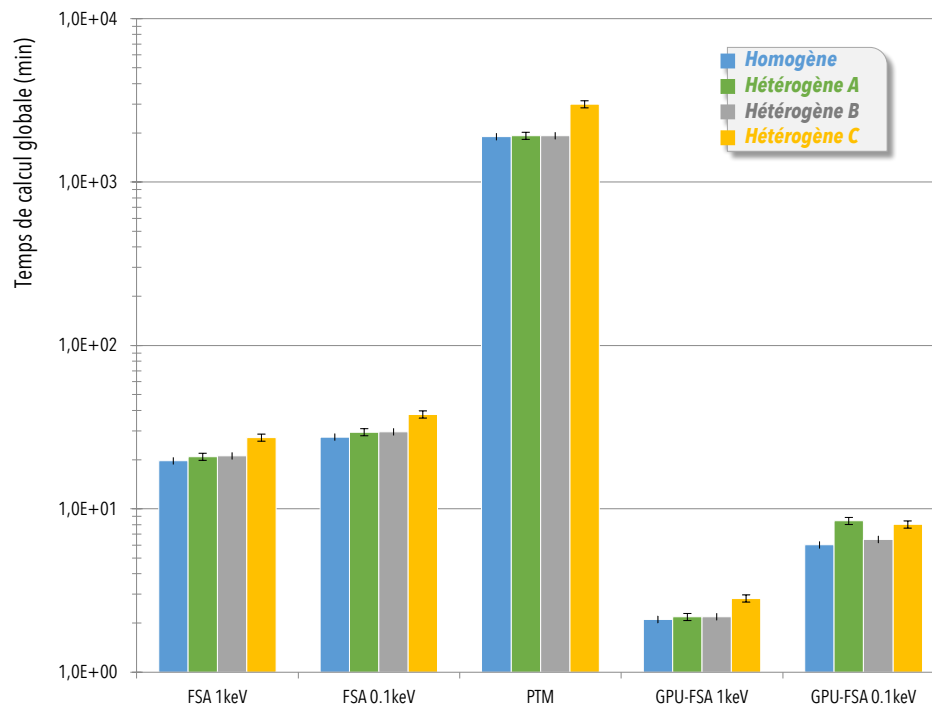


FIGURE 3.25 – Figure présentant les performances temporelles des modélisations en considérant le **temps de calcul global** en *min*.

pour respectivement les modélisations suivantes GPU-FSA<sub>1keV</sub>, GPU-FSA<sub>0.1keV</sub>, FSA<sub>1keV</sub>, FSA<sub>0.1keV</sub> et PTM (Figure 3.26).

PTM en termes de temps de calcul est  $\sim 106$  fois plus lent que la modélisation la plus efficace FSA<sub>1keV</sub>. Egalement, une modélisation de l'énergie à  $0,1 \text{ keV}$  est respectivement pour le CPU et le GPU,  $\sim 1,4$  et  $\sim 3$  fois plus lente qu'une modélisation FSA à  $1 \text{ keV}$ .

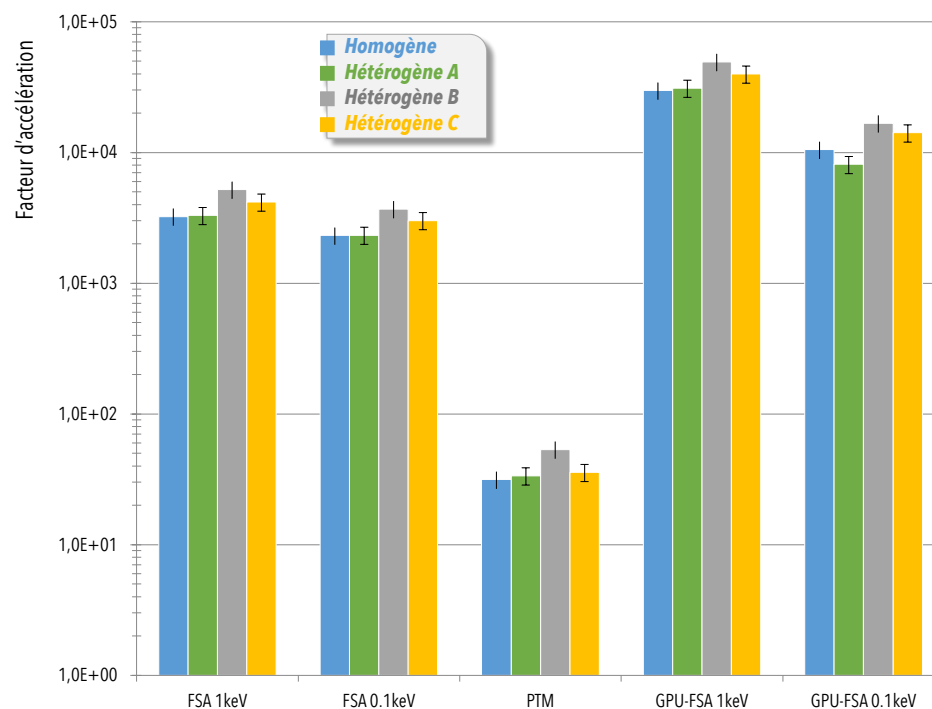


FIGURE 3.26 – Figure présentant les performances temporelles des modélisations en considérant le **facteur d'accélération** obtenu vis-à-vis d'une modélisation GEANT4.

Les résultats obtenus sont ainsi de 1 à 2 ordres de grandeur plus élevés que ceux obtenus (80 – 90) dans la publication de J. Bert (Bert et al., 2013). Cette dernière concerne une implémentation GPU de GEANT4.



### 3.5.4 Bilan de l'étude

UNE modélisation de la diffusion par **FSA** à 1 keV se révèle être le meilleur compromis entre facteur d'accélération (*en moyenne* ~ 4000) et précision tant en termes de nombre total détecté ( $E_r \sim 0,01\%$ ), d'énergie ( $\text{MAPE} \sim 0,1\%$ ), de position ( $R^2 \sim 99\%$ ) et de direction ( $R^2 \sim 99\%$ ). Une modélisation à 0,1 keV n'apporte pas de gain significatif en termes de précision, mais entraîne cependant une augmentation notable du temps de calcul (+40%).

Une algorithmie de type **PTM** se révèle être la moins précise en termes de nombre total détecté ( $E_r \sim 1\%$ ), d'énergie ( $\text{MAPE} \sim 1\%$ ) et de direction ( $R^2 \sim 85\%$ ) et également la moins efficace ( $\text{FA} \sim 40$ ). Nous avons donc décidé au vu de ces constatations d'abandonner les modélisations **FSA** à 0,1 keV ainsi que **PTM**. Seule une modélisation de la matrice système liée au photons diffusés par utilisation du modèle  $\text{FSA}_{1\text{keV}}$  sera réalisée dans la suite de ce manuscrit.

Egalement, au vu des performances décevantes du **GPU** (*Seul un ordre de grandeur gagné en termes de temps de calcul vis-à-vis du CPU*), nous avons choisi d'avoir recours à une parallélisation **CPU** efficace. L'homogénéité de la charge de calcul sur chacun des processeurs graphiques est en effet délicate à obtenir. De plus, la version **GPU** souffre d'une dépendance au type de modélisation, une modélisation de l'énergie à 0,1 keV étant trois fois plus lente que celle à 1 keV. Ce dernier point est lié en grande partie à la taille en mémoire des tables pré-calculées, qui se révèlent nettement plus volumineuses avec une segmentation à 0,1 keV.

## 3.6 Modélisation de la matrice système par utilisation du modèle mis en place

Cette section fera l'objet du développement théorique lié à la modélisation de la matrice système incorporant une prise en compte de la diffusion au premier ordre estimée par une algorithmie **FSA**. Une modélisation de la matrice système par décomposition a été choisie de part les nombreux avantages qu'elle procure (*voir la section 3.3 p.82*). L'ensemble des différentes corrections (*atténuation et diffusion*) matricielles sera évaluée par utilisation de plusieurs métriques quantitatives dans le chapitre suivant.

Dans un premier temps, nous évoquerons la modélisation de la matrice système liée aux photons primaires en considérant le modèle analytique de réponse de détecteur introduit et évalué dans le **chapitre 2**. Dans un second temps, nous décrirons la modification de la matrice précédemment estimée dans le but de tenir compte de l'atténuation dans le sujet d'étude. Une troisième partie fera l'objet de la prise en compte de la diffusion dans l'objet au niveau de la matrice système générale.

### 3.6.1 Modélisation de la matrice primaire

LA matrice  $R^{Pr}$  a été évaluée en utilisant un algorithme hybride basé sur une modélisation des photons par **SMC** dans l'objet couplée à la modélisation analytique de la réponse du détecteur détaillée dans le **chapitre 2**. Une émission isotrope et uniforme a été considérée dans chacun des voxels de l'objet constitué pour rappel de vide. Nous avons choisi de définir ce dernier comme étant un volume cylindrique de 30 mm de diamètre et de 8 mm de hauteur centré sur le champ de vue du système. Une méthode de réduction de variance, la **D**étection **F**orcée (**DF**) (*Haynor et al., 1991; Gieles et al., 2002*), a été appliquée dans le but d'améliorer l'efficacité de détection de la simulation en elle-même.

Dans cette optique, la **DF** consiste à ne simuler que les photons se dirigeant vers le détecteur et contenus dans une cible circulaire caractérisant l'acceptance de la propagation. Le diamètre de cette dernière est choisi de telle sorte que même les photons ayant une efficacité de détection de l'ordre de  $10^{-3}$  sont inclus. Cependant, une étude détaillée concernant l'impact de ce diamètre d'acceptance sera réalisée dans le chapitre suivant. Sachant que le nombre de photons par unité d'angle solide traversant la zone cible varie en fonction de l'emplacement de la source, chaque photon doit être pondéré par un facteur dépendant de la position de la source ( $p_s$ ) (*ponds en probabilité*) (**Figure 3.27**) :

$$p_s = \frac{\vec{SP} \cdot \vec{n}}{\|\vec{SP}\|^3} \times \frac{R_A^2}{4} \quad (3.21)$$

Avec,

→  $\vec{n}$  : un vecteur normal au plan d'acceptance circulaire de rayon  $R_A$ .

→  $\vec{SP}$  : le vecteur reliant le point source au point appartenant au disque d'acceptance.

L'évaluation de la probabilité ( $R_{ji}^{Pr}$ ) est ainsi réalisée en pratique par la simulation de plusieurs photons de la manière suivante (Figure 3.27) :

- Tirage d'une position source  $S$  uniformément dans le voxel  $i$ .
- Tirage d'une position  $P$  uniformément sur la surface du disque d'acceptance.
- Calcul du facteur de pondération ( $p_s$ ) lié à l'émission restreinte définie par le cône d'acceptance.
- Calcul du facteur de pondération ( $p_d$ ) lié à la réponse du détecteur modélisée analytiquement.
- Incrémentement de l'élément de détection touché par le facteur  $p_s \times p_d$ .

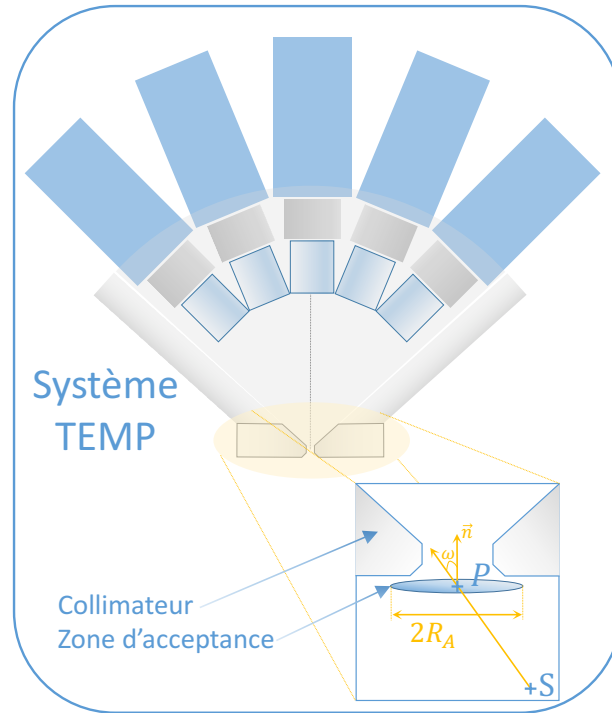


FIGURE 3.27 – Schéma de principe de la détection forcée.

Diverses techniques ont été mises en oeuvre dans le but d'améliorer l'efficacité générale de la génération matricielle, telles qu'une parallélisation sur plusieurs cœurs couplée à des techniques dites de « *Multi Sampling en anglais*<sup>10</sup> ».

### 3.6.2 Prise en compte de l'atténuation

DANS le but de tenir compte de l'atténuation au travers de l'objet, il est nécessaire de modifier chacune des probabilités contenues dans la matrice précédemment calculée (Wernick and Aarsvold, 2004; Patton and Turkington, 2008b). Pour ce faire un algorithme de Siddon (Siddon, 1985; Zhao and Reader, 2003) a été utilisé, permettant de déterminer les distances de matériel parcouru entre le centre de chacun des voxels et le centre de chacun des éléments de détection (*pixel*). En considérant,  $N_v$  voxels traversés au total chacun constitué d'un matériel donné, nous obtenons la transformation suivante,

$$\left(R_{ji}^{Pr}\right)^* = R_{ji}^{Pr} \times C_{ji} \quad (3.22)$$

Avec  $C_{ji}$  le facteur de pondération lié à l'atténuation entre le voxel  $i$  et le pixel  $j$ .

$$C_{ji} = \sum_{k=0}^{N_v} e^{-\mu_k d_k} \quad (3.23)$$

Avec,

- $k$ , l'indice représentant les voxels traversés par la ligne reliant le voxel  $i$  au pixel  $j$ .

10. Le « *Multi Sampling* » permet à un même photon simulé d'être détecté au niveau de plusieurs projections.

- ⇒  $\mu_k$ , le coefficient d'atténuation total lié au matériel constituant le voxel  $k$ .
- ⇒  $d_k$ , la distance traversée dans le voxel  $k$ .

Les informations anatomiques du sujet ont été considérées dans ce manuscrit comme parfaitement connues. En effet, comme nous le verrons dans le **chapitre 4**, les différentes modélisations ont été uniquement appliquées dans le cas de fantôme de protocole. L'obtention des informations anatomiques à partir de la carte TDMX n'a ainsi pas eu lieu d'être dans le cadre de cette thèse. Cependant, une méthodologie basée sur la technique bilinéaire couplée à un lissage gaussien (*calibration sur l'incertitude spatiale des données TEMP*) de l'image a été mise en place dans l'optique d'une future utilisation (Patton and Turkington, 2008a; Konik, 2010).

Dans le cas de la modélisation de la diffusion (*voir la section suivante n° 3.6.3*) la translation de cette carte des coefficients d'atténuation en matériaux contenus dans notre base de données a été déterminée par simple fenêtrage. L'impact des erreurs de modélisation dans l'obtention de ces données anatomiques sur différentes métriques a été évalué dans le cas clinique (Celler et al., 2003, 2005; Vandervoort et al., 2007) et préclinique (Wu et al., 2013).

### 3.6.3 Prise en compte de la diffusion

La modélisation de chaque élément de la matrice  $R_{ji}^{Sc}$  lié à la diffusion a été estimée en considérant une algorithmie de type FSA. Une émission isotrope segmentée suivant plusieurs directions, située au centre de chaque voxel constituant l'objet, a été considérée. La réponse du détecteur a été modélisée analytiquement de la même manière que dans le cas de l'évaluation de la matrice  $R^{Pr}$ . De manière similaire au cas d'une modélisation des photons primaires une parallélisation sur plusieurs cœurs couplée à des techniques dites de « *Multi Sampling* » ont été mises en œuvre dans le but d'accélérer l'efficacité générale de la méthode.

Cependant, aucune technique de réduction de variance n'a été mise en place dans le cas de la matrice liée au diffusé. En effet, nous avons souhaité caractériser dans un premier temps l'efficacité générale de la méthode développée. Néanmoins il sera possible d'implémenter la méthode DF dans le futur. L'atténuation pour chaque photon diffusé au travers de l'objet est estimée de la même manière que dans le cas des photons primaires par l'utilisation d'un algorithme RT (Zhao and Reader, 2003). Pour un photon diffusé donné, émis depuis le voxel  $i$  et possédant une pondération liée à l'atténuation de ( $p_a$ ), le poids ( $p_d$ ) lié à la réponse du détecteur est calculé suivant la direction et l'énergie du photon diffusé. L'élément de détection touché est ensuite incrémenté par la valeur de probabilité  $p_d \times p_a$ .

Une fois l'ensemble des éléments  $R_{ji}^{Sc}$  estimé pour une statistique d'émission donnée, la fusion des matrices liées aux photons primaires et diffusés est réalisée de la manière suivante :

$$R_{ji} = \left( R_{ji}^{Pr} \right)^* + R_{ji}^{Sc} \quad (3.24)$$

Il est ainsi impératif que la modélisation de la réponse du détecteur soit dans les deux cas identique (*Primaire et Diffusé*) dans le but de ne pas surestimer ou sous-estimer la contribution de chacun au niveau de la matrice totale sous peine de dégrader les valeurs de probabilité contenues dans  $R_{ji}$ .

« Je sais, quand il le faut, quitter la peau du lion pour prendre celle du renard. »

Napoléon Bonaparte (1769 - 1821)

# 4

## Caractérisation des performances du système par reconstruction

### RÉSUMÉ :

**L**E quatrième chapitre concerne l'évaluation des performances du système par différentes stratégies de modélisation matricielle. L'apport de la stratégie développée par rapport aux méthodes dites « états de l'art », a été quantifié par utilisation de différentes figures de mérite quantitatives telles que la résolution spatiale, le rapport signal sur bruit, les coefficients de recouvrement ainsi que le contraste.

La prise en compte des effets physiques ayant lieux dans le sujet lors de la reconstruction par approche classique ou par décomposition se révèle de première importance qualitativement au niveau des images reconstruites et quantitativement en permettant la meilleure restitution des valeurs de métriques. Une amélioration notable est discernable de  $\sim 10\%$  en moyenne sur les valeurs de coefficients de recouvrement (sur l'ensemble des inserts et des itérations) vis-à-vis du cas où aucune prise en compte des effets physiques n'est réalisée.

Une prise en compte matricielle de l'ensemble des effets physiques se produisant dans le sujet par utilisation de l'approche développée permet une restitution similaire à l'approche de type « état de l'art » de l'ensemble des métriques. Les approximations inhérentes à une modélisation de la diffusion par l'algorithme développé (1er ordre de la diffusion, émission segmentée) semblent avoir un impact réduit à l'échelle des évaluations réalisées.

La méthode de génération matricielle dédiée mise en place dans le cadre de ce travail de thèse, permet l'obtention de données quantitatives par un utilisateur lambda en moins d'une heure sur une machine « standard ». La mise en place et la démocratisation de l'approche en environnement préclinique se révèlent ainsi être entravées par les approximations engendrées par la modélisation analytique de la réponse du détecteur. Les perspectives futures permettant de lever ces imprécisions ont été énumérées et discutées.

La mise en place et l'évaluation d'une matrice système à partir de SMC a permis la détermination des performances tomographiques atteintes par une modélisation mimant précisément l'acquisition expérimentale de l'instrument. Les valeurs de résolution spatiale ( $R_S$ ) tomographique et de sensibilité obtenues par simulation, représentent les valeurs maximales atteignables par notre système et en ont permis sa caractérisation. Les performances atteintes par l'appareillage se situent dans la moyenne haute des systèmes formant l'état de l'art actuel tant en termes de résolution spatiale ( $R_S \sim [0,87 \pm 0,02]mm$ ) que de sensibilité ( $e_F \sim [0,027 \pm (2,3 \times 10^{-4})]\%$ ) atteinte.

---

**Plan du chapitre**

---

4.1	Introduction . . . . .	<b>113</b>
4.2	Stratégies de modélisation matricielle des effets physiques . . . . .	<b>113</b>
4.2.1	Objectif & Principe . . . . .	113
4.2.2	Mise en place & évaluation de la matrice primaire . . . . .	114
4.2.3	Evaluation de la prise en compte des effets physiques . . . . .	124
4.2.4	Bilan . . . . .	145
4.3	Stratégies de modélisation matricielle de la réponse du système . . . . .	<b>146</b>
4.3.1	Objectifs . . . . .	146
4.3.2	Mise en place des approches . . . . .	146
4.3.3	Evaluations . . . . .	148
4.3.4	Discussion & Bilan . . . . .	156
4.4	Application aux données expérimentales . . . . .	<b>157</b>
4.4.1	Stratégies . . . . .	157
4.4.2	Résultats . . . . .	157
4.4.3	Bilan . . . . .	158
4.5	Conclusion . . . . .	<b>159</b>

---

## 4.1 Introduction

Ce chapitre, décomposé en deux parties, présente dans un *premier temps* l'étude quantitative et qualitative par reconstruction de l'impact des stratégies de modélisation matricielle des **effets physiques** entrevues dans le chapitre précédent suivant différentes métriques. Pour ce faire, de nombreux fantômes de protocole ont permis la détermination de l'impact de la méthode développée vis-à-vis de l'approche générique. Dans l'ensemble de cette première section, tant les multiples acquisitions que les modélisations matricielles ont été réalisées en considérant la modélisation analytique sans prise en compte de la pénétration dans le cristal de la réponse du système explicitée en détail dans le **chapitre 2**. Ce dernier point nous a permis de caractériser le gain potentiel d'une prise en compte des effets physiques se produisant dans le sujet d'étude par notre approche lors de la reconstruction.

Dans un *deuxième temps*, les différentes stratégies matricielles de prise en compte de **la réponse du détecteur** (*analytiques et par simulation Monte Carlo* entrevues dans le **chapitre 2**) ont été évaluées par utilisation de figures de mérite et par l'acquisition de données simulées mimant la réponse expérimentale du système. De plus, ces évaluations ont permis la caractérisation des performances du système par reconstruction de données simulées et réelles.

Finalement, nous concluons quant aux résultats obtenus, et discuterons les perspectives futures offertes par ce travail de thèse. L'algorithme de reconstruction utilisé dans l'ensemble de ce chapitre a été **OSEM** avec 4 sous ensembles et différents nombres d'itérations. L'espace image a été échantillonné en  $126 \times 126 \times 30$  voxels de  $\frac{1}{3} \times \frac{1}{3} \times \frac{1}{3} \text{ mm}^3$  dans le but d'obtenir tant une génération matricielle qu'une reconstruction itérative efficiente.

## 4.2 Stratégies de modélisation matricielle des effets physiques

### 4.2.1 Objectif & Principe

SUITE à la description de l'approche développée de génération matricielle par décomposition, nous évaluerons dans une *première partie* son impact, à partir d'images reconstruites, sur plusieurs métriques quantitatives. Pour ce faire, une première section sera dédiée à l'évaluation de la matrice liée aux photons primaires ( $R^{Pr}$ ) par utilisation d'une **TRV**, la **DF**. Nous rappelons ici comme cela est mentionnée dans le **chapitre 3**, que seule la modélisation analytique de la réponse du détecteur a été considérée au niveau de la modélisation matricielle.

Dans cette optique, plusieurs études quantitatives par reconstruction ont permis de déterminer la statistique d'émission et le rayon d'acceptance (**DF**) optimaux en termes de génération matricielle efficace (*temps de calcul & précision de la modélisation*). Les métriques utilisées dans ce dernier cas, ont été le rapport signal sur bruit ( $R_{sb}$ ) et le bruit ( $B$ ) évaluées à partir de plusieurs acquisitions d'un objet cylindrique et homogène. Les caractéristiques matricielles propres, indépendantes de toute procédure de reconstruction, telles que le temps de calcul, l'efficacité ou l'espace disque ont également contribué à cette différenciation. Dans le cadre de cette étude d'optimisation, la modélisation matricielle nécessite de strictement correspondre à l'acquisition simulée. Pour cette raison, l'objet a été considéré comme uniformément constitué d'air, seul les photons primaires devant être propagés au travers de l'objet. Aucune modélisation des effets physiques se produisant dans l'objet n'a ainsi été réalisée tant dans la matrice système que dans les acquisitions. L'impact des différents paramètres de modélisation matricielle a pu dans ce cas être pleinement déterminé. La mise en place de la matrice ( $R^{Pr}$ ) permettra dans un second temps l'évaluation de la résolution spatiale tomographique atteinte par la modélisation analytique du système à partir d'une étude de type **Derenzo**.

Dans une *deuxième partie*, différents protocoles précliniques ont permis de quantifier l'impact des différentes stratégies de prise en compte des effets physiques ayant lieux dans le sujet lors de la reconstruction itérative. L'ensemble des valeurs de métriques obtenues a également été comparé à une modélisation de type « *état de l'art* » évaluée par *approche générique*. Cette dernière nommée, **Approche classique**, a été obtenue par simulation **GEANT4** et permet une modélisation de l'ensemble des effets physiques se produisant dans l'objet d'étude, dont la diffusion multiple. Les acquisitions suivantes, basées sur des fantômes typiques de protocoles, ont été simulées,

- Un objet cylindrique, constitué d'eau, uniformément rempli d'activité a permis la quantification du rapport signal sur bruit ( $R_{sb}$ ) et du bruit ( $B$ ).
- Un fantôme préclinique **NU-4 2008 Image Quality Phantom (IQP)** modifié issu des standards **NEMA**, a permis l'évaluation des Coefficients de Recouvrement (**CR**).

- Un fantôme de type *Jaszczak* constitué de différents inserts sphériques, a permis l'évaluation des Coefficients de Recouvrement de Contraste (CRC).

La réponse du système a quant à elle été modélisée analytiquement (*voir chapitre 2*) sans prise en compte de la pénétration dans le cristal. Cette modélisation a été choisie de par ses nombreux attraits en termes d'efficacité et de bruit statistique. Elle représente également la contribution majeure à la réponse totale du détecteur. Chacune des acquisitions réalisées et des modélisations matricielles générées incorporent ce modèle de détection. Nous avons ainsi pu quantifier l'impact seul de la prise en compte des effets physiques lors de la reconstruction et ce indépendamment de la modélisation de la réponse du système. Les différentes stratégies de modélisation matricielle de la réponse du détecteur, mises en place dans le **chapitre 2**, seront entrevues dans un second temps (*voir section 4.3 p.146*).

## 4.2.2 Mise en place & évaluation de la matrice primaire

L'objectif de cette première étude de performances consiste à déterminer les paramètres optimaux de la modélisation matricielle primaire  $R^{Pr}$ . L'évaluation du rapport signal sur bruit, du bruit et de la résolution spatiale atteinte sera réalisée dans le cas « idéal » où les effets physiques ayant lieu dans l'objet (*air*) peuvent être négligés lors de l'acquisition.

Dans l'ensemble de cette section, les caractéristiques propres à  $R^{Pr}$  ont été limitées aux :

- Statistiques d'émission ( $S_E$ ) suivantes,  $2 \times 10^1$ ,  $2 \times 10^2$ ,  $2 \times 10^3$  et  $2 \times 10^4$  photons émis par voxel. Uniquement les voxels contenus dans l'objet cylindrique de 15 mm de rayon et de 8 mm de hauteur ont été considérés.
- Rayons d'acceptance ( $R_A$ ) de 0,25 mm et variant de 0,5 à 5,5 mm par pas de 0,5 mm.

### 4.2.2.1 Performances générales

Préalablement à toute procédure de reconstruction, les métriques générales suivantes ont été évaluées :

- L'efficacité de détection, définie comme le rapport entre le nombre de photons détectés en considérant les 128 projections et le nombre de photons émis (**Figure 4.1-A**).
- Le nombre d'éléments non nuls présent dans les matrices (**Figure 4.1-B**).
- Le temps de calcul estimé (**Figure 4.2-A**) sur une machine « standard » de 8 coeurs. Chacun des CPU possède une fréquence de calcul de 3,33 GHz (*Intel Xeon i7*). Les temps mentionnés dans cette partie sont issues d'une génération matricielle parallélisée sur l'ensemble des 8 processeurs de la machine.
- L'espace disque occupé par la matrice (**Figure 4.2-B**).

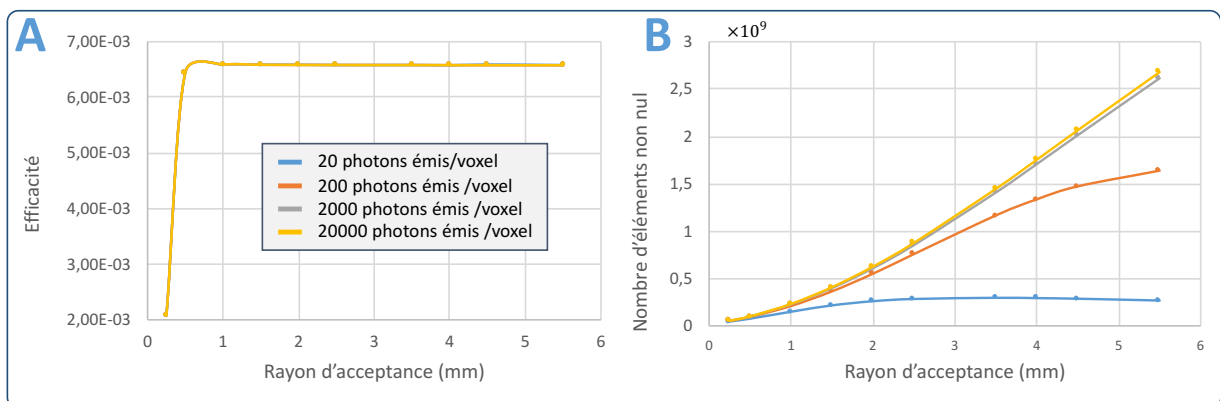


FIGURE 4.1 – Valeurs d'efficacité (A) et de nombre d'éléments non nuls présent dans les matrices (B) en fonction du rayon d'acceptance en mm.

Plusieurs constatations émanent de l'analyse des différents résultats. Une statistique d'émission de  $2 \times 10^3$  photons émis par voxel semble suffisante. Une convergence des courbes à  $2 \times 10^3$  et à  $2 \times 10^4$  photons émis par voxel dans le cadre du nombre d'éléments non nuls est observable (**Figure 4.1-B**). Le nombre d'éléments non nuls maximal, potentiellement atteignable, au niveau de la matrice est ainsi obtenu pour chacun des rayons d'acceptance.

D'autre part, pour une statistique donnée, on observe une convergence des valeurs d'efficacité vers un seuil maximal de  $6,58 \times 10^{-3}$  (**Figure 4.1-A**). Cette valeur à 0,1% près est atteinte pour un rayon d'acceptance

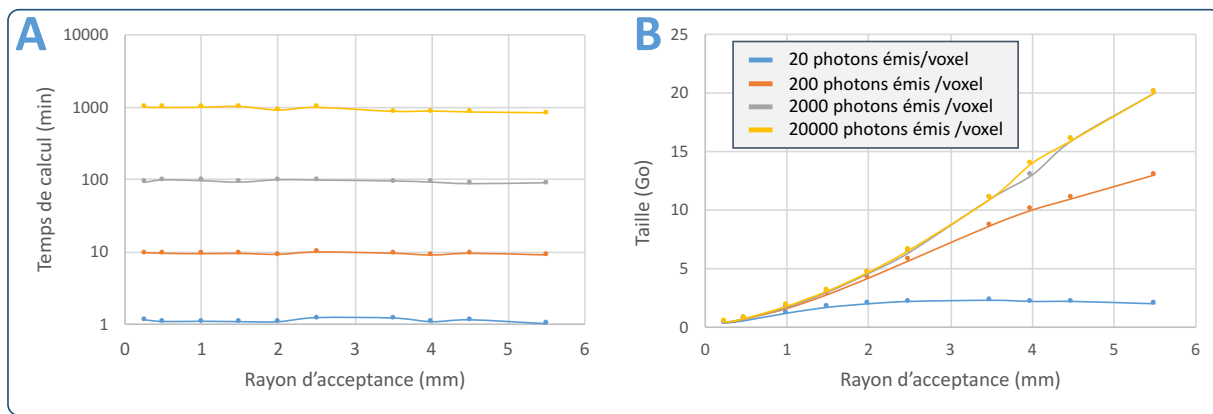


FIGURE 4.2 – Temps d’obtention (A) et taille sur l’espace de stockage (B) des matrices en fonction du rayon d’acceptance en  $mm$ .

de  $1,0\text{ mm}$  (Figure 4.1-A). Ainsi, pour ce dernier, le plateau déterminant l’efficacité optimale est atteint. Chacun des événements générés participe de manière stricte au processus de détection : la perte d’efficacité en termes de temps de calcul est ainsi minimale.

Une augmentation du rayon d’acceptance, engendre une stabilisation de la valeur d’efficacité au niveau de la valeur seuil atteignable (Figure 4.1-A). La génération d’événements auxquels une probabilité de détection faible est associée, grandit sensiblement. En effet, un accroissement du nombre d’éléments non nuls contenu dans la matrice système est observable (Figure 4.1-B). Cependant aucune amplification significative du nombre de photons détectés n’est constatée (Figure 4.1-A). L’efficacité de l’estimation statistique de la matrice système diminue en conséquence. Dans l’ensemble, la proportion de photons générés ne contribuant que très peu au processus de détection « réel », s’amplifie.

Le temps de calcul est « relativement » faible, atteignant au maximum  $17\text{ h}$  dans le cas où  $2 \times 10^4$  photons ont été émis par voxel. Une statistique supérieure est difficilement envisageable dans la pratique. En effet le temps de génération estimé de l’ordre de 7 jours deviendrait prohibitif, entravant grandement l’intérêt de l’approche. Nous pouvons mentionner que la modélisation de la matrice  $R^{Pr}$  n’est à réaliser qu’une seule fois de par son indépendance vis-à-vis du sujet. Cependant, le recours à une infrastructure technique importante ( $machine > 8\text{ CPU}$  et/ou grille de calcul) deviendrait indispensable. Dans le cas d’une utilisation de GATE ou GEANT4 plusieurs semaines sont nécessaires afin d’obtenir une matrice robuste pouvant être employée dans un processus de reconstruction comme nous le verrons dans les sections suivantes.

Les limitations technologiques actuelles induites par la mise en mémoire d’une matrice dont la taille serait supérieure à  $16\text{ Go}$  (atteintes pour  $R_A \sim 4\text{ mm}$ ) doivent être soulignées (Figure 4.2-B). Le seuil maximum en termes de  $R_A$  envisageable dans le cas d’un environnement ne disposant pas d’infrastructure informatique conséquente, devrait se limiter à  $4\text{ mm}$ . Cependant, des stratégies de seuillage en probabilité (diminution du nombre d’éléments non nuls) peuvent être mise en place, ces dernières seront évoquées dans la section 4.3.4 p.156.

Au vu de l’ensemble de ces considérations, un rayon d’acceptance de  $1\text{ mm}$  et une statistique de  $2 \times 10^3$  photons émis par voxel semblent définir les paramètres optimaux de génération matricielle. Cependant, dans le but d’en quantifier l’impact, une étude quantitative incluant le processus de reconstruction sera présentée dans la section suivante.

#### 4.2.2.2 Evaluation du bruit

LA nature du bruit présent dans les images reconstruites se révèle être complexe à modéliser. Cette dernière est tout autre du bruit statistique, entachant les projections ou l’émission de photons, généralement considéré comme poissonien. Ce bruit se scinde en deux composantes,

- l’une dépendante uniquement de la statistique d’émission, nommée **bruit statistique**.
- la seconde liée à la reconstruction en elle même (algorithme et nombre d’itérations utilisés), nommée **bruit corrélé**. En effet, le bruit entre chaque voxel voisin est corrélé dans les images reconstruites.

Nous avons pris le parti dans cette thèse, de quantifier le bruit globale (bruit statistique et corrélé). Ainsi, l’estimation du bruit à partir des images reconstruites a été réalisée en effectuant la moyenne et l’écart type de plusieurs mesures de la déviation standard de l’activité dans une région connue, supposée uniforme.



Dans le but de tenir compte des fluctuations statistiques entachant la distribution d'émission, nous avons réalisé plusieurs fois l'acquisition. Ainsi, chaque jeu de données mesurées ne diffère des autres que par la réalisation du bruit de Poisson. Pour ce faire un objet cylindrique constitué d'air rempli uniformément d'activité a été simulé. Ce dernier de 15 mm de rayon et de 8 mm de hauteur est centré dans le **champ de vue**.

Une acquisition a consisté à simuler une activité de 2,95 MBq/ml de  $^{99m}\text{Tc}$ . Nous avons réalisés 128 projections sur 360° avec un temps de pose de 60s/projection, conduisant à la génération de  $10^9$  photons dans l'ensemble du volume. Une **Région d'Intérêt (ROI)** cylindrique de 15 mm de rayon et 4 mm de hauteur correspondant à la région centrale du fantôme a été considérée.

Le coefficient de variation ou bruit ( $B$ ) en % dans la **ROI**, a été estimé à partir des images reconstruites en fonction de la matrice système employée. Il est défini comme suit,

$$B(\%) = \left( \frac{\sigma_{ROI}}{\bar{m}_{ROI}} \right) \times 100 \quad (4.1)$$

Avec,

→  $\sigma_{ROI}$  : la déviation standard de l'activité présente dans les voxels de la région d'intérêt.

→  $\bar{m}_{ROI}$  : l'activité moyenne présente dans les voxels de la région d'intérêt.

Le rapport signal sur bruit,  $R_{sb}$ , défini comme l'inverse du bruit, est directement déduit de l'équation 4.1,

$$R_{sb} = \frac{1}{B} = \frac{\bar{m}_{ROI}}{\sigma_{ROI}} \quad (4.2)$$

Même si l'obtention d'une valeur de métrique permet d'en déterminer l'autre, leurs évaluations respectives conduiront à faciliter tant l'interprétation des résultats que la lecture visuelle de leurs valeurs. Cette étude englobera également une estimation des valeurs de dispersion (sur le nombre d'itérations),  $\frac{\Delta\bar{m}_{ROI}}{\bar{m}_{ROI}}$  et  $\frac{\Delta\sigma_{ROI}}{\sigma_{ROI}}$ , autour des valeurs moyennes respectivement de  $\bar{m}_{ROI}$  et de  $\sigma_{ROI}$ .

Nous avons choisi de comparer qualitativement les images reconstruites puis quantitativement les différentes valeurs de métriques pour un nombre d'itérations de 40. Comme nous pouvons le voir sur la **Figure 4.8** dans le cas de  $R_A = 1$  mm, la convergence du  $R_{sb}$  est atteinte pour ce nombre d'itérations. Ce fait a été vérifié dans le cas de l'ensemble des rayons d'acceptance. Une augmentation du nombre d'itérations entraîne une détérioration du  $R_{sb}$  de plus en plus marquée. Ce dernier point est majoritairement lié à l'augmentation des valeurs de  $\sigma_{ROI}$  en fonction du nombre d'itérations (dispersion de l'ordre de 60%) (**Figure 4.4**), les valeurs de  $\bar{m}_{ROI}$  restant constante à 1% près pour l'ensemble des rayons d'acceptance (**Figure 4.3**).

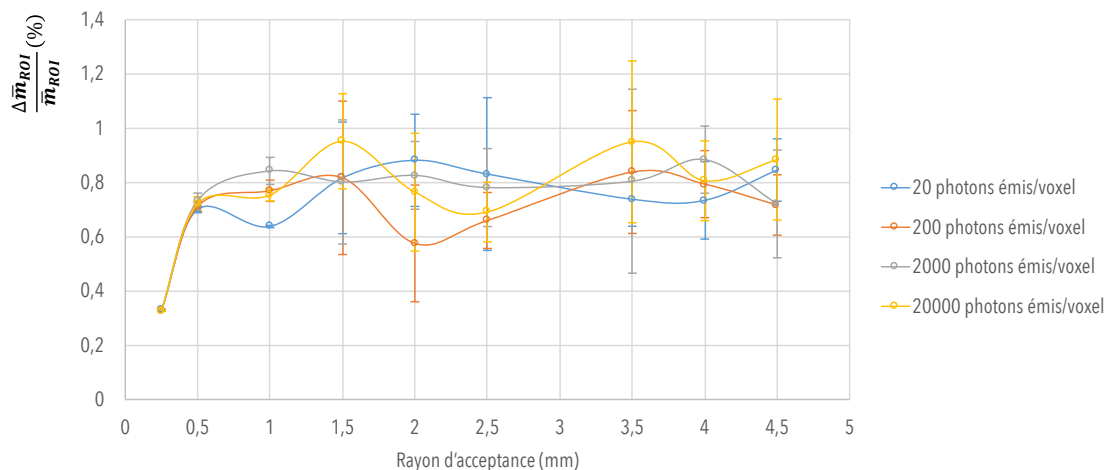


FIGURE 4.3 – Dispersion (%) autour de la valeur moyenne de  $\bar{m}_{ROI}$  sur le nombre d'itérations, estimée à partir des images reconstruites pour différentes statistiques d'émission ( $S_E$ ) et rayons d'acceptance ( $R_A$ ).

Plusieurs constatations émanent de l'analyse qualitative des images reconstruites (**Figure 4.5**). L'observation des images (**A, B, C, D**) permet d'entrevoir les effets de la robustesse statistique sur leurs qualités globales respectives. Une augmentation de la statistique d'émission entraîne une diminution notable du bruit, associée à une nette amélioration visuelle (**Figures 4.6 & 4.5**).

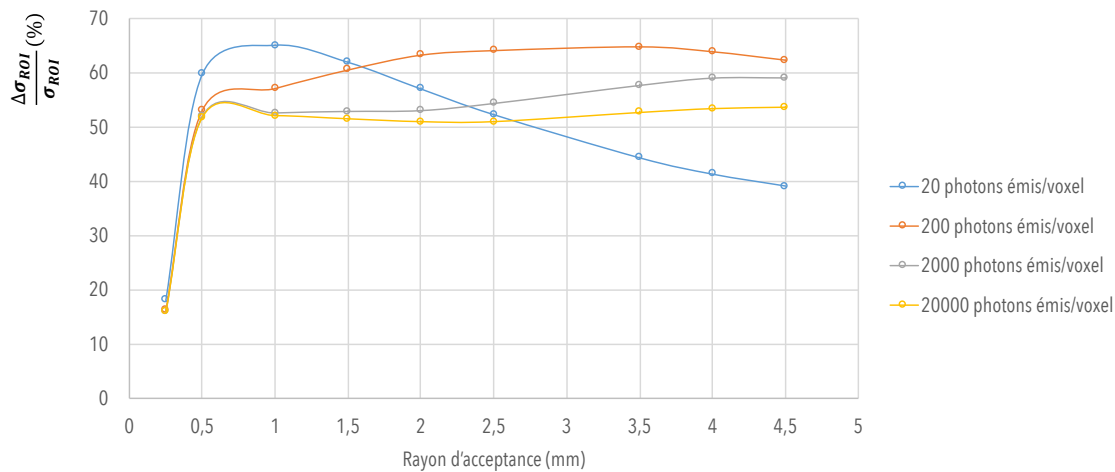


FIGURE 4.4 – Dispersion (%) autour de la valeur moyenne de  $\sigma_{ROI}$  sur le nombre d'itérations, estimée à partir des images reconstruites pour différentes statistiques d'émission ( $S_E$ ) et rayons d'acceptance ( $R_A$ ).

Les images produites avec la matrice la plus robuste statistiquement ( $2 \times 10^4$  photons émis par voxel) sont à l'origine des valeurs estimées de bruit les plus faibles ( $\sim 15\%$ ) (Figure 4.6). Également, pour cette statistique d'émission, la convergence des valeurs de bruit est atteinte pour un rayon d'acceptance de l'ordre de 0,5-1,0 mm (Figure 4.6). Pour un  $R_A$  supérieur à 0,5-1,0 mm et en considérant la statistique matricielle la plus élevée, il n'y a pas de gain significatif en termes de bruit (Figure 4.6). Nous constatons en effet dans ce cas et pour 40 itérations, une faible dispersion, en fonction du  $R_A$ , des valeurs de  $\bar{m}_{ROI}$  et de  $\sigma_{ROI}$  de l'ordre de 0,9 et 2,5 % respectivement (Figure 4.7). Ce dernier point suggère d'une part que la convergence des métriques en fonction du rayon d'acceptance est atteinte, ainsi que d'autre part la bonne robustesse statistique des différentes matrices.

Dans le cas de statistiques d'émission moindres, lorsque le rayon d'acceptance augmente, les valeurs de probabilité « véritables » contenues dans la matrice sont plus difficilement restituées. En effet, la modélisation analytique de la réponse du détecteur entraîne une probabilité de détection non nulle pour chacun des photons émis se dirigeant vers le détecteur. Ainsi, certains événements détectés sont très peu probables, et ne contribuent que faiblement à la robustesse générale de la matrice système. Le mot « véritable » se réfère aux valeurs de probabilité matricielle élevées pour lesquelles les événements ont contribué de manière significative au processus de détection. Le nombre de photons contribuant à l'estimation de ces probabilités est dans ce dernier cas trop faible. Cependant, lorsque la statistique matricielle augmente, l'erreur statistique entachant ces dernières s'en retrouve diminuée, entraînant par delà une amélioration de l'estimation des valeurs de métriques. Ce dernier point est corroboré par la diminution de la dispersion entachant la métrique  $\sigma_{ROI}$  sur le nombre d'itérations à mesure que la statistique d'émission matricielle est importante (Figure 4.4).

Dans le cas de la plus forte statistique matricielle ( $2 \times 10^4$ ) les dégradations liées au bruit statistique présent dans la matrice système sont les plus réduites (Figure 4.6). Raison pour laquelle, dans la suite de ce chapitre, **seul** cette statistique d'émission sera considérée. Les matrices générées avec une statistique d'émission de  $2 \times 10^1$  et  $2 \times 10^2$  photons sont clairement à proscrire, les valeurs de bruit augmentant jusqu'à atteindre respectivement  $\sim 30\%$  et  $\sim 60\%$  (Figure 4.6).

Le rayon d'acceptance ( $R_A$ ) utilisé, entraîne un impact important sur la qualité globale de l'image (Figure 4.5-[E, F, G, H]). L'utilisation d'un rayon de  $R_A = 0,25$  mm engendre de nombreux artefacts (*surestimation au centre et sous estimation aux bords*) sur l'image reconstruite (Figure 4.5-E). En effet, le modèle matriciel est mal estimé, une divergence notable existe avec la géométrie d'acquisition. L'augmentation du  $R_A$  permet de restituer plus fidèlement l'image véritable (Figure 4.5), toutefois la valeur de bruit la plus faible ( $\sim 15\%$ ) est atteinte pour  $R_A = 1,0$  mm (Figure 4.6).

Un rayon d'acceptance de l'ordre de 1 mm se révèle ainsi être optimal. En effet, ce  $R_A$  entraîne les meilleures valeurs de métriques ( $B(\%) \sim 14,9$  &  $R_{sb} \sim 6,71$ ). Une augmentation du rayon d'acceptance de 0,5 mm ( $R_A = 1,5$  mm) conduit à une détérioration du  $R_{sb}$  de l'ordre de  $\sim 1\%$ . Un rayon de 0,5 mm ne semble pas suffisant, les valeurs des métriques ( $B(\%) \sim 15,0$  &  $R_{sb} \sim 6,67$ ) étant légèrement inférieures au cas où un  $R_A$  de 1 mm est considéré.

L'impact de la statistique d'émission sur les valeurs de  $R_{sb}$ , dans le cas d'un rayon d'acceptance de 1,0 mm, a également été évalué en fonction du nombre d'itérations utilisé dans l'algorithme de reconstruction itératif (OS-EM). Il est à mentionner que les comportements des courbes obtenues avec une statistique

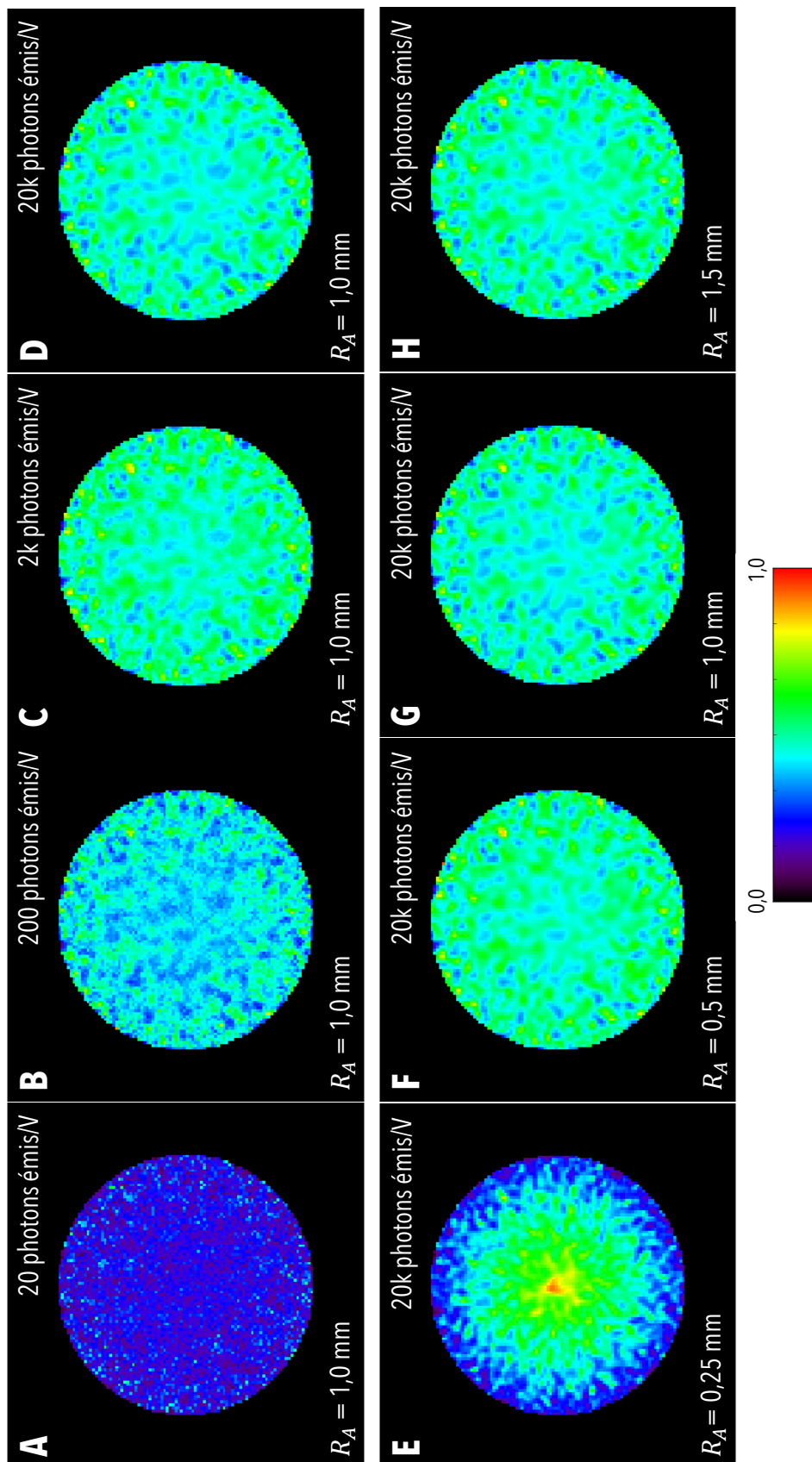


FIGURE 4.5 – Images reconstruites avec 40 itérations de la région cylindrique uniforme possédant les caractéristiques matricielles suivantes, (A :  $R_A=1,0$  mm,  $2 \times 10^1$  photons émis/voxel), (B :  $R_A=1,0$  mm,  $2 \times 10^2$  photons émis/voxel), (C :  $R_A=1,0$  mm,  $2 \times 10^3$  photons émis/voxel), (D :  $R_A=1,0$  mm,  $2 \times 10^4$  photons émis/voxel), (E :  $R_A=0,25$  mm,  $2 \times 10^4$  photons émis/voxel), (F :  $R_A=0,5$  mm,  $2 \times 10^4$  photons émis/voxel), (G :  $R_A=1,0$  mm,  $2 \times 10^4$  photons émis/voxel), (H :  $R_A=1,5$  mm,  $2 \times 10^4$  photons émis/voxel). L'indice  $R_A$  se réfère ici au rayon d'acceptance utilisé dans le cadre de la modélisation matricielle par détection forcée.

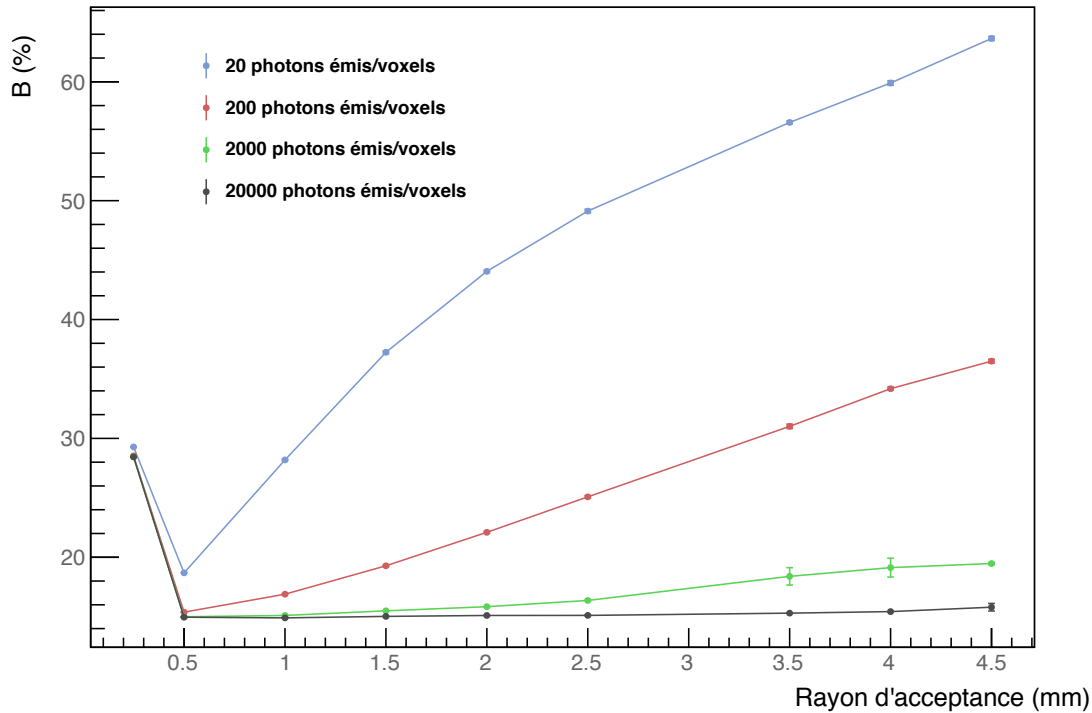


FIGURE 4.6 – Bruit (%) présent dans les images reconstruites en fonction du rayon d'acceptance ( $R_A$ ) pour différentes statistiques d'émission ( $S_E$ ). Les valeurs de bruit sont estimées à partir des images reconstruites en utilisant 40 itérations.

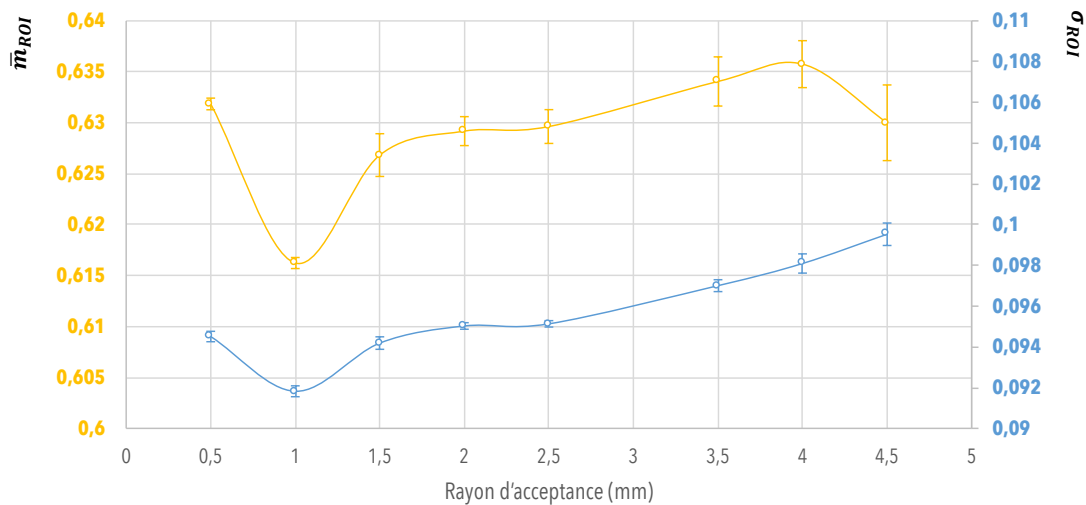


FIGURE 4.7 – Valeurs de  $\sigma_{ROI}$  et de  $\bar{m}_{ROI}$  des images reconstruites en fonction du rayon d'acceptance ( $R_A$ ) pour une statistique d'émission de 20 000 photons émis par voxel et pour 40 itérations.

d'émission de  $2 \times 10^3$  et  $2 \times 10^4$  se révèlent relativement similaires (Figure 4.8). Toutefois, un accroissement de la statistique d'émission d'un facteur 10, par passage de  $2 \times 10^3$  à  $2 \times 10^4$  permet une amélioration des métriques de l'ordre de  $1,2 \pm 0,8$  % (Figure 4.8). Cependant une statistique inférieure de l'ordre de  $2 \times 10^2$  ne semble pas suffisante, les métriques étant dégradées de l'ordre de  $9,6 \pm 6,3$  % (Figure 4.8).

Suite à l'analyse de performances réalisées en termes de bruit et de  $R_{sb}$ , les paramètres de génération efficaces de la matrice primaire se révèlent être, une statistique d'émission de  $2 \times 10^4$  photons émis par voxel associée à un rayon d'acceptance de 1,0 mm. Dans la suite de ce manuscrit, seules ces caractéristiques matricielles seront utilisées lors de la modélisation de  $R^{Pr}$ .

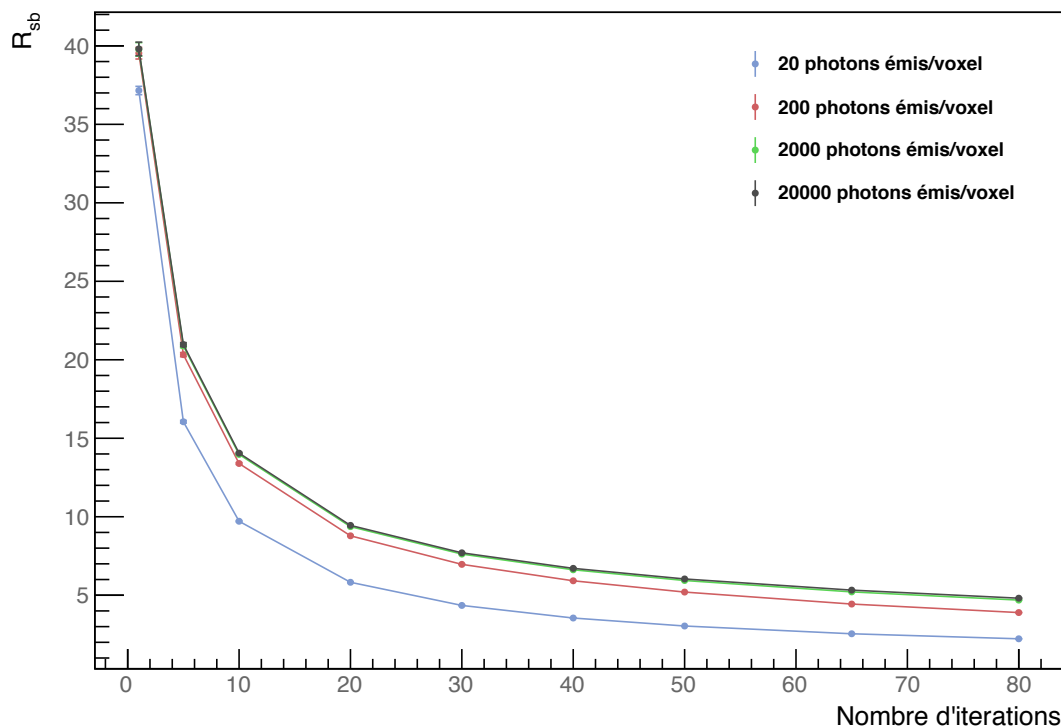


FIGURE 4.8 – Rapport signal sur bruit,  $R_{sb}$ , des images reconstruites pour un rayon d'acceptance ( $R_A$ ) de 1,0 mm et pour différentes statistiques d'émission en fonction du nombre d'itérations.

#### 4.2.2.3 Evaluation de la résolution spatiale

DEUX fantômes de type Derenzo ont été utilisés dans le but d'évaluer, à partir des images reconstruites, la résolution spatiale  $R_S$  atteinte par la modélisation matricielle mise en place. Dans la pratique actuelle, des acquisitions à partir de lignes sources, dispersées dans le champ de vue, peuvent également être réalisées. Cependant, ces mesures ne permettent pas d'estimer la capacité d'un système donné à discerner spatialement deux sources d'activité proches, raison pour laquelle une étude de type **Derenzo** est généralement préférée. Les fantômes, tous deux constitués de six zones, contiennent plusieurs inserts de différents diamètres. Dans une zone donnée, la distance centre à centre séparant chacun des inserts de ses voisins est égale à deux fois leurs diamètres.

La  $R_S$  a pu être dans un premier temps qualitativement estimée à partir des images reconstruites puis quantitativement à partir de profils tracés au travers des différents inserts. Le premier fantôme est formé à partir de différents inserts de grand diamètre, permettant ainsi une évaluation globale de la  $R_S$ . Le second permettra d'améliorer la précision de l'estimation, les diamètres des inserts étant plus fins.

Dans les deux cas, le milieu matériel se réfère à un objet cylindrique ( $\text{rayon} = 15 \text{ mm}$ ,  $\text{hauteur} = 8 \text{ mm}$ ) uniformément constitué d'air. Ainsi, la modélisation matricielle permettra de parfaitement correspondre aux acquisitions simulées. Les valeurs de  $R_S$  atteintes, pourront ainsi être qualifiées d'idéales, l'ensemble des effets dégradants liés à l'acquisition étant pris en compte lors de la reconstruction.

Les deux fantômes utilisés dans cette section possèdent les caractéristiques suivantes,

- Le premier, nommé « **Derenzo** », est constitué de plusieurs inserts de 0,7 ; 0,96 ; 1,42 ; 1,9 ; 2,4 et 2,8 mm de diamètre (**Figure 4.9-A**). La hauteur (*profondeur*) de chacun des inserts est de 8 mm. Nous avons simulé une activité de 7,54 MBq/ml ( $^{99m}\text{Tc}$ ) dans chacun des inserts, de plus aucun bruit de fond n'a été considéré. L'acquisition est basée sur 128 projections sur 360° avec un temps de pose de 120 secondes par projection, ainsi  $6,8 \times 10^8$  photons ont été générés.
- Le deuxième, nommé «  $\mu$ **Derenzo** » est constitué de plusieurs inserts de 0,5 ; 0,6 ; 0,7 ; 0,8 ; 0,9 et 1,0 mm de diamètre (**Figure 4.9-B**). La hauteur (*profondeur*) de chacun des inserts est de 8 mm. Nous avons simulé une activité de 7,54 MBq/ml ( $^{99m}\text{Tc}$ ) dans chacun des inserts, de plus aucun bruit de fond n'a été considéré. L'acquisition se décompose en 128 projections sur 360° avec un temps de pose de 120 secondes par projection. Dans l'ensemble du volume  $10^8$  photons ont été générés.

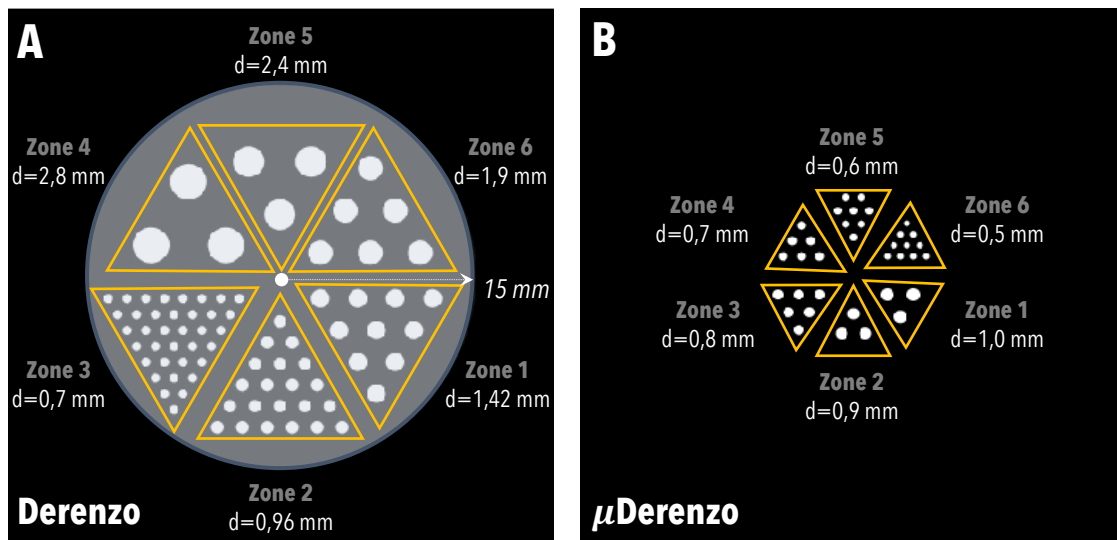


FIGURE 4.9 – Fantôme de protocole **Derenzo** (A) et  $\mu$ **Derenzo** (B) constitué respectivement de 79 et 36 inserts. Les différentes zones sont représentées, accompagnées du diamètre ( $d$ ) de chacun des inserts la constituant.

Dans un premier temps, nous discuterons les résultats obtenus dans le cas du fantôme **Derenzo**. Les inserts sont clairement discernables jusqu'à un diamètre de  $0,96\text{ mm}$  tant dans le cas où 100 et 200 itérations ont été utilisées (**Figure 4.10-A et C**). Le dernier insert de  $0,7\text{ mm}$  de diamètre n'est pas visuellement résoluble en totalité (**Figure 4.10-A et C**). L'image originelle est ainsi difficilement restituée dans le cas de la **zone 3** ( $d = 0,7\text{ mm}$ ) (**Figure 4.10-A et C**). La résolution spatiale tomographique atteinte par notre modélisation matricielle semble ainsi se situer au dessus de  $0,7\text{ mm}$ .

L'étude des résultats obtenus à partir du fantôme  $\mu$ **Derenzo** nous a permis dans un second temps de parfaire cette estimation. Dans ce cas, les inserts sont clairement discernables jusqu'à un diamètre de  $0,9\text{ mm}$  (**Figure 4.10-B et D**). Les **profils 6** (**Figure 4.11-A**) et **7** (**Figure 4.11-B**) confirment la résolution visuelle des inserts de  $1,0$  et  $0,9\text{ mm}$  de diamètre respectivement. Les inserts de  $0,5$  et  $0,6\text{ mm}$  de diamètre ne sont pas résolubles.

La difficile restitution de l'image originelle dans le cas des **zones 3** ( $d = 0,8\text{ mm}$ ) et **4** ( $d = 0,7\text{ mm}$ ) est corroborée par l'analyse des **profils 8** (**Figure 4.11-C**) et **9** (**Figure 4.11-D**) respectivement. Cependant, les inserts de  $0,8\text{ mm}$  de diamètre peuvent être considérés comme visuellement discernables dans le cas où **200 itérations** sont utilisées. En conclusion, la  $R_S$  tomographique atteinte par notre modélisation du système peut être située sur une plage variant de  $0,75$  à  $0,85\text{ mm}$ .

#### 4.2.2.4 Bilan

CETTE première étude d'optimisation sans aucune considération des effets physiques se produisant dans le sujet a permis de déterminer les paramètres optimaux liés la modélisation de la matrice primaire. Les caractéristiques matricielles que sont un rayon d'acceptance de  $1,0\text{ mm}$  associé à une statistique d'émission de  $2 \times 10^4$  photons par voxel ont conduit aux meilleures valeurs de  $R_{sb}$  ( $\sim 6,7$ ) tout en permettant une limitation stricte des valeurs de bruit (15%). L'identification de ces valeurs a permis la mise en place d'une génération matricielle efficace de  $R^{Pr}$ , représentant le meilleur compromis entre temps de calcul ( $\sim 17h$ ) et qualité des résultats obtenus. Suite à cette phase de mise en place de la matrice de base caractérisant la réponse du système, la résolution spatiale tomographique atteinte ( $0,75$ - $0,85\text{ mm}$ ) a pu être déterminée. La résolution spatiale planaire<sup>1</sup> obtenue dans le cas d'une source ponctuelle centrée sur le champ de vue a été estimée à  $2,3\text{ mm}$  dans la **section 2.3.5.3 p.59 du chapitre 2**. La prise en compte de la réponse du système dans la matrice système lors de la reconstruction permet une amélioration notable de l'ordre d'un *facteur 3*. Une stratégie de correction de ce phénomène (*réponse du détecteur*) durant la reconstruction représente ainsi une contribution majeure au développement d'une stratégie quantitative.

1. La résolution géométrique est de  $2,0\text{ mm}$  tandis que l'incertitude intrinsèque, équivalente à un pixel de détection, est de  $2,3\text{ mm}$ .

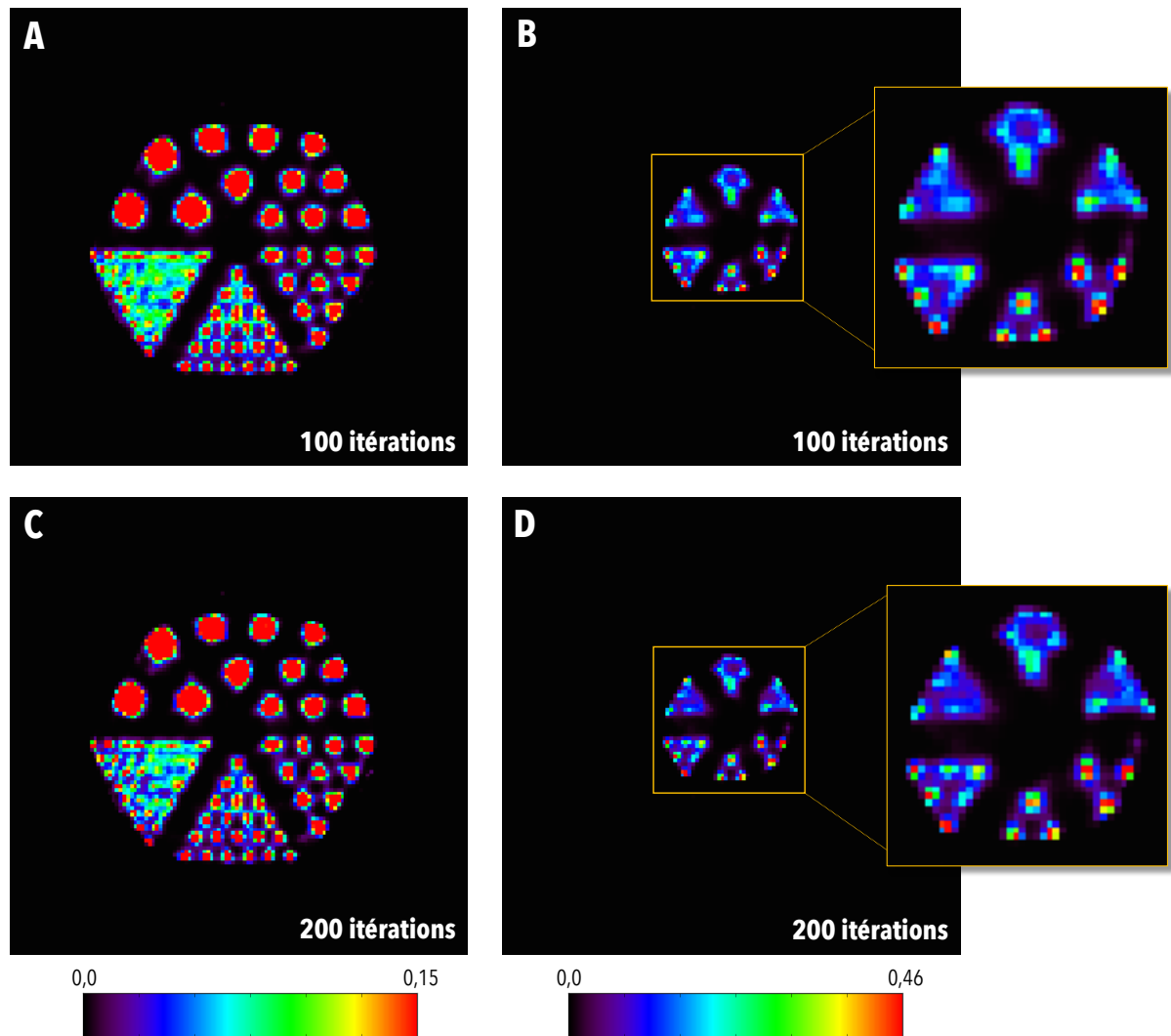


FIGURE 4.10 – Images reconstruites avec 100 et 200 itérations du fantôme **Derenzo** (A, C) et  $\mu$ **Derenzo** (B, D) avec la matrice primaire générée pour une statistique d'émission de  $2 \times 10^4$  photons émis/voxel, et un rayon d'acceptance de 1 mm.

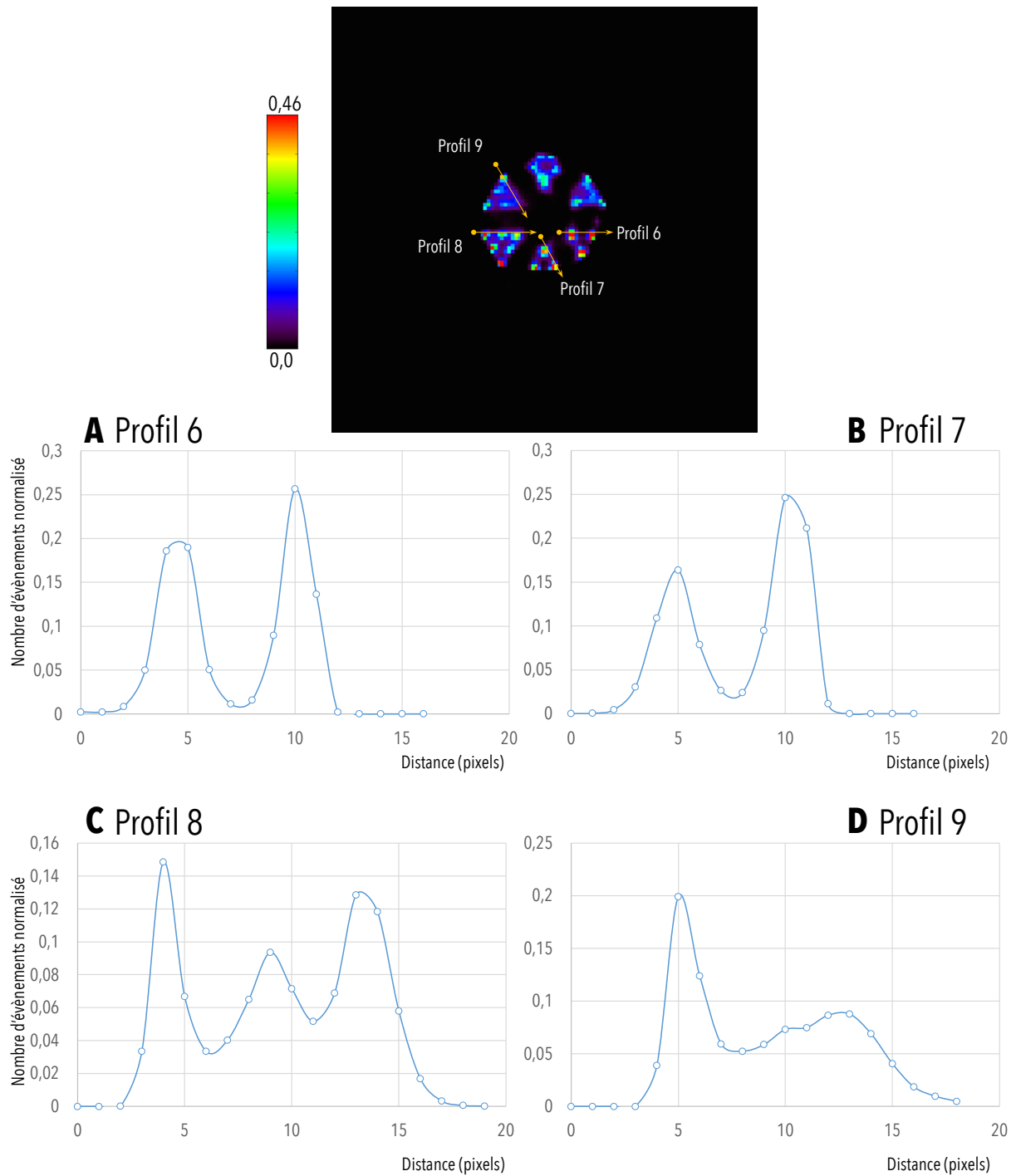


FIGURE 4.11 – Profils selon différentes lignes et pour 200 itérations pour les zones 1 ( $d = 1,0$  mm) (A), 2 ( $d = 0,9$  mm) (B), 3 ( $d = 0,8$  mm) (C) et 4 ( $d = 0,7$  mm) (D) du fantôme  $\mu$ Derenzo (Figure 4.9-(B)).



### 4.2.3 Evaluation de la prise en compte des effets physiques

Suite à la mise en place de la matrice « *de base* » mimant la réponse du détecteur, cette partie fera l'objet de la mise en place et de l'évaluation des différentes stratégies matricielles de correction des Effets Physiques se produisant dans le sujet (EP). L'objectif majeur de cette section sera dans un deuxième temps de quantifier l'impact d'une prise en compte des EP lors de la reconstruction sur différentes métriques quantitatives et par utilisation de différentes modélisations matricielles. Dans cette optique, les différentes acquisitions réalisées incorporeront une modélisation par SMC des EP, l'objet sera quant à lui considéré comme uniformément constitué d'eau.

#### 4.2.3.1 Stratégies

DANS une optique de validation de la méthode développée, les études quantitatives suivantes, basées sur les fantômes de protocole (voir [section 4.2.1 p.113](#)) ont été réalisées,

- une évaluation du bruit et du rapport signal sur bruit à partir des images reconstruites et pour les différentes modélisations matricielles. Pour ce faire, un fantôme cylindrique sera considéré.
- une évaluation des Coefficients de Recouvrement (CR) à partir des images reconstruites et pour les différentes modélisations matricielles. Pour ce faire, un fantôme NU4 IQP 2008 modifié (IQP) sera considéré. Nous avons choisi de ne pas modéliser la région froide (voir [Figure 4.41 p.158](#)), l'acquisition de cette dernière n'étant pas nécessaire dans l'évaluation des CR.
- une évaluation des Coefficients de Recouvrement de Contraste (CRC) à partir des images reconstruites et pour les différentes modélisations matricielles. Pour ce faire, nous avons eu recours à un fantôme de type Jaszczak. Cette étude, complémentaire à l'évaluation des CR, permettra de déterminer le comportement des différentes matrices systèmes en présence d'un bruit de fond.

Le milieu matériel de forme cylindrique (*rayon=15 mm, hauteur=8 mm*) pour l'ensemble des études de performances décrites ci-dessus sera constitué d'eau.

La [Table 4.1](#) regroupe les caractéristiques globales liées à l'interaction des photons dans un tel objet cylindrique en considérant une distribution uniforme d'activité. La diffusion représente 10 % des photons susceptibles d'être détectés (*émanants du sujet*), tandis que 90 % de ces photons n'ont pas interagi dans le volume d'intérêt ([Table 4.1](#)). Les valeurs trouvées sont ainsi comparables d'une part à l'analyse des événements dans le cas de l'utilisation d'une émission segmentée ([section 3.5.3.2 p.99 du chapitre 3](#)) et d'autre part aux précédents résultats publiés ([Hwang and Hasegawa, 2005](#); [Hwang et al., 2008](#); [Franc et al., 2008](#)).

	Primaires	Diffusés			
Pourcentage (%)	90	10			
		Ordre I	Ordre II	Ordre III	Ordre IV
		89,4	9,4	1,1	0,1

TABLE 4.1 – Caractéristiques liées au milieu matériel des photons émanants de ce dernier.

La grande majorité (~ 90%) des photons ayant diffusés, ne l'ont été qu'une seule fois ([Table 4.1](#)). La contribution des ordres supérieurs est de ~ 9% et ~ 1% pour des diffusions à l'ordre deux et trois respectivement. La contribution des ordres de diffusion supérieurs à l'ordre 3 semble négligeable, ils représentent en effet moins de ~ 0,1% des événements diffusés ([Table 4.1](#)). Les résultats produits sont en accords avec ceux obtenus par J. Sled dans le cas d'une imagerie clinique associée à un fenêtrage en énergie typique à 20% ([Sled et al., 1994](#))

Les différentes stratégies de prise en compte matricielle des EP, considérées dans cette section ont été les suivantes :

- une génération de la matrice système par décomposition sans prise en compte des EP, nommé **Sans Correction**. Cette dernière correspond à la matrice  $R^{Pr}$  ayant été évaluée dans la première partie de ce chapitre. Les paramètres de modélisation retenus sont une statistique d'émission de  $2 \times 10^4$  photons par voxel associée à un rayon d'acceptance de 1 mm.
- une génération de la matrice système par décomposition avec prise en compte de l'atténuation, nommée **Correction Atténuation**. Cette dernière  $(R^{Pr})^*$  correspond à la matrice primaire ( $R^{Pr}$ ) dont les valeurs de probabilité ont été pondérées par des poids tenant compte de l'atténuation au travers de l'objet ([section 3.6.2 p.109 du chapitre 3](#)).

► une génération de la matrice système par décomposition avec prise en compte de l'atténuation couplée à une modélisation de la diffusion par **FSA** à  $1\text{ keV}$ , nommée **Correction Atténuation & Diffusion**. Une sélection des événements détectés sur le critère du rayon d'acceptance ( $R_A = 1,0\text{ mm}$ ) a été réalisée, toutefois sans utilisation de la détection forcée. En effet, la prise en compte du détecteur nécessite d'être strictement identique dans les cas de la matrice primaire ( $R^{Pr}$ ) et de la matrice liée aux diffusés ( $R^{Sc}$ ), et ce dans le but de ne pas sur ou sous estimer les contributions au niveau de la matrice finale. Dans ce dernier cas, les caractéristiques propres à la partie diffusée ( $R^{Sc}$ ) de la modélisation matricielle ont été les suivantes :

- les statistiques matricielles d'émission, de  $2 \times 10^4$ ,  $2 \times 10^5$  et  $2 \times 10^6$  photons émis par voxel suivant 20 directions segmentées. Ces dernières seront respectivement dénommées **20k**, **200k**, **2M photons émis/V** dans la suite de ce **chapitre**.
- le nombre de directions d'émission par voxel, de 20 ( $\mathcal{H} = 1$ ),  $2 \times 10^3$  ( $\mathcal{H} = 10$ ),  $12,5 \times 10^3$  ( $\mathcal{H} = 25$ ) et  $2 \times 10^5$  ( $\mathcal{H} = 100$ ). L'indice  $\mathcal{H}$  se réfère ici à la subdivision triangulaire associée à l'approche segmentée développée (**section 3.4.4 p.87 du chapitre 3**). Les différents nombres de directions d'émission utilisés seront respectivement dénommés **20**, **2k**, **12k** et **200k EM/V** dans la suite de ce **chapitre**.

► une génération de la matrice système par approche générique, nommée **Approche Classique**. L'ensemble des effets physiques (*atténuation & diffusion multiple*) se produisant dans l'objet sont modélisés dans la matrice système. Le transport de photons a été réalisé par **SMC** standard à l'aide du logiciel **GEANT4**. Toutefois, la modélisation de la réponse du détecteur a été réalisée analytiquement de la même manière que dans le cas des approches matricielles décrites ci-dessus.

De par les limitations techniques induites par la mise en mémoire d'une matrice de grande taille, un seuillage en probabilité a été nécessaire. En effet, la modélisation analytique du système, engendre des valeurs de probabilité non nulles pour chacun des événements se dirigeant vers le détecteur. Nous avons choisi dans notre cas de ne considérer que les événements ayant une valeur de probabilité de détection supérieure à  $10^{-5}$ . La valeur définie est ainsi nettement inférieure au cas des travaux, basés sur une collimation sténopée, de M. Gieles et de Z. El Bitar ( $= 10^{-3}$ ) ([Gieles et al., 2002](#); [El Bitar et al., 2011a](#)).

Seule la prise en compte des effets physiques diffère dans les modélisations matricielles exposées ci-dessus. La réponse du détecteur, commune à chacune des modélisations matricielles, a été réalisée par l'intermédiaire du modèle **analytique**. Les impacts d'une modélisation des effets physiques par la méthode exposée dans le **chapitre 3**, sur les différentes métriques quantitatives définies ci-dessus pourront ainsi être mis en avant.

#### 4.2.3.2 Mise en place de l'approche classique

DANS un premier temps, la mise en place de l'**Approche Classique** sera exposée. Pour ce faire, l'impact de la robustesse statistique de la matrice système a été quantifié par l'utilisation du rapport signal sur bruit ( $R_{sb}$ ) estimé à partir des images reconstruites.

Dans cette optique une réplique d'un objet cylindrique remplit d'une distribution d'activité uniforme de  $5,55\text{ MBq/ml}$  de  $^{99m}\text{Tc}$  a été simulée. Ce dernier de  $15\text{ mm}$  de rayon et de  $8\text{ mm}$  de hauteur a été centré dans le **champ de vue**. Nous avons réalisé 128 projections sur  $360^\circ$  avec un temps de pose de  $30\text{ s/projection}$ , entraînant une génération dans l'ensemble du volume de  $9,42 \times 10^8$  photons. Le  $R_{sb}$  a été estimé, à partir d'une **ROI** de forme cylindrique de  $15\text{ mm}$  de rayon et de  $4\text{ mm}$  de profondeur, de la même manière que dans le cas de la **section 4.2.2.2 p.115** à partir de l'**équation 4.2**.

De même que dans la section précédente, la statistique d'émission ayant servi à l'estimation de la matrice système est de première importance. Une convergence des valeurs de  $R_{sb}$  est obtenue en fonction du nombre d'itérations pour les statistiques les plus élevées ( $> 6 \times 10^{10}$  photons émis dans le volume) (**Figure 4.12**). La statistique d'émission la plus élevée, de  $1 \times 10^{11}$  photons émis, permet la meilleure restitution en termes de  $R_{sb}$  ( $\sim 5$  à partir de  $30\text{-}40$  itérations) (**Figure 4.12**). La dégradation du  $R_{sb}$  avec le nombre d'itérations est principalement liée aux valeurs de  $\sigma_{ROI}$ , la dispersion sur le nombre d'itérations atteignant  $\sim 60\%$  pour chacune des statistiques d'émission (**Figure 4.13**). L'augmentation de la dispersion des valeurs  $\bar{m}_{ROI}$  en fonction de la statistique d'émission est liée tant à la sophistication (*nombre d'éléments non nuls*) qu'à la robustesse (*incertitude statistique*) matricielle engendrant une détérioration de la précision sur la métrique (**Figure 4.13**). Nous y reviendrons en détail dans les sections suivantes.

Au niveau de l'acquisition simulée, en moyenne  $1,3 \times 10^7$  (*en considérant 128 projections*) événements sont comptabilisés au niveau des projections. Le rapport entre le nombre d'évènements présent dans les projections et le nombre d'évènements ( $1,3 \times 10^9$ ) utilisé dans la construction de la matrice système est ainsi

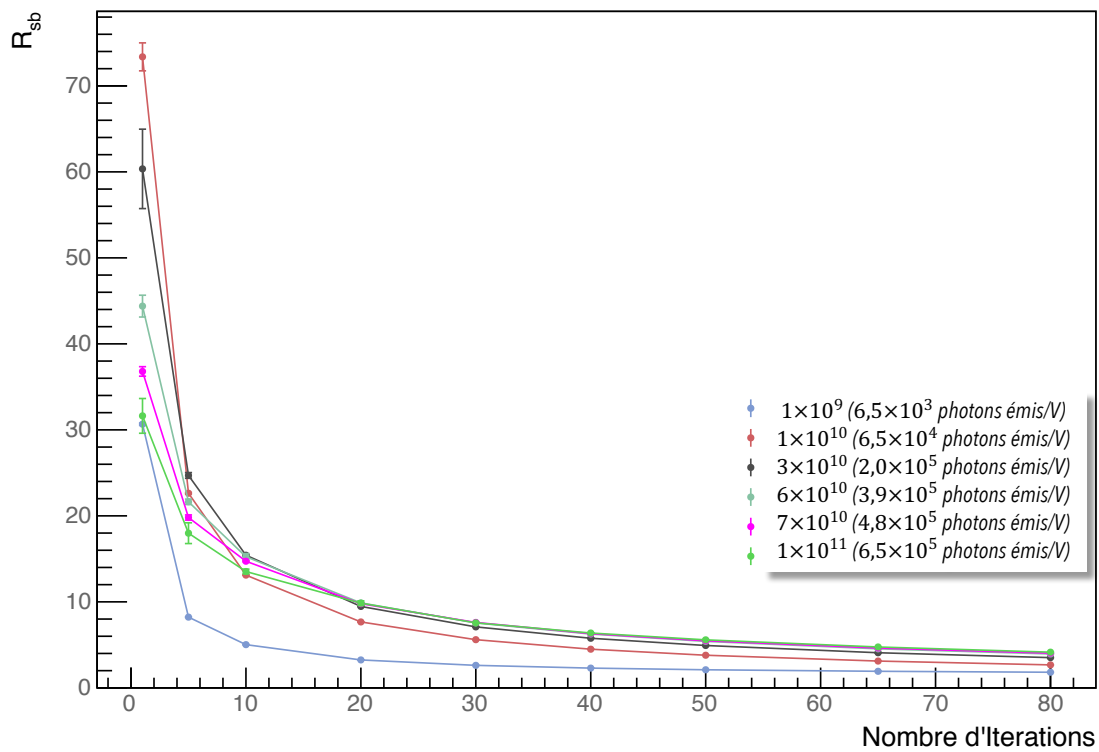


FIGURE 4.12 – Valeurs de rapport signal sur bruit  $R_{sb}$  des images reconstruites obtenues pour différentes statistiques d'émission dans l'ensemble du volume et par voxel lors de la génération de la matrice système par **Approche Classique**.

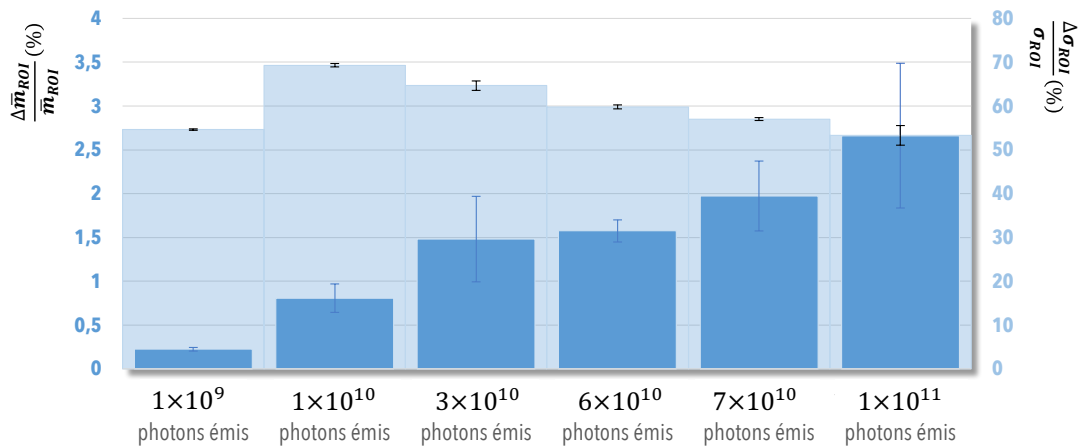


FIGURE 4.13 – Dispersion (%) autour de la valeur moyenne de  $\sigma_{ROI}$  et de  $\bar{m}_{ROI}$  sur le nombre d'itérations, estimée à partir des images reconstruites pour différentes statistiques d'émission dans l'ensemble du volume lors de la génération de la matrice système par **Approche Classique**.

de 0,01 dans le cas d'une statistique d'émission de  $1 \times 10^{11}$  photons émis dans l'ensemble du volume. La valeur obtenue est en conséquence inférieure d'un facteur 5 au rapport préconisé par J. Qi (0,05), dans l'idée d'une reconstruction « optimale » des projections simulées (Qi and Huesman, 2004). Ce dernier point corrobore la robustesse statistique de la matrice système générée par **Approche Classique**.

#### 4.2.3.3 Evaluation du rapport signal sur bruit

AFIN d'évaluer le bruit ( $B$ ) et le rapport signal sur bruit ( $R_{sb}$ ) dans les images reconstruites en fonction de la matrice système employée, un objet cylindrique uniforme semblable à celui de la section précédente a été considéré. Une acquisition a consisté à simuler une activité de  $5,55 \text{ MBq/ml}$  de  $^{99m}\text{Tc}$  dans le volume. Nous avons réalisé 128 projections sur  $360^\circ$  avec un temps de pose de  $30\text{s/projection}$ , entraînant une génération dans l'ensemble de l'objet de  $9,42 \times 10^8$  photons.

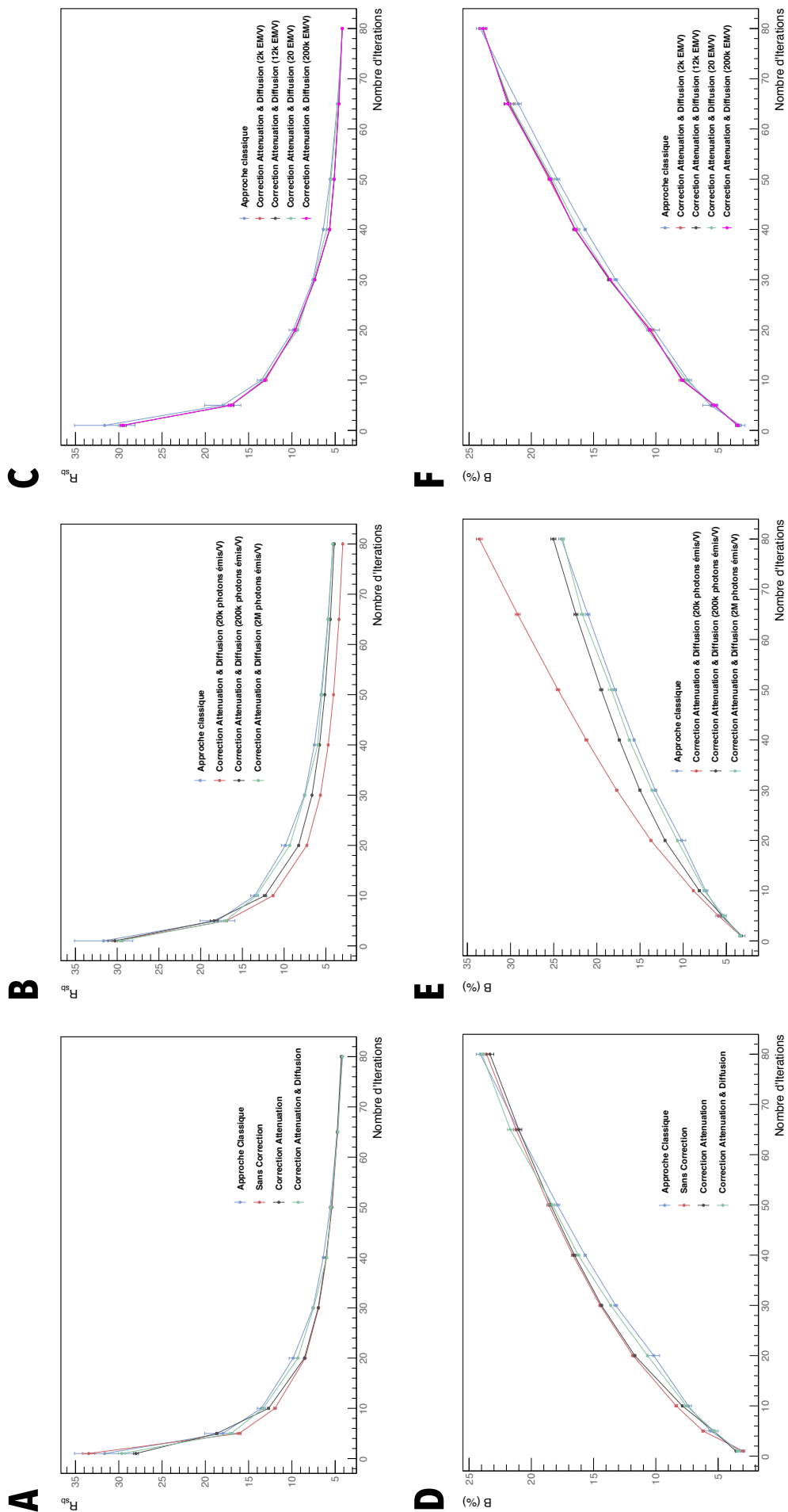


FIGURE 4.14 – Valeurs de  $R_{sb}$  et de  $B$  (%) évaluées à partir des images reconstruites pour différentes modélisations matricielles (A, D). Egalement, ces valeurs ont été estimées pour différentes statistiques d'émission (B, E) et différents nombres de directions d'émission (C, F) utilisés lors de la génération de la partie liée aux « diffusés » de la matrice système par décomposition.

Le  $B(\%)$  et le  $R_{sb}$  ont été estimés à partir d'une ROI de forme cylindrique de 15 mm de rayon et de 4 mm de profondeur et des équations 4.1 et 4.2 de la section 4.2.2.2 (p.115) respectivement.

### Impact d'une correction des effets physiques

L'analyse visuelle des images reconstruites permet de détecter une sous-estimation d'activité au niveau du centre des images reconstruites dans le cas où aucune correction des effets physiques n'est appliquée (Figure 4.16-B). Une prise en compte de l'atténuation permet de recouvrir partiellement cette information (Figure 4.16-C). Toutefois, une correction de la diffusion appliquée en sus entraîne une meilleure restitution de l'homogénéité visuelle de la distribution d'activité (Figure 4.16-D). Nous constatons également qualitativement, la proximité des images reconstruites par l'approche développée et classique (Figure 4.16-A & D respectivement).

La légère sous-estimation d'activité dans la zone centrale entraîne une diminution du  $R_{sb}$  estimée couplée à une augmentation du  $B$  (Figure 4.14-A & D). Ce phénomène est responsable des valeurs de bruit plus élevées sur la plage 10-50 itérations dans le cas du modèle matriciel sans correction et avec correction de l'atténuation (Figure 4.14-D). Pour un nombre d'itérations supérieur à 50, le bruit lié à la reconstruction devient prédominant, entraînant une diminution des écarts de valeurs de bruit obtenues par les différentes stratégies correctrices (Figure 4.14-A & D).

L'augmentation du bruit en fonction du nombre d'itérations est principalement liée au  $\sigma_{ROI}$  (dispersion de l'ordre de 50%), les valeurs de  $\bar{m}_{ROI}$  étant constantes à  $\sim 2\%$  près pour l'ensemble des modélisations matricielles (Figure 4.15). Nous constatons également de manière similaire à la section précédente une augmentation de la dispersion des valeurs de  $\bar{m}_{ROI}$  suivant le nombre d'éléments non nuls présent dans la matrice (Figure 4.15). Les incertitudes entachant les valeurs de  $\bar{m}_{ROI}$  sont en effet plus importantes sur le nombre d'itérations dans le cas des matrices incorporant une correction de la diffusion ( $\sim 2\%$ ) vis-à-vis des matrices les moins sophistiquées ( $\sim 0,5\%$ ) (Figure 4.15).

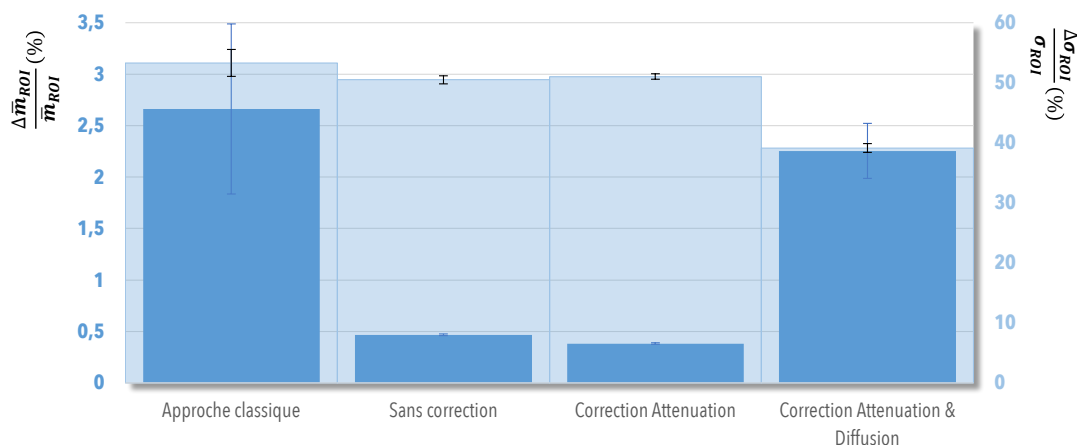


FIGURE 4.15 – Dispersion (%) autour de la valeur moyenne de  $\sigma_{ROI}$  et de  $\bar{m}_{ROI}$  sur le nombre d'itérations, estimée à partir des images reconstruites pour différentes stratégies de modélisation matricielle.

En termes de métriques, une correction d'atténuation seule n'entraîne pas d'amélioration significative ( $\sim 1\%$  en moyenne) (Figure 4.14-A & D). Cependant, une correction par **approche classique**, permet un gain important ( $\sim 7\%$  en moyenne) sur le bruit sur la plage 10-50 itérations par rapport au cas où aucune prise en compte n'est réalisée (Figure 4.14-A & D). La convergence des valeurs de  $R_{sb}$  est atteinte pour 30-40 itérations ( $R_{sb} \sim 5$ ) tout en permettant une limitation du  $B$  dans les images reconstruites inférieure à 20% (Figure 4.14-A & D). Au delà de 50 itérations, les images reconstruites convergent vers une solution bruitée ( $\sim 25\%$ ) (Figure 4.14-A & D).

Le comportement en termes de bruit en fonction du nombre d'itérations de l'approche développée vis-à-vis de l'approche classique semble identique. Les valeurs moyennes sont espacées de  $\sim 2,5\%$ , mais contenues dans les fluctuations statistiques respectives des deux approches (Figure 4.14-A & D).

### Impact de la statistique d'émission utilisée dans l'évaluation de la partie « diffusée » de l'approche par décomposition

Une statistique d'émission de  $2 \times 10^4$  photons émis par voxel semble insuffisante au vu des résultats obtenus (Figure 4.14-B & E). L'estimation des valeurs de probabilité contenues dans  $R^{Sc}$  est entachée d'une incertitude statistique importante, entraînant une dégradation de la robustesse générale de la matrice. Les

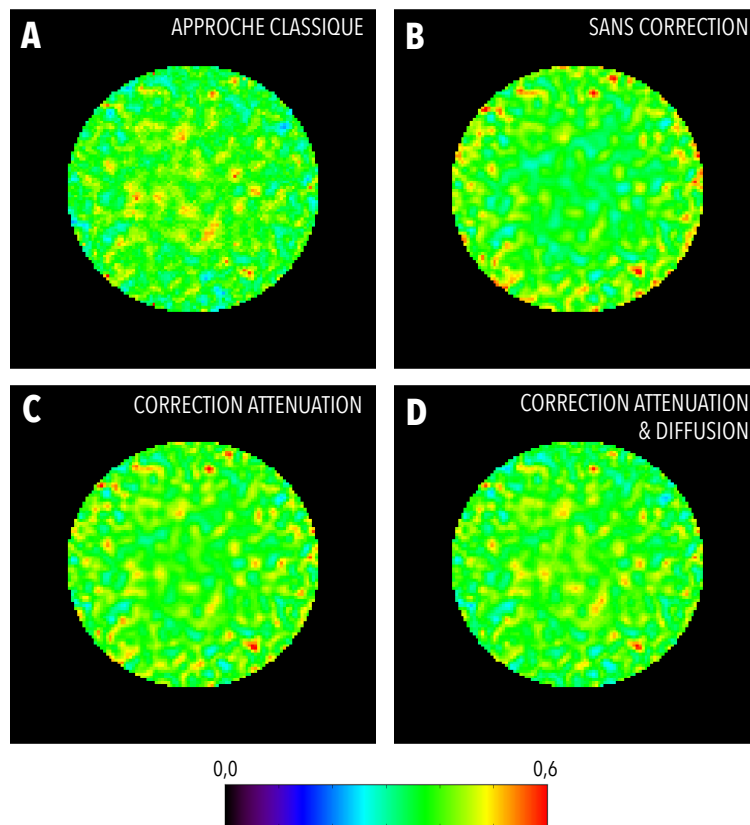


FIGURE 4.16 – Images reconstruites pour 40 itérations de l’objet cylindrique homogène obtenues en considérant une modélisation matricielle par approche classique (A), et par décomposition en prenant (C, D) et ne prenant pas en compte les effets physiques dans celle-ci (B).

valeurs de  $R_{sb}$  et de  $B$  obtenues sont ainsi drastiquement détériorées, convergeant vers  $\sim 3$  et  $\sim 34\%$  respectivement (Figure 4.14-B & E). Suite à ces constatations, cette statistique d’émission ne sera plus considérée dans la suite du chapitre.

L’augmentation du bruit en fonction du nombre d’itérations est principalement liée au  $\sigma_{ROI}$  (dispersion de l’ordre de 50%), les valeurs de  $\bar{m}_{ROI}$  étant constantes à  $\sim 2\%$  près pour l’ensemble des modélisations matricielles (Figure 4.17). Nous constatons également de manière similaire à la section précédente une augmentation de la dispersion des valeurs de  $\bar{m}_{ROI}$  suivant le nombre d’éléments non nuls présent dans la matrice (Figure 4.17). La sophistication matricielle augmente avec la statistique d’émission engendrant une réduction de la robustesse statistique (dégradation de la précision sur les métriques).

Pour les statistiques d’émission supérieures ( $2 \times 10^5$  &  $2 \times 10^6$  photons émis par voxel) une convergence des différentes courbes vers les valeurs obtenues par **approche classique** peut être aperçue (Figure 4.14-B & E). Cependant, une statistique de  $2 \times 10^6$  photons émis permet une meilleure restitution des métriques ( $R_{sb} \sim 6,0$  &  $B \sim 16,2\%$  pour 40 itérations) (Figure 4.14-B & E). Les écarts de valeurs vis-à-vis de l’approche classique sont de l’ordre de 2,6% en moyenne, et sont par ailleurs contenus dans les fluctuations statistiques respectives aux deux approches (Figure 4.14-B & E).

Une statistique inférieure de  $2 \times 10^5$  engendre des résultats proches de l’approche classique (en moyenne à 9% près). Cependant, les performances se révèlent inférieures ( $\sim 6\%$  en moyenne) au cas d’une statistique de  $2 \times 10^5$ , et supérieures de l’ordre de  $\sim 15\%$  en moyenne à une statistique de  $2 \times 10^4$  (Figure 4.14-B & E).

Un nombre d’itérations de l’ordre de 40 semble être le meilleur compromis, permettant de stabiliser le  $B$  en dessous de  $\sim 20\%$  tout en conservant un  $R_{sb}$  élevé de l’ordre de 6.

#### Impact du nombre de directions d’émission utilisé dans l’évaluation de la partie « diffusée » de l’approche par décomposition

De manière générale, les valeurs de métriques obtenues avec différents nombre de directions d’émission sont relativement proches les unes des autres (Figure 4.14-C & F). En moyenne les écarts entre chacune des stratégies d’estimation de la matrice  $R^{Sc}$  et l’approche classique sont de l’ordre de  $\sim 2,5\%$ . Cependant, ces divergences sont contenues dans les fluctuations statistiques entachant chacune des valeurs estimées.

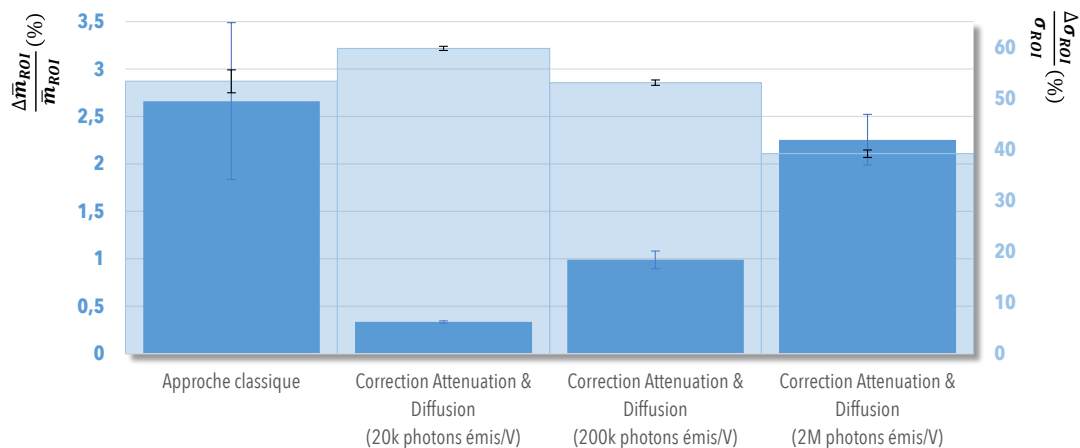


FIGURE 4.17 – Dispersion (%) autour de la valeur moyenne de  $\sigma_{ROI}$  et de  $\bar{m}_{ROI}$  sur le nombre d’itérations, estimée à partir des images reconstruites pour différentes stratégies de modélisation matricielle.

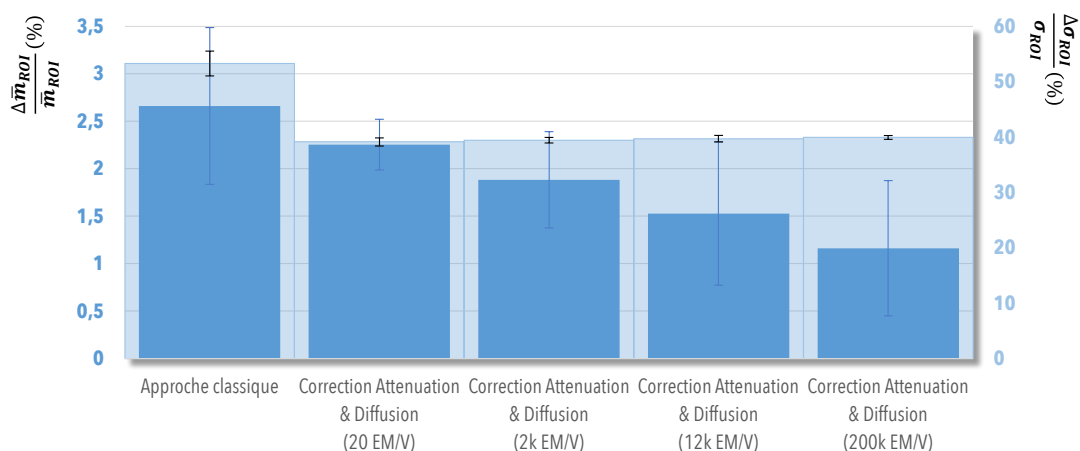


FIGURE 4.18 – Dispersion (%) autour de la valeur moyenne de  $\sigma_{ROI}$  et de  $\bar{m}_{ROI}$  sur le nombre d’itérations, estimée à partir des images reconstruites pour différentes stratégies de modélisation matricielle.

L’augmentation du bruit en fonction du nombre d’itérations est principalement liée au  $\sigma_{ROI}$  (*dispersion de l’ordre de 40%*), les valeurs de  $\bar{m}_{ROI}$  étant constantes à  $\sim 2\%$  près pour l’ensemble des modélisations matricielles (Figure 4.18). L’impact du nombre de directions d’émission utilisé lors de la génération matricielle de  $R^{Sc}$  ne constitue ainsi en aucun cas un facteur sensible sur les métriques ( $B$ ,  $R_{sb}$ ) estimées à partir des images reconstruites.

#### 4.2.3.4 Evaluation des coefficients de recouvrement

UN fantôme préclinique IQP modifié a été modélisé afin d’évaluer la qualité des images reconstruites. Le détail des différentes caractéristiques du fantôme est disponible sur la Figure 4.19. Originellement constitué de trois grandes régions, nous avons choisi de ne modéliser que deux d’entre elles, la **région uniforme** et la région contenant différents capillaires, qui sera nommée dans la suite **région capillaire**.

La **région uniforme** est remplie uniformément d’eau radioactive, de  $5,55 \text{ MBq/ml}$  de concentration. La **région capillaire** est constituée de cinq inserts cylindriques dont le diamètre varie de  $1$  à  $5 \text{ mm}$ . La **région uniforme** communique avec les capillaires, ainsi une solution de  $5,55 \text{ MBq/ml}$  de concentration est contenue dans chacun des inserts. Plusieurs réalisations de 128 projections sur  $360^\circ$  ont été acquises pour la **région uniforme** et la **région capillaire**, avec un temps de pose de  $30\text{s/projections}$ .

Dans le cas d’une imagerie « idéale », l’activité reconstruite dans chacun des capillaires tout comme dans la région uniforme devrait être semblable. Or la restitution de ces valeurs dépend de plusieurs facteurs que sont la modélisation matricielle, l’algorithme de reconstruction ainsi que l’échantillonnage de l’espace image utilisée. L’idée derrière cette étude est ainsi de déterminer les différents recouvrements d’activité (CR) à partir des images reconstruites entre les différents capillaires vis-à-vis de ceux estimés à partir de la région uniforme pour chacune des stratégies de modélisation matricielle.

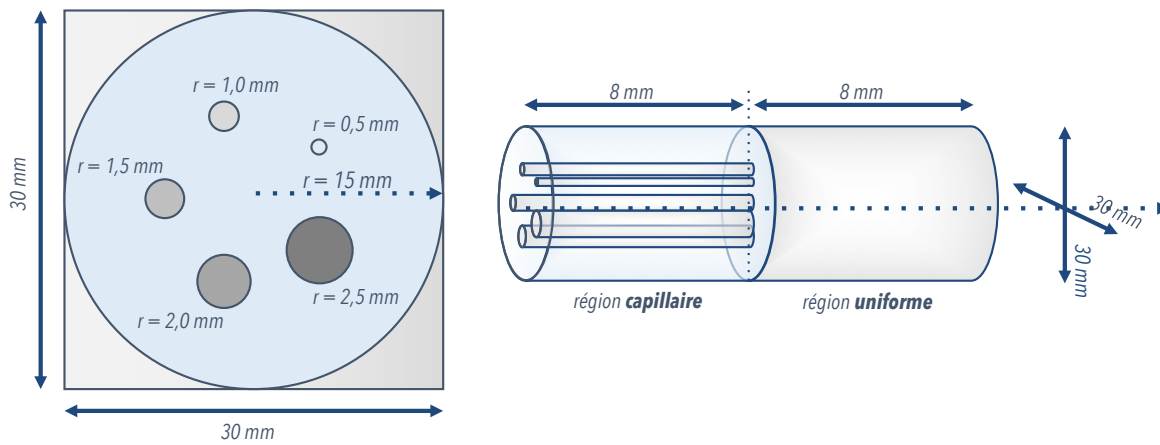


FIGURE 4.19 – Fantôme de protocole IQP modifié ayant servi à l'évaluation des Coefficients de Recouvrement (CR).

L'impact quantitatif sur les valeurs de CR, des différentes stratégies de correction des EP mises en place, pourra ainsi être déterminé. Dans cette optique, une région d'intérêt cylindrique couvrant une profondeur de 4 mm du volume central physique de la région uniforme a été considérée. De manière similaire, plusieurs ROI couvrant un volume central (4 mm) équivalent aux diamètres physiques des différents capillaires ont été utilisées.

Les concentrations moyennes pour chacune des ROI de la **région capillaire** ont été estimées et divisées, par la concentration moyenne estimée à partir de la **région uniforme**, dans le but de déterminer les coefficients de recouvrement.

Ainsi, pour chacun des inserts de la **région capillaire** nous calculons le CR de la manière suivante,

$$CR_i = \frac{\bar{C}_{Rod_i}}{\bar{C}_{Uniform}}$$

Avec,

- ⇒  $\bar{C}_{Rod_i}$  : la concentration évaluée dans la ROI liée à l'insert  $i$  de la **région capillaire** ( $i \in [0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5]$  mm).
- ⇒  $\bar{C}_{Uniform}$  : la concentration évaluée dans la ROI liée à la **région uniforme**.

Une activité similaire ayant été simulée dans chacun des capillaires et dans la région uniforme, les valeurs de CR supposées atteignables devraient être de 1. Cependant, ces valeurs sont difficilement atteignables même en considérant une prise en compte matricielle de l'ensemble des effets dégradants, de par la problématique de la reconstruction en générale.

Même si une réduction de l'effet de volume partiel (lié à la résolution spatiale limitée du système) est atteinte, il subsistera toutefois une contribution résiduelle, délicate à estimer (Erlandsson et al., 2012). En effet, l'image reconstruite finale est le résultat d'une combinaison d'effets et de stratégies de correction se produisant lors de la résolution du problème itératif.

Les effets résiduels seront majoritairement visibles sur les structures fines, et ce d'autant plus que les dimensions se rapprochent de la résolution spatiale calculée (0,75-0,85 mm) dans la section 4.2.2.3 p.120.

### Impact d'une correction des effets physiques

Dans un premier temps, plusieurs constatations émanent de l'étude des images reconstruites de la **région capillaire** (Figure 4.20). Dans le cas où aucun EP n'est modélisé dans la matrice système (Figure 4.20-B) de nombreux artefacts apparaissent sur l'image reconstruite. En considérant une correction d'atténuation, ces derniers restent prédominants et sont mêmes à plusieurs endroits renforcés (Figure 4.20-C). Une modélisation précise des EP par **approche classique** lors de la reconstruction permet d'éliminer la grande majorité de ces artefacts (Figure 4.20-A).

Dans le cas de l'approche développée, nous constatons une forte diminution des artefacts sur l'image, cependant leurs présences perdurent au niveau de certaines zones (Figure 4.20-D). La méthode proposée n'incorpore qu'une modélisation matricielle de la diffusion au 1<sup>er</sup> ordre. La non-prise en compte des ordres de diffusion supérieurs et notamment du second ordre ( $\sim 10\%$  des événements diffusés) engendre des artefacts



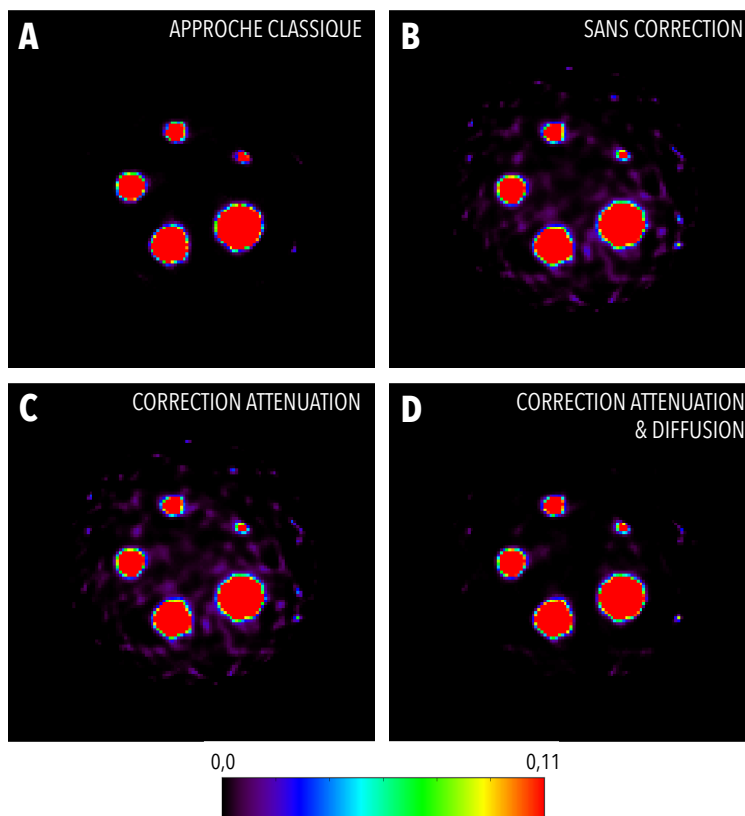


FIGURE 4.20 – Images reconstruites pour 40 itérations de la **région capillaire** obtenues en considérant une modélisation matricielle par approche classique (A), et par décomposition en prenant (C, D) et ne prenant pas en compte les effets physiques dans celle-ci (B).

sur l'image reconstruite. Toutefois, la qualité de l'image s'en retrouve fortement améliorée en comparaison d'une stratégie où aucune prise en compte des EP n'est effectuée (Figure 4.20-B & D).

La convergence des valeurs de CR est atteinte plus rapidement dans le cas des capillaires de grande taille. En effet, au bout de 20 et 30 itérations pour respectivement les inserts de 2,5 et [2,0; 1,5; 1,0] mm de rayon. Dans le cas d'un capillaire dont le diamètre (1,0 mm) est le plus proche de la résolution spatiale du système ( $\sim 0,75 - 0,85$  mm), la structure de l'objet converge plus difficilement. Celle-ci est obtenue globalement pour 50 itérations.

De manière générale, une stratégie matricielle ne modélisant pas les EP, engendre une sous estimation importante des valeurs de CR, en moyenne sur le nombre d'itérations et sur les capillaires de l'ordre de 10%. La prise en compte des EP lors de la reconstruction par **approche classique** ou par celle **développée** permet la meilleure restitution des CR. Une amélioration notable est discernable de  $\sim 10\%$  en moyenne (sur l'ensemble des inserts et des itérations) vis-à-vis du cas où aucune prise en compte des EP n'est réalisée.

L'**approche classique** permet une restauration en moyenne sur le nombre d'itérations des valeurs de CR en comparaison de l'approche **sans correction** de  $\sim 7,6\%$ ,  $\sim 7,5\%$ ,  $\sim 9,0\%$ ,  $\sim 8,2\%$  et  $\sim 8,7\%$  pour respectivement les inserts de 0,5 (Figure 4.20-A); 1,0 (Figure 4.20-B); 1,5 (Figure 4.20-C); 2,0 (Figure 4.20-D); 2,5 (Figure 4.20-E) mm de rayon.

Une stratégie de prise en compte de l'atténuation dans la matrice primaire (**correction atténuation**) ne permet pas l'amélioration des valeurs de CR pour l'ensemble des capillaires. Les valeurs sont en effet contenues dans les fluctuations statistiques respectives aux approches **sans correction** et **correction atténuation**.

L'ajout d'une prise en compte de la diffusion modélisée par notre méthode, permet une restitution efficace et optimale des valeurs de CR. La divergence avec l'approche classique est en moyenne de  $\sim 1,6\%$ ,  $\sim 2,2\%$ ,  $\sim 2\%$ ,  $\sim 1,4\%$  et  $\sim 1,4\%$  pour respectivement les capillaires de 0,5 (Figure 4.20-A); 1,0 (Figure 4.20-B); 1,5 (Figure 4.20-C); 2,0 (Figure 4.20-D); 2,5 (Figure 4.20-E) mm de rayon. Cependant, cet écart de valeurs reste contenu dans les fluctuations statistiques respectives aux deux approches. La **méthode développée** permet ainsi un recouvrement des CR similaire à l'**approche classique**.

Les fluctuations statistiques entachant chacune des valeurs de CR sont grandement dépendantes de la modélisation matricielle (Figure 4.21). Les modélisations matricielles possédant une importante disparité

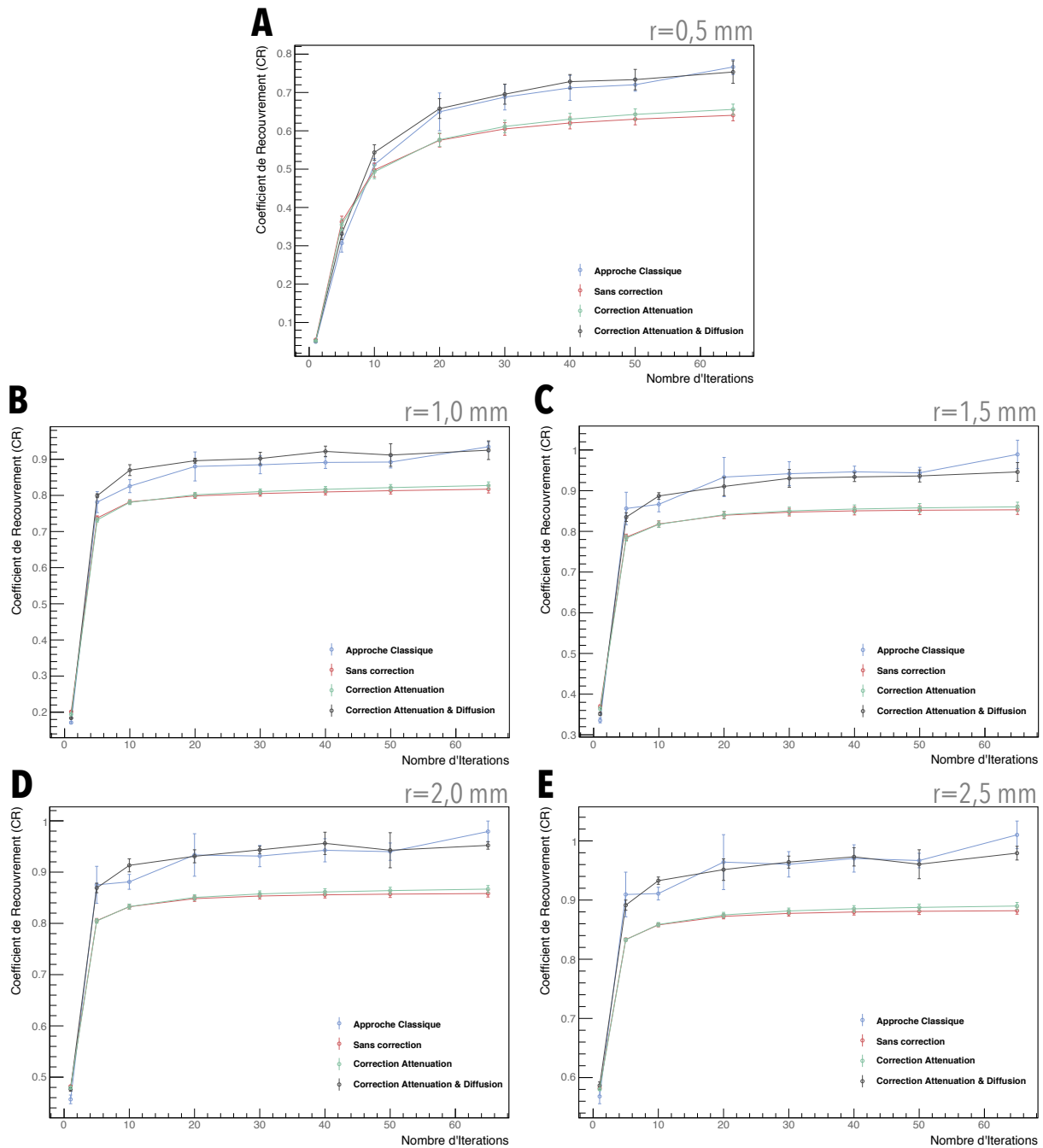


FIGURE 4.21 – Valeurs de CR obtenues par les différentes stratégies matricielles de prise en compte des EP en fonction du nombre d'itérations utilisé pour les inserts cylindriques de 0,5 (A) ; 1,0 (B) ; 1,5 (C) ; 2,0 (D) et 2,5 (E) mm de rayon.

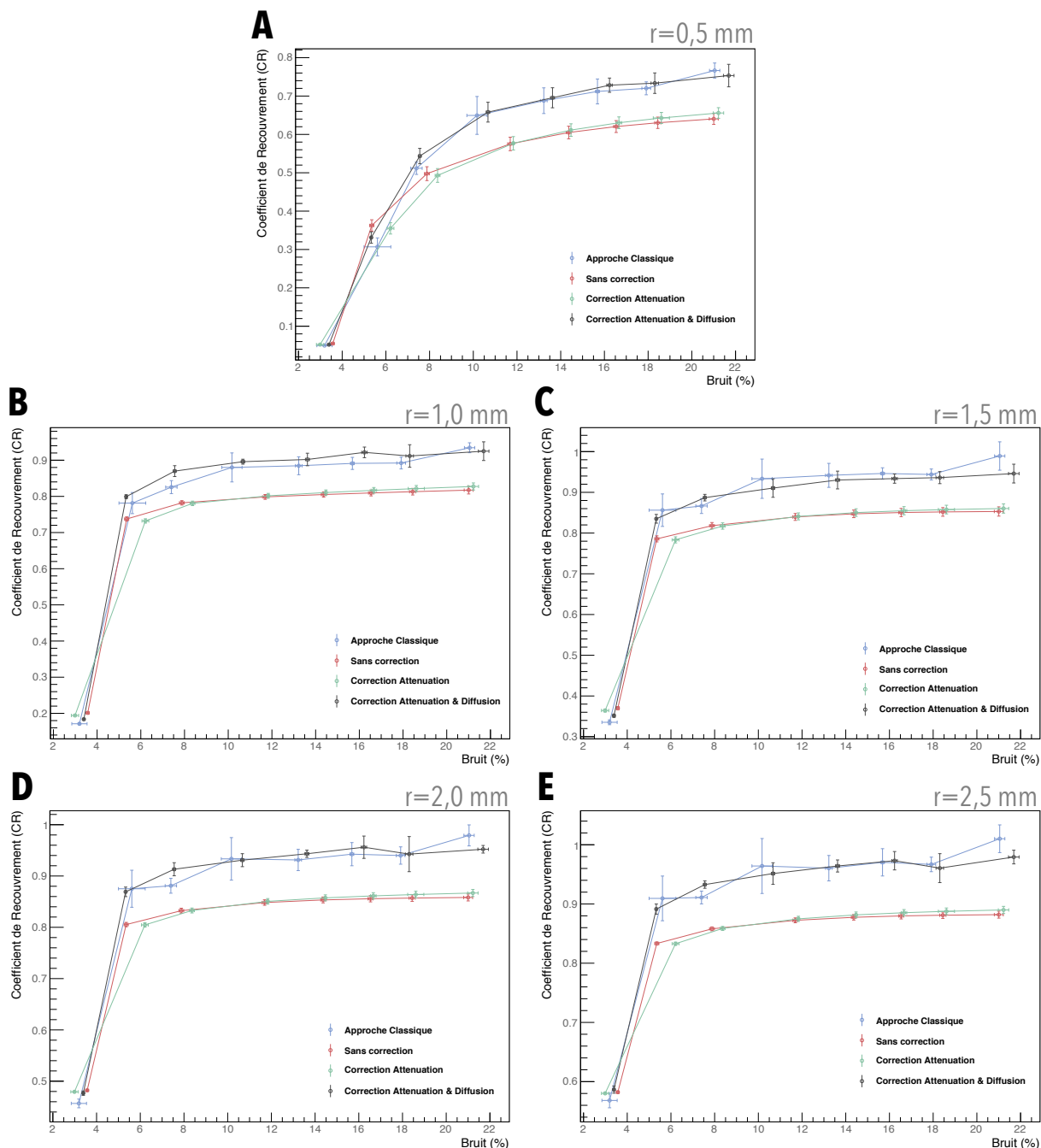


FIGURE 4.22 – Valeurs de CR obtenues par les différentes stratégies matricielles de prise en compte des EP, en fonction du bruit dans la région uniforme, pour les inserts cylindriques de 0,5 (A) ; 1,0 (B) ; 1,5 (C) ; 2,0 (D) et 2,5 (E) mm de rayon.

de valeurs (telles que l'approche classique ou l'approche développée tenant compte de la diffusion) ont tendance à engendrer de notable incertitude statistique sur l'image reconstruite. Ce point est d'une part remarqué par les barres d'erreur élevées entachant les données estimées, mais encore par la structure « turbulente » des courbes moyennes (sur le nombre d'itérations) (**Figures 4.21 & 4.22**).

De manière similaire, les valeurs de **CR** obtenues à partir des modélisations matricielles possédant le moins d'éléments non nuls (**sans correction & correction atténuation**) sont ainsi moins sujettes aux fluctuations statistiques (**Figure 4.21**). Ces dernières pouvant de plus être considérées comme négligeables. Les structures moyennes des différentes courbes obtenues sont également mieux lissées dans ce dernier cas que dans le cas d'une sophistication (nombre d'éléments non nuls) matricielle poussée.

La restitution de l'ensemble des structures de la région capillaire est globalement atteinte pour un bruit (estimé à partir de la région uniforme) de l'ordre de 16% (convergence des valeurs de **CR**) (**Figure 4.22**). Ce dernier point confirme la qualité visuelle des résultats obtenus, les valeurs de bruit perçues étant « relativement » faibles.

### Impact de la statistique d'émission dans l'évaluation de la partie « diffusée » de l'approche par décomposition

De manière générale, les valeurs de **CR** atteignables sont légèrement sous estimées ( $\sim 2-3\%$ ) par une modélisation matricielle estimée avec  $2 \times 10^5$  photons émis par voxel. Les écarts moyens vis-à-vis de l'approche classique sont de l'ordre de  $\sim 1,9\%$ ,  $\sim 1,3\%$ ,  $\sim 3,3\%$ ,  $\sim 3,1\%$  et  $\sim 3,7\%$  pour chacun des inserts de 0,5 (**Figure 4.23-A**), 1,0 (**Figure 4.23-B**), 1,5 (**Figure 4.23-C**), 2,0 (**Figure 4.23-D**) et 2,5 (**Figure 4.23-E**) mm de rayon.

Il est cependant à noter que les valeurs atteintes restent relativement proches des valeurs obtenues par approche classique en considérant les fluctuations statistiques entachant les valeurs de **CR** (**Figure 4.23**). Toutefois une légère sous estimation est discernable pour les capillaires de 2,0 et 2,5 mm de l'ordre de  $\sim 2\%$  (**Figure 4.23**).

Les turbulences ainsi que les fluctuations statistiques entachant les valeurs de **CR** sont également moins significatives que dans le cas d'une statistique d'émission de  $2 \times 10^6$  photons émis par voxel (**Figure 4.23**). Ce dernier point est directement corrélé tant à la sophistication qu'à la robustesse statistique matricielle. La modélisation matricielle à  $2 \times 10^5$  photons émis, possède le moins d'éléments non nuls  $\sim 3,2 \times 10^8$ . Tandis que les modélisations à  $2 \times 10^6$  photons émis et par approche classique, en contiennent respectivement  $9,7 \times 10^8$  et  $6,9 \times 10^8$ . La vaste majorité des éléments « véritables », correspondant aux éléments les plus probables, est contenue dans la matrice obtenue avec une statistique de  $2 \times 10^5$  photons émis. Cependant, les éléments peu probables ne sont pas modélisés contrairement au cas d'une statistique de  $2 \times 10^6$  photons émis. Ces derniers permettent une meilleure restitution quantitative, toutefois au détriment de la précision de l'estimation. La robustesse statistique atteinte par la matrice à  $2 \times 10^5$  photons émis, reflétant la contribution majeure de la diffusion, est ainsi meilleure.

L'approche de correction de la diffusion réalisée avec  $2 \times 10^5$  photons émis par voxel, se révèle être un compromis efficace entre précision quantitative et incertitude statistique entachant cette information. Ce dernier point a également été mis en avant dans les travaux de M. Moreau ([Matthieu, 2014](#)), où la sophistication nuit potentiellement à la robustesse matricielle.

### Impact du nombre de directions d'émission utilisé dans l'évaluation de la partie « diffusée » de l'approche par décomposition

De la même manière que dans le cas de l'étude du  $B$  et du  $R_{sb}$ , le nombre de directions d'émission utilisé dans la modélisation matricielle de  $R^{sc}$  n'impacte en aucune manière les valeurs de **CR** obtenues (**Figure 4.24**). L'ensemble des valeurs obtenues est contenu dans les fluctuations statistiques respectives (**Figure 4.24**). Une statistique de 20 directions d'émission par voxel lors de la génération matricielle de  $R^{sc}$  se révèle ainsi être suffisante à l'échelle des études de performances réalisées.

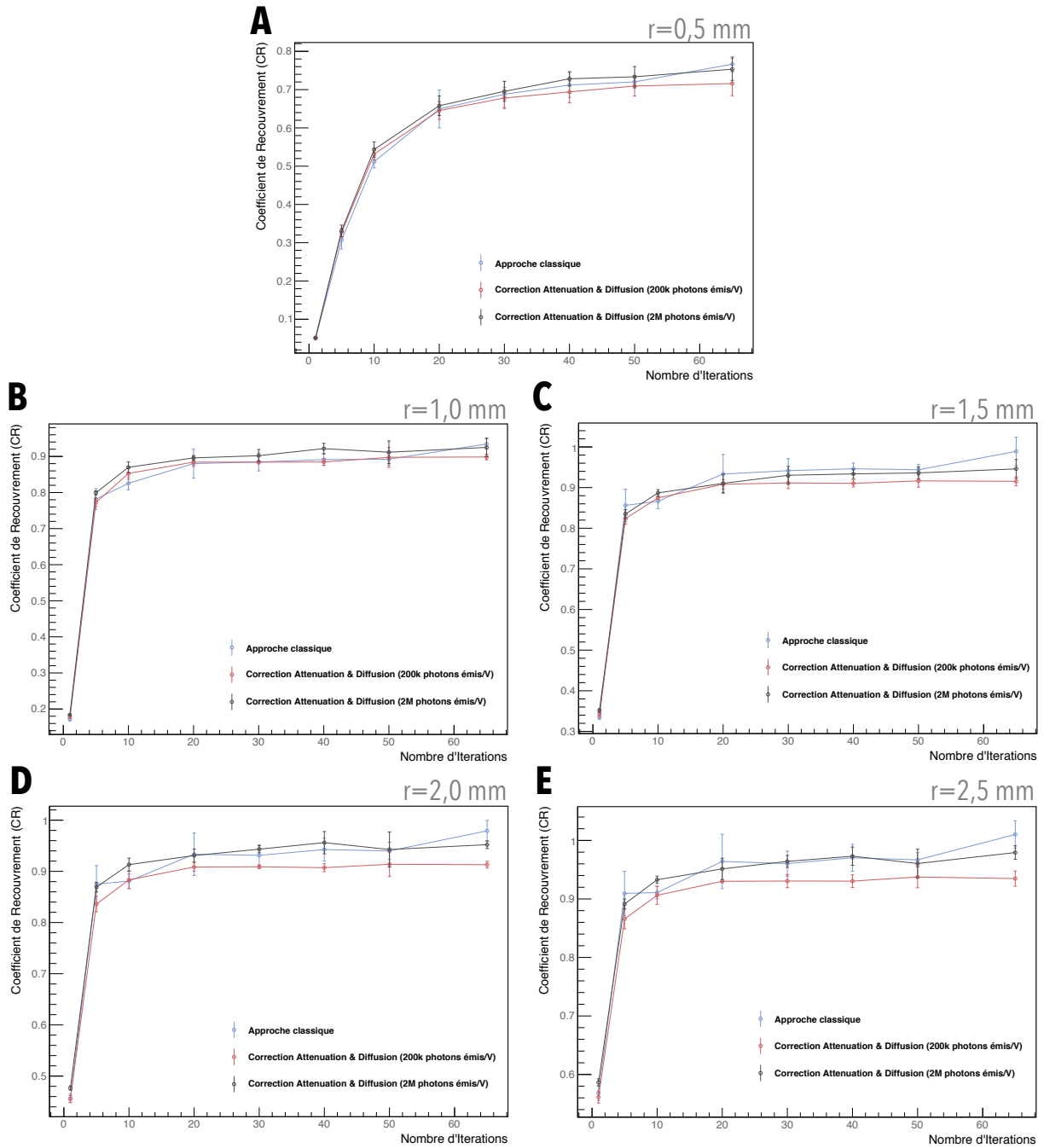


FIGURE 4.23 – Valeurs de CR obtenues pour différentes statistiques d'émission matricielle ( $R^{Sc}$ ) en fonction du nombre d'itérations utilisé pour les inserts cylindriques de 0,5 (A) ; 1,0 (B) ; 1,5 (C) ; 2,0 (D) et 2,5 (E) mm de rayon.

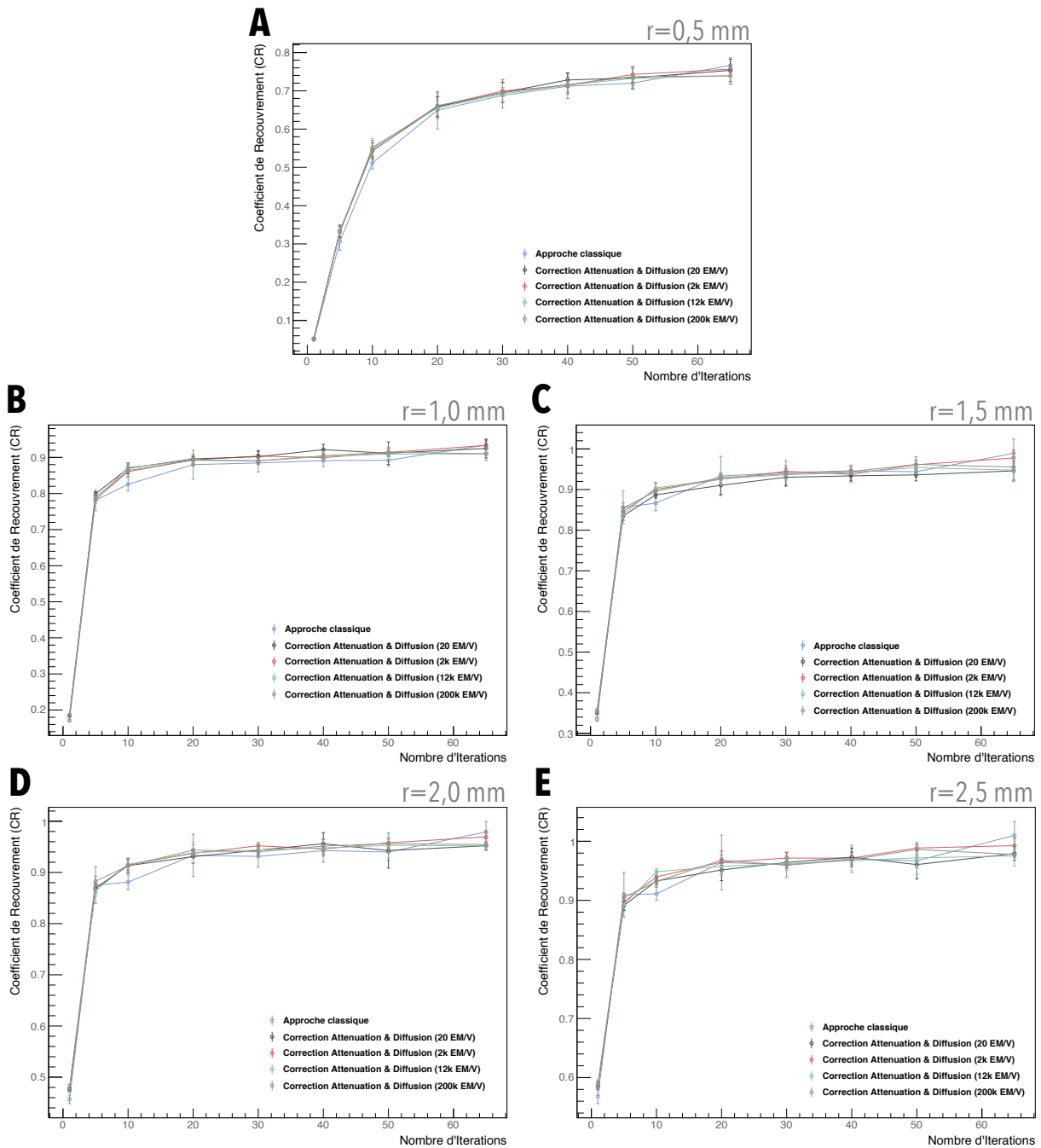


FIGURE 4.24 – Valeurs de CR obtenues pour différents nombre de directions d'émission matricielle ( $R^{Sc}$ ) en fonction du nombre d'itérations utilisé pour les inserts cylindriques de 0,5 (A) ; 1,0 (B) ; 1,5 (C) ; 2,0 (D) et 2,5 (E) mm de rayon.

## 4.2.3.5 Evaluation du contraste

UN fantôme de type **Jaszczak** a été utilisé dans le but d'étudier les recouvrements de contraste (**CRC**) des structures sphériques de dimension différentes, mais d'intensité équivalentes. Ce dernier se décompose en six cavités sphériques de 4,0 ; 3,0 ; 2,5 ; 2,0 ; 1,5 ; et 1,0 *mm* de diamètre (**Figure 4.25**). Le milieu matériel (*eau*) de forme cylindrique, nommé **fond**, englobant les sphères, possède une hauteur de 8 *mm* et un rayon de 15 *mm*. Le **fond** et chacun des inserts ont respectivement été remplis par des solutions de 1,41 *MBq/ml* et 5,63 *MBq/ml* d'activité respectivement, dans le but d'obtenir un contraste en 4 : 1 entre ces derniers.

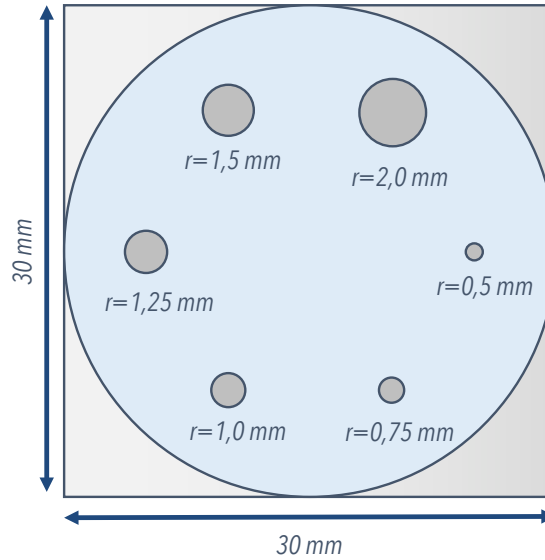


FIGURE 4.25 – Coupe centrale de l'objet cylindrique de type **Jaszczak** constitué de plusieurs cavités sphériques de 1,0 ; 1,5 ; 2,0 ; 2,5 ; 3,0 et 4,0 *mm* de diamètre.

Plusieurs acquisitions consistant en 128 projections sur 360° avec un temps de pose de 120s par projection ont été simulées. Chacune d'entre elles ont consisté à générer  $10^9$  photons répartis dans l'ensemble du volume (**fond et sphères**). L'évaluation des recouvrements de contraste dans chacun des volumes, nous permettra de comparer les performances des différentes stratégies matricielles de prise en compte des **EP**.

Dans cette optique, les Coefficients de **Recouvrement de Contraste (CRC)** ont été estimés à partir des images reconstruites. Pour ce faire, une **ROI** cylindrique couvrant une profondeur de 4 *mm* du volume central physique de la **région du fond** a été considérée. De la même manière, plusieurs **ROI** couvrant les diamètres physiques des différents inserts sphériques ont été utilisées. L'appartenance d'un voxel à une **ROI** en particulier, est réalisée sur le critère de la distance centre à centre vis-à-vis de la **ROI** considérée.

Pour chacune des **ROI** définissant les cavités, nous calculons le **contraste** de la manière suivante,

$$C_{\text{Sphère}_i} = \frac{(\overline{\mathcal{N}}_{\text{Sphère}_i} - \overline{\mathcal{N}}_{\text{Fond}})}{\overline{\mathcal{N}}_{\text{Fond}}} \quad (4.3)$$

Avec,

- ⇒  $\overline{\mathcal{N}}_{\text{Sphère}_i}$  : le nombre moyen d'événements évalué dans la **ROI** liée à la sphère  $i$  ( $i \in [0,5|0,75|1,0|1,25|1,5|2,0]$  *mm*).
- ⇒  $\overline{\mathcal{N}}_{\text{Fond}}$  : le nombre moyen d'événements évalué dans la **ROI** liée à la **région du fond**.

Nous pouvons ensuite définir une autre métrique, le **CRC** ayant pour relation,

$$\text{CRC} = \frac{C_{\text{Sphère}_i}^{\text{rec}}}{C_{\text{Sphère}_i}^{\text{th}}} = \frac{\frac{(\overline{\mathcal{N}}_{\text{Sphère}_i}^{\text{rec}} - \overline{\mathcal{N}}_{\text{Fond}}^{\text{rec}})}{\overline{\mathcal{N}}_{\text{Fond}}^{\text{rec}}}}{\frac{(\overline{\mathcal{N}}_{\text{Sphère}_i}^{\text{th}} - \overline{\mathcal{N}}_{\text{Fond}}^{\text{th}})}{\overline{\mathcal{N}}_{\text{Fond}}^{\text{th}}}} \quad (4.4)$$

Avec,

- ⇒  $\overline{C}_{\text{Sphère}_i}^{\text{rec}}$  : le **contraste** pour la cavité  $i$  évalué à partir des **images reconstruites**.

→  $\bar{C}_{\text{Sphère}_i}^{\text{th}}$  : le **contraste théorique** pour la cavité  $i$  déterminé à partir de l'acquisition simulée. Le paragraphe suivant présentera l'évaluation des contrastes théoriques pour chacune des cavités sphériques.

L'objectif de cette étude sera de déterminer l'impact des différentes stratégies de modélisation matricielle en présence d'un bruit de fond sur la valeur des **CRC**.

### Estimation des contrastes théoriques

Le contraste théorique pour une cavité sphérique  $i$  est calculé à partir des lieux d'émission des événements simulés ainsi que de l'équation 4.3. Ces positions sont ensuite réarrangées en fonction de l'échantillonnage valant  $0,33 \times 0,33 \times 0,33 \text{ mm}^3$ . Cette méthode permet de déterminer le contraste maximal dans le cas où seules les effets d'échantillonnage de l'image et de bruit statistique lié à la simulation sont présents.

Rayon sphère (mm)	Volume ( $\text{mm}^3$ )	Contraste théorique
0,5	0,52	$4,28 \pm 0,05$
0,75	1,77	$3,45 \pm 0,02$
1,0	4,19	$3,48 \pm 0,03$
1,25	8,18	$3,99 \pm 0,02$
1,5	14,14	$4,03 \pm 0,02$
2,0	33,51	$4,01 \pm 0,01$

TABLE 4.2 – Contrastes théoriques estimés pour chacune des sphères à partir de la carte des positions d'émission issue de la simulation.

Les contrastes théoriques estimés à partir des acquisitions se révèlent être proches des contrastes simulés ( $\sim 4$ ). Cependant, les effets d'échantillonnage de l'image de sortie sont particulièrement visibles sur la structure possédant le rayon le moins élevé (Table 4.2). Dans ce dernier cas, les valeurs de contraste sont globalement surestimées ( $> 4$ ). En effet, la taille réduite de la structure vis-à-vis de la voxelisation entraîne un repliement des valeurs d'activité vers leurs valeurs maximales. De plus, ces valeurs théoriques dépendent grandement de la position du centre de chacune des sphères par rapport à l'échantillonnage.

Cependant, ces effets d'échantillonnages influençant de la même manière les images reconstruites, les différentes valeurs de **CRC** théoriques peuvent être comparées aux valeurs estimées.

### Impact d'une correction des effets physiques

L'évaluation qualitative des images reconstruites par chacune des stratégies de modélisation matricielle permet de soulever plusieurs constatations (Figure 4.26). D'une part dans l'ensemble, les différentes approches permettent une bonne restitution de l'image originelle. Cependant, seule une prise en compte des EP en permet une restauration fidèle (Figure 4.26-A & D). En effet, les approches **sans correction** et **correction d'atténuation** conduisent, de la même manière que dans les différentes études précédentes, à une sous-estimation de l'activité au niveau de la région centrale (Figure 4.26-C & B). Cependant, cette dernière est plus marquée dans le cas d'une approche non correctrice (Figure 4.26-B).

De manière générale, les différentes approches matricielles conduisent à des valeurs de **CRC** contenues dans les fluctuations respectives pour les capillaires possédant un rayon inférieur à  $1,5 \text{ mm}$  (Figure 4.27).

L'incertitude statistique entachant chacune des valeurs de **CRC** est liée aux nombres de voxels contenus dans la **ROI** ayant servi à l'estimation de la moyenne. Cependant, dans le cas des cavités de petites tailles, ce nombre est globalement réduit ne permettant pas de constatation majeure quant à une correction des EP. L'incertitude statistique entachant les données produites est cependant réduite dans le cas des sphères de grandes tailles dont le rayon est supérieur à  $1,5 \text{ mm}$ . Dans ce dernier cas, l'impact d'une correction des EP entraîne une amélioration des valeurs de **CRC** de l'ordre de  $\sim 4\%$  (Figure 4.27).

Une correction d'atténuation permet une restauration cohérente des valeurs de l'ordre de  $\sim 2\%$  vis-à-vis d'une approche classique. Les résultats obtenus avec l'approche développée sont proches à  $\sim 1\%$  près des valeurs obtenues par approche classique (Figure 4.27). Les comportements des valeurs de **CRC** obtenues par ces deux approches en fonction du bruit dans l'image semblent également proches. Cependant, la sophistication plus élevée de la modélisation matricielle développée entraîne une convergence plus lente des valeurs de **CRC** (Figure 4.27).

La modélisation matricielle réalisée par approche classique possédant moins d'éléments non nuls converge le plus rapidement vers une valeur de bruit donné (Figure 4.27). La différence de sophistication entre les deux matrices est liée aux stratégies de génération ayant été considérées. Dans le premier cas,



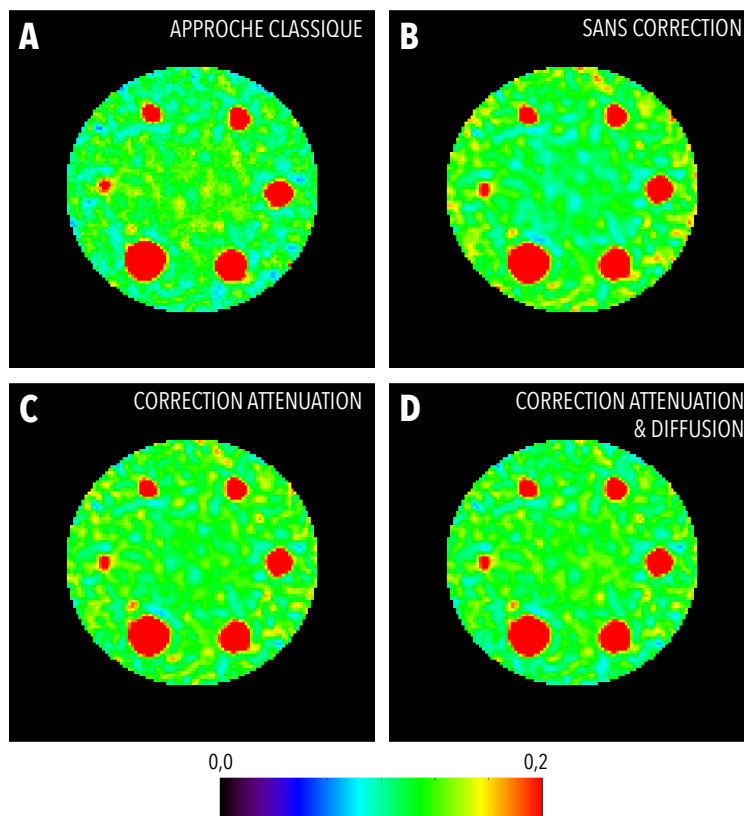


FIGURE 4.26 – Images reconstruites avec 40 itérations du fantôme **Jaszczak** obtenues en considérant une modélisation matricielle par **approche classique** (A), ou par décomposition en prenant (C, D) et ne prenant pas en compte les effets physiques dans celle-ci (B).

un rayon d'acceptance de 1 mm a permis la limitation des événements détectés tandis que dans le deuxième cas, un seuillage en probabilité de détection à  $10^{-4}$  a été réalisé. Une limitation par rayon d'acceptance semble au vu des résultats moins robuste qu'un seuillage en probabilité, et sera dans le futur désormais abandonnée au profit de la seconde approche.

L'impact d'une correction des EP est moins descellable dans le cas présent d'une part de par la taille réduite des différentes sphères entrainant un effet d'échantillonnage important. D'autre part, la considération d'un bruit de fond entraine une difficile restitution des différentes structures. Il est également à mentionner que la zone de sous estimation centrale dans le cas d'une non correction des effets physiques est susceptible de biaiser l'évaluation tant les valeurs de CRC que de bruit.

Cependant, les gains obtenus lors d'une modélisation matricielle des EP se révèle de première importance qualitativement au niveau des images reconstruites.

#### Impact de la statistique d'émission utilisée dans l'évaluation de la partie « diffusée » de l'approche par décomposition

De manière générale, les différentes modélisations matricielles engendrent des valeurs de CRC contenues dans les fluctuations statistiques respectives à  $\sim 1 - 2\%$  près (Figure 4.28).

Une certaine divergence apparait au niveau de la convergence des valeurs pour un bruit dans la région du fond donné. La matrice générée avec  $2 \times 10^5$  photons émis par voxel entraine la convergence la plus rapide (Figure 4.28). En effet, elle possède globalement le moins d'éléments non nuls en comparaison des approches classique et obtenue avec une statistique plus élevée. Cette dernière possède la convergence la moins élevée vers une valeur de bruit donné. Un compromis est ainsi à réaliser entre sophistication (*nombre d'éléments non nuls*) et robustesse statistique.

De manière similaire au cas de l'étude IQP, la modélisation matricielle par décomposition à partir de  $2 \times 10^5$  photons émis par voxel se révèle être le choix le plus efficace.

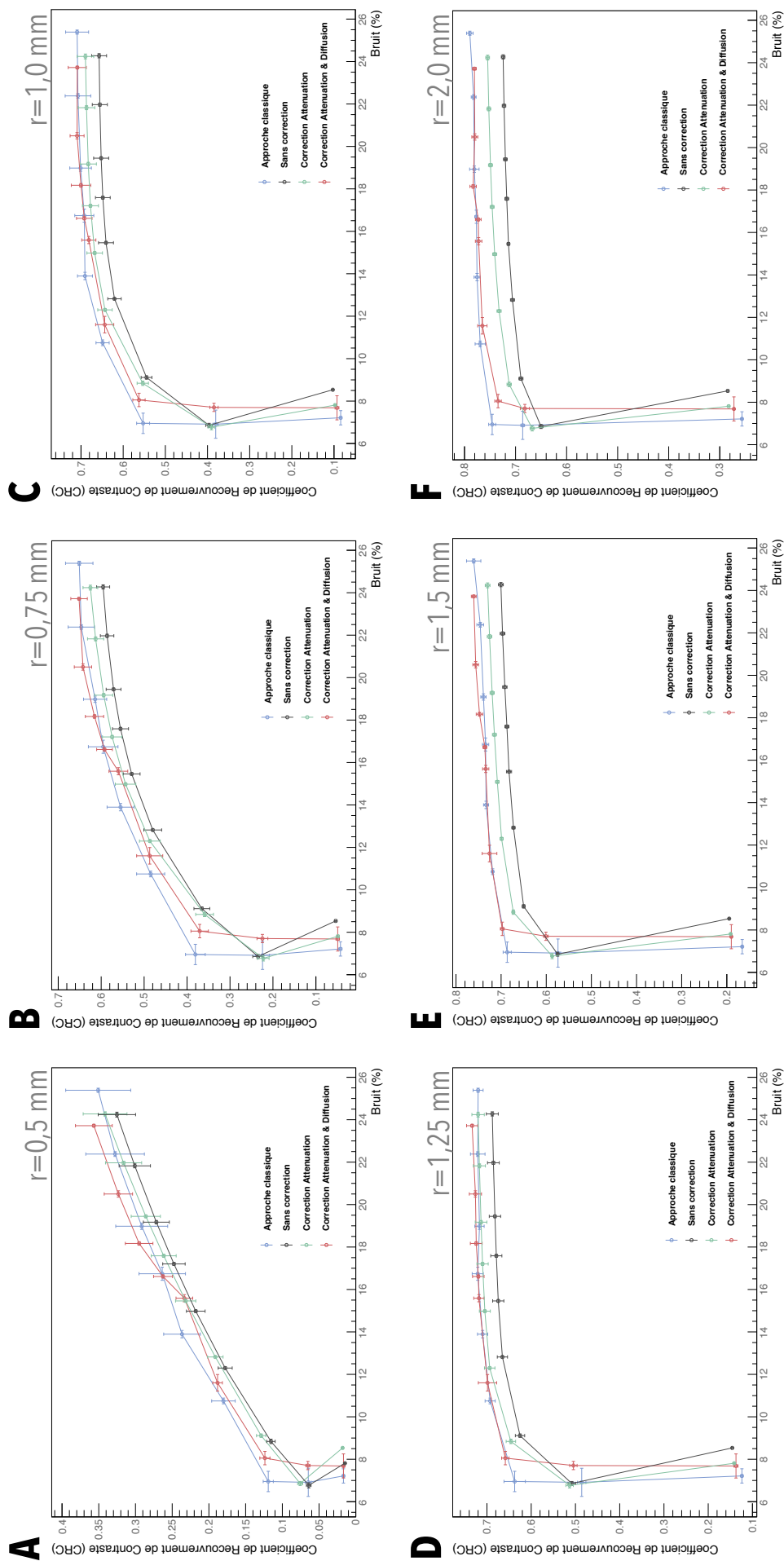


FIGURE 4.27 – Valeurs de Coefficients de Recouvrement de Contraste (CRC) obtenues, par les différentes stratégies matricielles de prise en compte des effets physiques en fonction du bruit présent dans la région du fond et pour les inserts cylindriques de 0,5 (A) ; 0,75 (B) ; 1,0 (C) ; 1,25 (D) ; 1,5 (E) et 2,0 (F) mm de rayon.

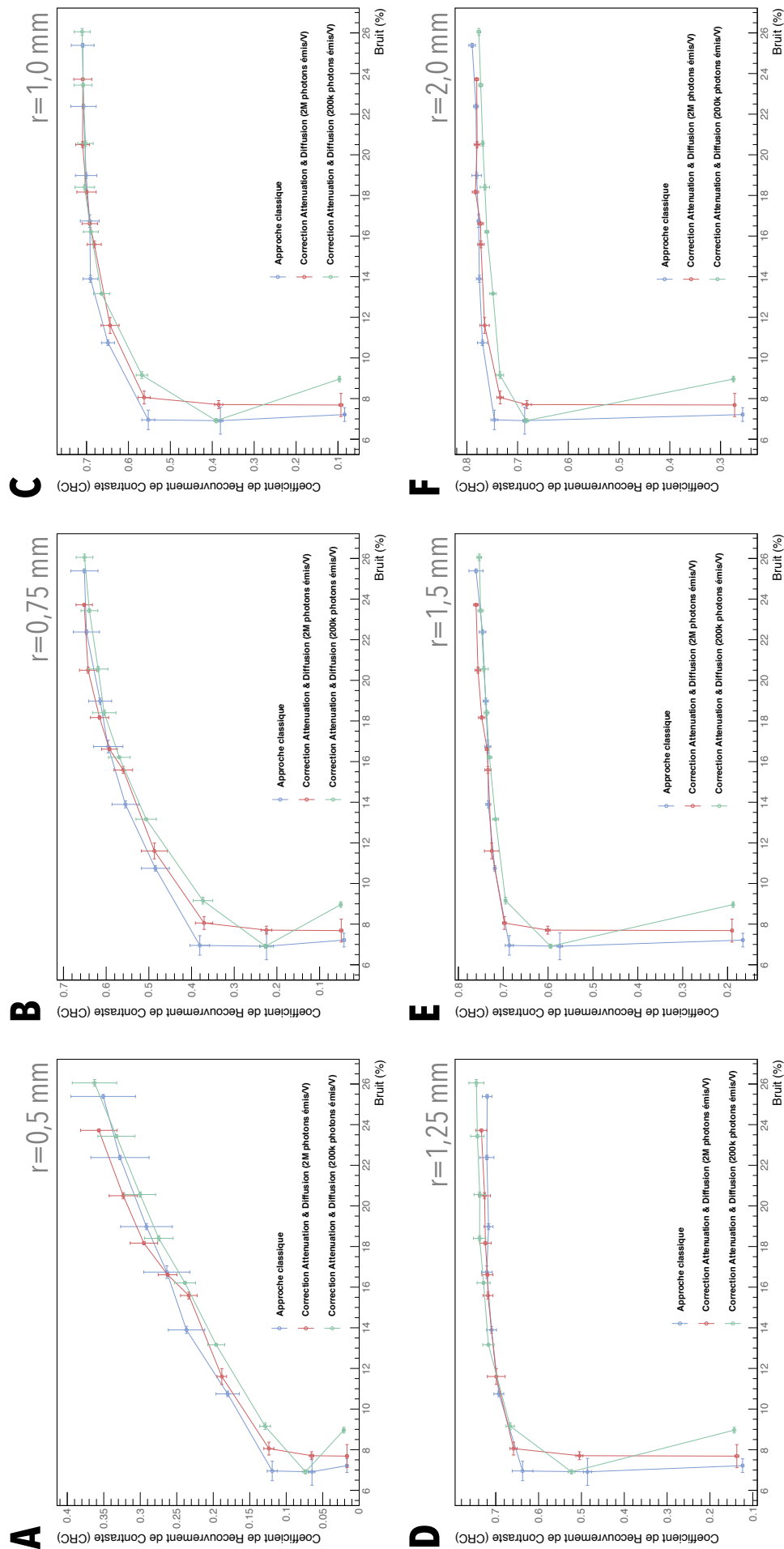


FIGURE 4.28 – Valeurs de Coefficients de Recouvrement de Contraste (CRC) obtenues pour différents nombre de directions d'émission matricielle ( $R^{Sc}$ ) en fonction du bruit présent dans la région du fond et pour les inserts cylindriques de 0,5 (A); 0,75 (B); 1,0 (C); 1,25 (D); 1,5 (E) et 2,0 (F) mm de rayon.

### Impact du nombre de directions d'émission utilisé dans l'évaluation de la partie « diffusée » de l'approche par décomposition

Les mêmes constatations émanent dans le cas des **CRC** que dans le cas de l'étude du  $B$ , du  $R_{sb}$  et des **CR**, le nombre de directions d'émission utilisé dans la modélisation matricielle de  $R^{Sc}$  n'impacte en aucune manière les valeurs de **CRC** obtenues (**Figure 4.29**). L'ensemble des valeurs obtenues est contenu dans les fluctuations statistiques respectives (**Figure 4.29**). Une statistique de 20 directions d'émission par voxel lors de la génération matricielle de  $R^{Sc}$  se révèle ainsi être suffisante à l'échelle des études de performances réalisées.

#### 4.2.3.6 Performances temporelles

SUITE à l'analyse des performances des différentes stratégies de prise en compte matricielle des **EP**, l'évaluation de leurs caractéristiques temporelles se révèle de première importance.

La mise en place de l'**approche classique** a nécessité  $\sim 9$  jours de calcul sur une machine de 30 CPU Intel Xeon de 2,67 GHz de fréquence de calcul. La génération de cette dernière se décompose en plusieurs phases,

- Une phase de **simulation**. Nous avons réalisé à partir de **GEANT4** la simulation de 100 acquisitions, chacune générant  $\sim 10^9$  photons. Le temps de calcul estimé pour une acquisition est de  $1635 \pm 155$  min sur un coeur ( $\sim 27$  h). Le traitement associé modélisant la réponse analytique du détecteur et transformant les données sous forme de **MoLi**, est de  $\sim 2$  h par acquisition. Le temps global de cette première phase, dédiée à la simulation en elle-même, a été de  $\sim 116$  h en considérant une parallélisation efficace sur 30 coeurs (4 lancements de 29 h chacun).
- Une phase de **traitement** des données simulées. Une sous matrice système a été générée par exploitation des symétries en considérant  $\sim 1$  h par fichier **MoLi**, soit 100 h au total (100 fichiers).
- Une phase de **regroupement** des données. Une dernière phase a consisté à fusionner l'ensemble des sous matrices en une seule. Le temps estimé au total est de  $\sim 1$  h sur 30 coeurs.

L'obtention de la matrice système a nécessité l'utilisation à plein temps d'une machine de 30 coeurs pendant 217 h ( $116+100+1$ ) soit  $\sim 9$  jours. Cette dernière possède une taille sur espace disque de 4,5 Go. La création de plusieurs programmes ou scripts a été nécessaire dans une optique de génération séquencée. Le développement entourant cette stratégie de modélisation matricielle se révèle ainsi fastidieux.

L'ensemble de ces considérations a été à l'origine du développement de la stratégie alternative mise en place. La génération de la matrice système par décomposition nécessite au minimum  $\sim 22$  h sur une machine « standard » disposant de 8 coeurs. En effet,  $\sim 20$ h sont dévolues à l'obtention de la matrice primaire ( $R^{Pr}$ ) calculable une fois pour toute. Une prise en compte des facteurs correctifs liés à l'atténuation est réalisée en  $\sim 5$  min.

Statistique d'émission (photons/Voxels)	Nombre de lignes d'émission	Temps de calcul (min)	Taille sur disque dur (Go)
$2 \times 10^5$	20 ( $\mathcal{H} = 1$ )	$\sim 45$	2,5
	2 000 ( $\mathcal{H} = 10$ )	$\sim 50$	2,5
	12 500 ( $\mathcal{H} = 25$ )	$\sim 65$	2,5
$2 \times 10^6$	20	$\sim 480$	7,3
	2 000	$\sim 480$	7,7
	12 500	$\sim 695$	7,7
	200 000 ( $\mathcal{H} = 100$ )	$\sim 828$	7,7

TABLE 4.3 – Caractéristiques des différentes matrices systèmes générées par décomposition. Le temps de calcul est estimé sur une machine possédant 8 coeurs (3,33 GHz). Le symbole  $\mathcal{H}$  fait référence au facteur de subdivision triangulaire (voir section 3.4.4 p.87 du chapitre 3).

Les caractéristiques liées aux différentes stratégies de prise en compte de la partie liée aux « diffusés » dans la matrice système sont disponibles dans la **Table 4.3**. Suite à l'analyse des résultats de l'étude de performances, la matrice  $R^{Sc}$  estimée en  $\sim 50$  min à partir de 20 directions d'émission et  $2 \times 10^6$  photons émis par voxel semble être la plus optimale dans une optique de reconstruction.

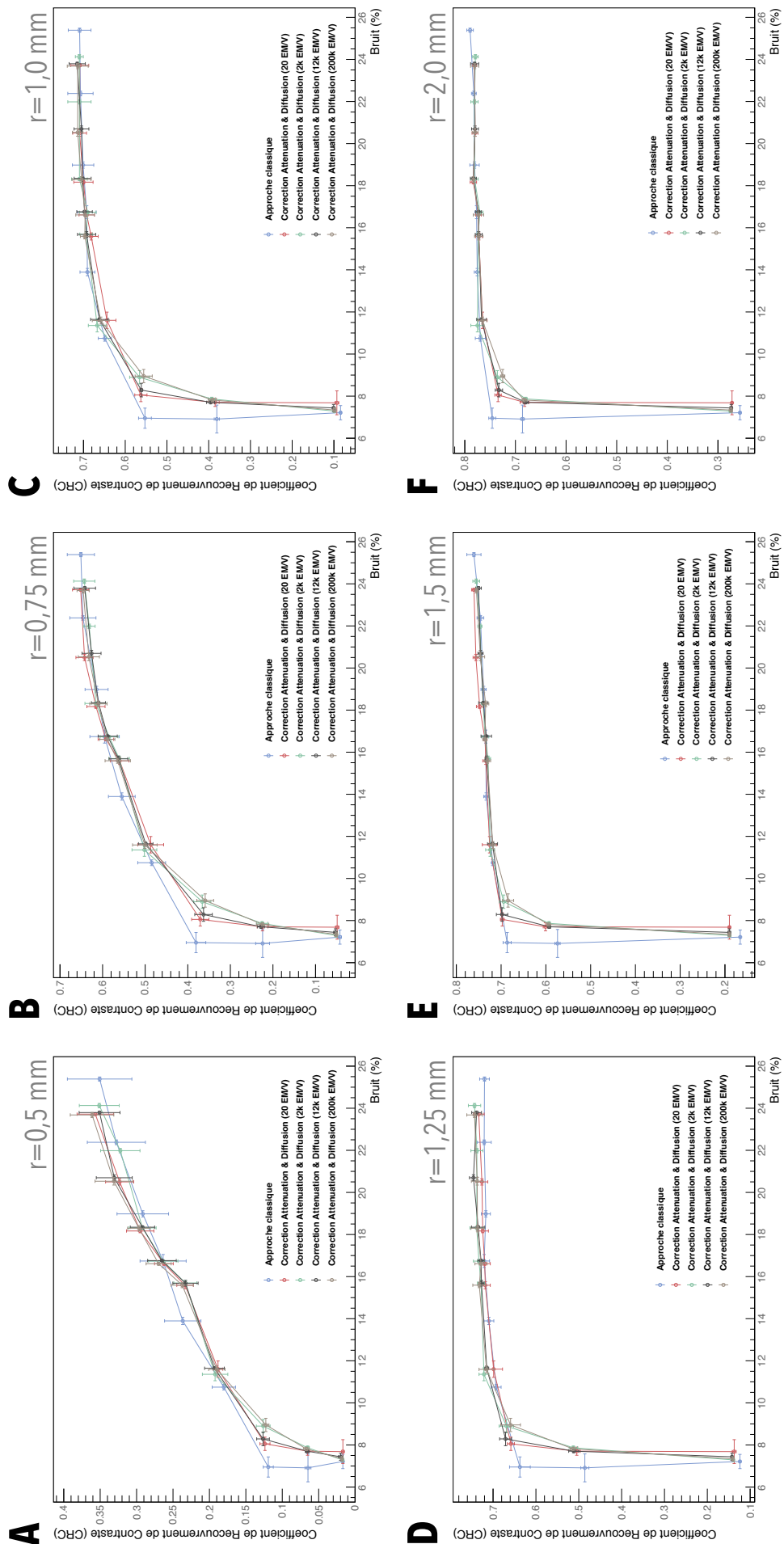


FIGURE 4.29 – Valeurs de Coefficients de Recouvrement de Contraste (CRC) obtenues pour différents nombres de directions d'émission matricielle ( $R^{Sc}$ ) en fonction du nombre d'itérations utilisé pour les inserts cylindriques de 0,5 (A) ; 0,75 (B) ; 1,0 (C) ; 1,25 (D) ; 1,5 (E) et 2,0 (F) mm de rayon.

#### 4.2.4 Bilan

DE multiples constatations émanent des différentes évaluations quantitatives réalisées dans cette première partie. La non prise en compte des effets physiques engendre tout d'abord visuellement de multiples artefacts sur l'image reconstruite. De manière générale, une stratégie matricielle ne modélisant pas les EP, engendre une sous estimation importante des valeurs de CR atteignables, en moyenne sur le nombre d'itérations et sur les capillaires de l'ordre de 10%.

Une prise en compte de l'atténuation permet de recouvrir partiellement l'information quantitative ainsi que l'homogénéité globale, tout en exaltant certains artefacts présents sur l'image reconstruite. Cette stratégie corrective ne permet cependant pas l'amélioration des valeurs de CR pour l'ensemble des capillaires.

La prise en compte des EP lors de la reconstruction par approche classique ou par décomposition permet la meilleure restitution des valeurs de CR. Une amélioration notable est discernable de  $\sim 8 - 10\%$  en moyenne (sur l'ensemble des inserts et des itérations) vis-à-vis du cas où aucune prise en compte des EP n'est réalisée. Également, une meilleure restitution de l'homogénéité visuelle de la distribution d'activité est engendrée.

L'impact d'une correction des EP est moins descellable dans l'étude des coefficients de recouvrement de contraste, d'une part la taille réduite des différentes cavités entraîne un effet d'échantillonnage important et d'autre part, la considération d'un bruit de fond entraîne une difficile restitution des différentes structures. Cependant, les gains obtenus lors d'une modélisation matricielle des EP se révèlent de première importance qualitativement au niveau des images reconstruites et quantitativement dans le cas de structures de grandes tailles (restitution améliorée de l'ordre de 5%) dans le cas de l'étude CRC.

L'évaluation de la matrice primaire (paramètres optimaux) a permis de mettre en place l'approche par décomposition développée dont les performances ont pu être évaluées. Une statistique d'émission de  $2 \times 10^6$  photons émis associée à 20 directions d'émission par voxel lors de la génération de  $R^{Sc}$  entraîne la meilleure restitution des valeurs de métriques. Les écarts de valeurs vis-à-vis de l'approche classique sur l'ensemble des figures de mérite sont les plus réduits ( $\sim 2\%$ ) et sont par ailleurs contenus dans les fluctuations statistiques respectives aux deux approches. Les approximations inhérentes à une modélisation de la diffusion par FSA (1<sup>er</sup> ordre de la diffusion, émission segmentée) semblent avoir un impact réduit à l'échelle des évaluations réalisées.

Cependant, la grande proportion d'éléments non nuls présents dans celle-ci (sophistication), se révèle être un facteur limitant. La sophistication matricielle poussée, engendre une convergence globale plus lente, une augmentation des incertitudes statistiques entachant les métriques et une structure « turbulente » des courbes moyennes en fonction du nombre d'itérations. L'approche de correction de la diffusion réalisée avec  $2 \times 10^5$  photons émis par voxel, représente un compromis efficace entre précision quantitative et incertitude statistique entachant cette information.

Les valeurs de métriques restent relativement proches de l'approche classique (en moyenne à 9% près pour le B et le  $R_{sb}$ , et 2% près dans le cas des CR). Cependant, les performances se révèlent inférieures à une statistique de  $2 \times 10^6$  photons émis par voxel. La matrice générée avec  $2 \times 10^5$  photons émis par voxel entraîne globalement la convergence la plus rapide. En effet, elle possède globalement le moins d'éléments non nuls en comparaison des approches classique et obtenue, avec une statistique plus élevée. Un compromis est ainsi à réaliser entre sophistication (nombre d'éléments non nuls) et robustesse statistique (précision de la modélisation). Ce dernier point a également été mis en avant dans les travaux de M. Moreau (Matthieu, 2014) et D. Benoit (Benoit, 2013), où la sophistication nuit potentiellement à la robustesse matricielle.

L'augmentation du nombre de directions d'émission utilisé dans la modélisation matricielle de  $R^{Sc}$ , n'impacte en aucune manière l'ensemble des valeurs de métriques obtenues. Les valeurs quantitatives estimées, étant contenues dans les fluctuations statistiques respectives, associées aux différentes métriques. Une statistique de 20 directions d'émission par voxel lors de la génération matricielle de  $R^{Sc}$  se révèle ainsi être suffisante à l'échelle des études de performances réalisées.

Dans le but de déterminer l'impact des effets physiques se produisant dans le sujet, tout en permettant l'évaluation des performances de l'approche développée, une modélisation analytique de la réponse du détecteur a dû être réalisée dans les acquisitions simulées dans le but de correspondre aux modélisations matricielles considérées.

Nous verrons dans la partie suivante, l'impact de la modélisation matricielle du système sur les données reconstruites et différentes figures de mérite quantitatives.

## 4.3 Stratégies de modélisation matricielle de la réponse du système

### 4.3.1 Objectifs

SUITE à l'évaluation de notre approche par décomposition, la détermination de l'impact des différentes stratégies de modélisation matricielle de la réponse du détecteur dans le cas de données reflétant précisément l'acquisition typique de notre système sera réalisée.

Les différentes stratégies de prise en compte matricielle de la réponse du détecteur, considérées dans cette section ont été les suivantes :

- une génération de la matrice système incorporant une modélisation par simulation Monte Carlo de la réponse du détecteur, nommée *Simulation* (**chapitre 2 section 2.3** p.52).
- une génération de la matrice système incorporant une modélisation analytique de la réponse du détecteur **Sans** prise en compte de la Pénétration dans le Cristal (SC), nommée *Analytique SANS prise en compte* (**chapitre 2 section 2.4** p.61).
- une génération de la matrice système incorporant une modélisation analytique de la réponse du détecteur **Avec** prise en compte de la Pénétration dans le Cristal (AC), nommée *Analytique AVEC prise en compte* (**chapitre 2 section 2.4** p.61).

Différentes études de protocoles préclinique ont permis d'évaluer qualitativement et quantitativement l'impact des différentes stratégies de prise en compte de la réponse du détecteur lors de la reconstruction itérative. Chacune des acquisitions a été réalisée en considérant une modélisation de la réponse du détecteur par simulation Monte Carlo. Cette dernière ayant été confrontée à des données expérimentales, permet une modélisation précise de la réponse « réelle » du système. Dans le but de conserver le côté réaliste de l'acquisition, nous avons considéré un fantôme uniformément constitué d'eau.

Aucunes stratégies de modélisation matricielle des EP n'ont été entrevues dans cette section. Les matrices systèmes considérées ne reflèteront ainsi pas « parfaitement » les acquisitions simulées. Dans la pratique une modélisation matricielle « standard », généralement présente dans la majorité des laboratoires, nécessite d'être indépendante de l'objet à imager. L'impact de ces derniers ont été mis en avant dans la première partie de ce chapitre. Les matrices incorporant uniquement une modélisation différente du détecteur, les valeurs de métriques estimées à partir des images reconstruites pourront ainsi être comparées.

Différentes stratégies de correction des EP comme nous l'avons vu dans la partie précédente peuvent par la suite être réalisées. L'incorporation d'une prise en compte matricielle des EP est susceptible de dégrader qualitativement (*artefacts induits ou exaltés*) les images reconstruites, si la réponse du détecteur entre acquisition et modèle matriciel n'est pas équivalente. Les modélisations matricielles de la réponse du détecteur nécessitent d'être évaluées avant toute inclusion préalable des EP. De plus, elles permettent d'envisager un processus de reconstruction robuste à ce stade mais néanmoins non quantitatif.

### 4.3.2 Mise en place des approches

LA modélisation de la matrice système par **simulation** a été réalisée à partir de GATE par utilisation du modèle simulé mis en place et caractérisé dans le **chapitre 2**. La génération matricielle a entraîné le recours à la grille de calcul disponible dans notre institut.

Dans le but de déterminer la statistique d'émission adéquate, une réplique d'un objet cylindrique rempli d'une distribution d'activité uniforme de  $5,55 \text{ MBq/ml}$  de  $^{99m}\text{Tc}$  a été simulée. Ce dernier de  $15 \text{ mm}$  de rayon et de  $8 \text{ mm}$  de hauteur a été centré dans le **champ de vue**. Nous avons réalisé 128 projections sur  $360^\circ$  avec un temps de pose de  $30\text{s/projection}$ , entraînant une génération dans l'ensemble du volume de  $9,42 \times 10^8$  photons. Le  $R_{sb}$  a été estimé, à partir d'une ROI de forme cylindrique de  $15 \text{ mm}$  de rayon et de  $4 \text{ mm}$  de profondeur, de la même manière que dans le cas de la **section 4.2.2.2** p.115 à partir de l'**équation 4.2**. La matrice système disposant de la plus grande robustesse statistique ( $1,58 \times 10^7 \text{ photons émis par voxel}$ ) entraîne les meilleurs restitutions de valeurs de  $R_{sb}$ . Une amélioration notable des métriques de l'ordre de  $32 \%$  en moyenne sur le nombre d'itérations vis-à-vis de la statistique la moins élevée est observable. Une convergence des valeurs de  $R_{sb}$  obtenues par chacune des modélisations vers celles atteintes par la modélisation la plus robuste est de plus discernable. Ce dernier point, confirme le choix d'une statistique de  $1,58 \times 10^7$  photons émis par voxel dans l'optique d'une génération entachée d'un minimum de bruit.

L'augmentation du bruit en fonction du nombre d'itérations est principalement liée au  $\sigma_{ROI}$  (*dispersion de l'ordre de 50-60%*), les valeurs de  $\bar{m}_{ROI}$  étant constantes à  $\sim 5 - 7\%$  près pour l'ensemble des modélisa-

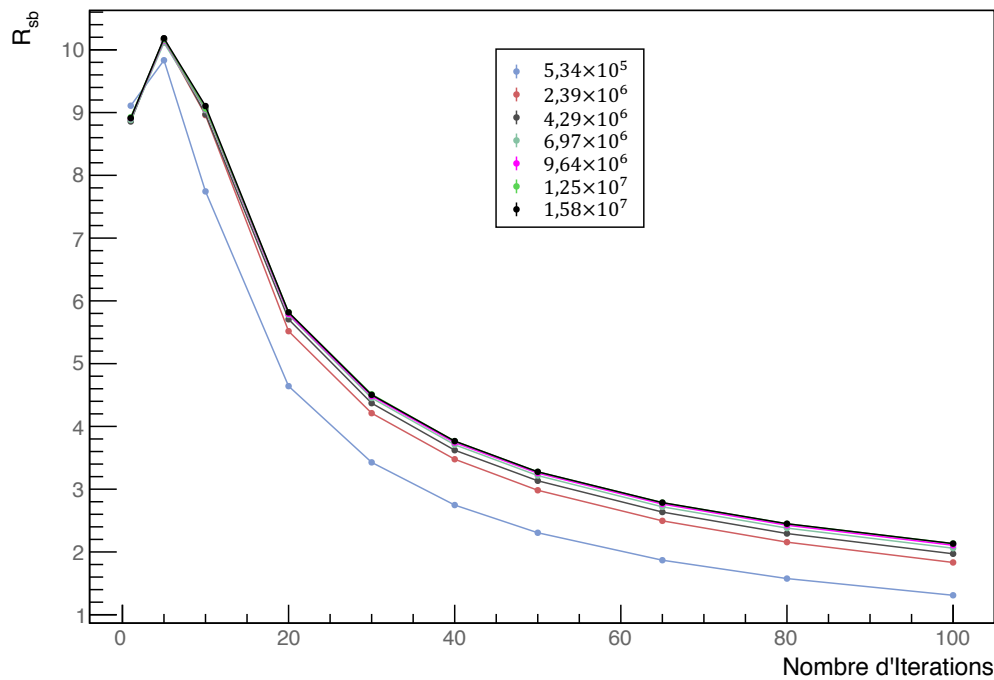


FIGURE 4.30 – Valeurs de  $R_{sb}$  estimées à partir des images reconstruites pour différentes statistiques matricielles (nombre de photons émis par voxel) dans le cas de l'approche par simulation.

tions matricielles (Figure 4.31). Nous constatons également de manière similaire à la section précédente une augmentation de la dispersion des valeurs de  $\bar{m}_{ROI}$  suivant la sophistication matricielle (Figure 4.31).

Cependant, la dispersion des valeurs de  $\bar{m}_{ROI}$  sur le nombre d'itérations est de manière globale plus importante ( $\sim 6\%$ ) que dans la section précédente ( $\sim 2\%$ ). Ce dernier point est lié à la modélisation par simulation de la réponse du détecteur tant dans les acquisitions que dans les matrices, engendrant une recrudescence du bruit dans les images reconstruites. D'autre part, la sophistication matricielle est également plus importante ( $\sim 10^9$  contre  $\sim 10^8$  éléments non nuls précédemment) dégradant la robustesse statistique globale. Nous pouvons également mentionner qu'aucunes stratégies susceptibles d'améliorer cette robustesse n'ont été réalisées tels que de DF, de filtrages en probabilité ou en rayon d'acceptance.

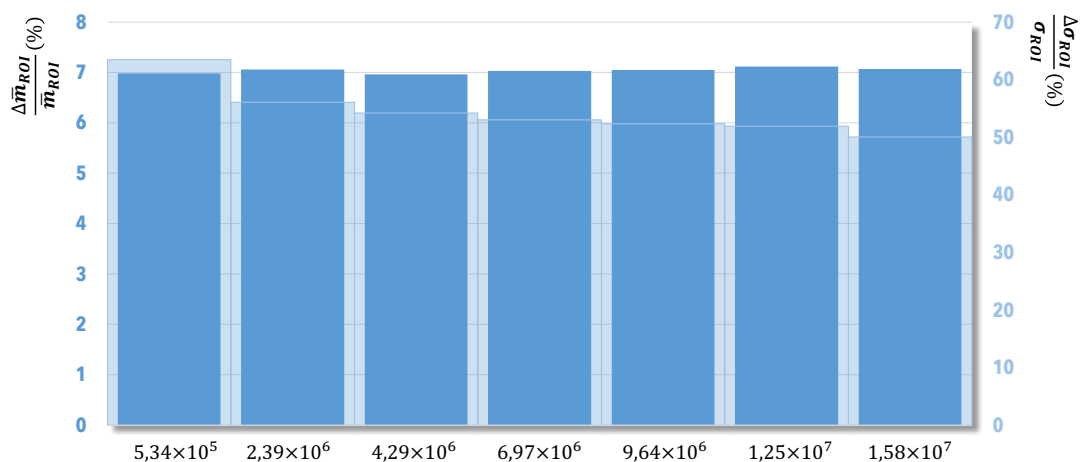


FIGURE 4.31 – Dispersion (%) autour de la valeur moyenne de  $\sigma_{ROI}$  et de  $\bar{m}_{ROI}$  sur le nombre d'itérations, estimée à partir des images reconstruites pour différentes statistiques matricielles (nombre de photons émis par voxel) dans le cas de l'approche par simulation.

Le temps de calcul (simulation + traitement inclus) estimé pour une simulation de cette ampleur ( $1,58 \times 10^7$ ) est de 2086 h ( $\sim 12$  semaines) sur une machine disposant de 8 coeurs. L'utilisation d'une grille de calcul nous a permis de réduire ce temps jusqu'à atteindre  $\sim 1 - 2$  semaines, suivant la priorité des demandes soumises à l'infrastructure. La matrice obtenue reflétant une importante sophistication ( $\sim 10^9$  éléments non nuls), dispose d'une taille sur espace disque de  $\sim 13$  Go.



Une génération matricielle analytique **SC** est réalisée en  $\sim 17$  h (*parallélisée sur 8 CPU*) de par l'utilisation de stratégie accélératrice telle que la **DF** couplée à une parallélisation efficace. Une modélisation en  $\sim 2$ h peut également être entrevue en envisageant la réduction de la statistique d'émission à  $2 \times 10^3$  photons émis par voxel. Nous avons montré dans la **section 4.2.2.2** (p.115) que tant qualitativement que quantitativement l'impact sur le  $R_{sb}$  et le  $B$  était limité ( $\sim 2\%$ ). Les matrices obtenues avec  $2 \times 10^3$  et  $2 \times 10^4$  photons émis par voxel possèdent une taille sur espace disque de  $\sim 1,7$  et  $\sim 1,8$  Go respectivement.

L'ajout d'une prise en compte analytique de la pénétration dans le cristal, engendre une augmentation importante du temps de calcul d'un facteur  $\sim 3$ . Ce dernier est ainsi de  $\sim 5$  h et  $\sim 47$  h (2 j) sur 8 coeurs pour respectivement une statistique d'émission de  $2 \times 10^3$  et  $2 \times 10^4$  photons générés par voxel. Les matrices obtenues avec  $2 \times 10^3$  et  $2 \times 10^4$  photons émis par voxel entraînent une taille sur espace disque de  $\sim 2,0$  et  $\sim 2,1$  Go respectivement.

La génération matricielle **SC** ou **AC** se révèle ainsi notablement plus performante tant en termes de temps de calcul que de simplicité de génération (*logiciel dédié*). L'obtention de la matrice système par approche standard (*simulation*) nécessite d'une part une infrastructure lourde (*Grille de calcul*) et d'autre part des compétences techniques particulières à sa réalisation. Les matrices analytiques **SC** ou **AC** permettent également une prise en compte facilitée et accélérée des **EP** en moins de *une* et *trois* heures respectivement.

### 4.3.3 Evaluations

Suite à la mise en place des différentes matrices mimant la réponse du détecteur, cette partie fera l'objet de l'évaluation de leurs performances. Dans cette optique, l'impact des différentes stratégies de génération matricielle entrevues sur des métriques quantitatives, telles que le bruit, le rapport signal sur bruit, la résolution spatiale et les coefficients de recouvrement sera déterminé.

#### 4.3.3.1 Etude sur région uniforme

**A**FIN d'évaluer le bruit ( $B$ ) et le rapport signal sur bruit ( $R_{sb}$ ) dans les images reconstruites en fonction de la matrice système employée, un objet cylindrique (*rayon=15 mm, hauteur= 8 mm*) uniformément constitué d'eau a été considéré. Une acquisition a consisté à simuler une activité de  $5,55$  MBq/ml de  $^{99m}\text{Tc}$  dans le volume. Nous avons réalisé 128 projections sur  $360^\circ$  avec un temps de pose de 30s/projections, entraînant une génération dans l'ensemble du volume de  $9,42 \times 10^8$  photons.

Les deux métriques ont été estimées à partir d'une **ROI** de forme cylindrique de 15 mm de rayon et de 4 mm de profondeur. La moyenne et l'écart type de la **ROI** ainsi formée ont été évalués de la même manière que dans le cas de la **section 4.2.2.2** (p.115) à partir des **équations 4.1** et **4.2** respectivement.

Qualitativement, à partir des images reconstruites plusieurs artefacts (*surestimation au niveau du bord et du centre de l'image reconstruite*) sont visibles dans le cas d'une modélisation matricielle analytique **SC** (**Figure 4.32**). Ces derniers sont dûs à l'inexactitude de la modélisation analytique de la réponse du détecteur vis-à-vis de l'acquisition simulée. L'ajout d'une prise en compte de la pénétration dans le cristal permet une meilleure restitution de l'homogénéité globale de l'image reconstruite (**Figure 4.32**). Les artefacts sont moins prédominants (*plus diffus/étalés*) toutefois ils restent visibles (**Figure 4.32**). La structure originelle de l'objet n'est globalement restituée que lors d'une modélisation matricielle par simulation.

De manière générale, l'uniformité restituée est globalement meilleure par utilisation de la modélisation matricielle par simulation. La dispersion ( $0,09 \times 10^{-2}$ ) autour de la valeur moyenne ( $1,17 \times 10^{-2}$ ) sur le profil considéré est de  $\sim 7,7\%$  (**Figure 4.33**).

Dans le cas d'une modélisation analytique **SC**, les valeurs de dispersion obtenues, se retrouvent dégradées d'un *facteur 2* atteignant  $\sim 15,8\%$  ( $1,19 \pm 0,19 \times 10^{-2}$ ). La prise en compte analytique de la pénétration dans le cristal, permet une meilleure restitution de l'uniformité ( $\sim 10,7\%$ ). La dispersion autour de la valeur moyenne ( $1,19 \times 10^{-2}$ ) n'étant plus que de  $0,13 \times 10^{-2}$ . Les profils obtenus par les différentes modélisations analytiques sont en moyenne proches à  $\sim 12,2\%$  (**SC**) et  $\sim 8\%$  (**AC**) respectivement du profil *référence* produit par simulation. Cependant, une stratégie **AC** permet une amélioration de la restauration tant de la structure que de l'uniformité générale du profil de l'ordre de  $\sim 4\%$  en moyenne. Il est également à mentionner que la non prise en compte des **EP** entraîne une sous estimation d'activité au centre de l'image. Les valeurs d'uniformité obtenues, sont ainsi dégradées de la même manière pour chacune des modélisations matricielles.

Les valeurs de bruit restituées sont globalement supérieures d'un *facteur 2* aux valeurs obtenues dans la section précédente. En effet, dans ce dernier cas, les valeurs de  $B$  et de  $R_{sb}$  étaient de l'ordre de 10-15% et 6 respectivement (*40 itérations*), tandis que les valeurs obtenues ici sont de l'ordre de 20-25% et 3 respecti-

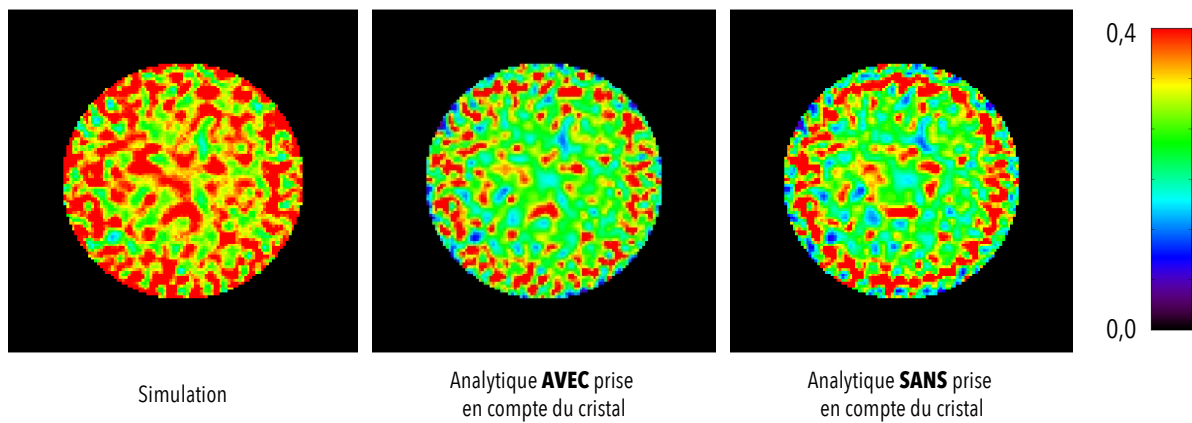


FIGURE 4.32 – Images reconstruites à partir de 40 itérations pour chacune des stratégies de modélisation de la réponse du détecteur.

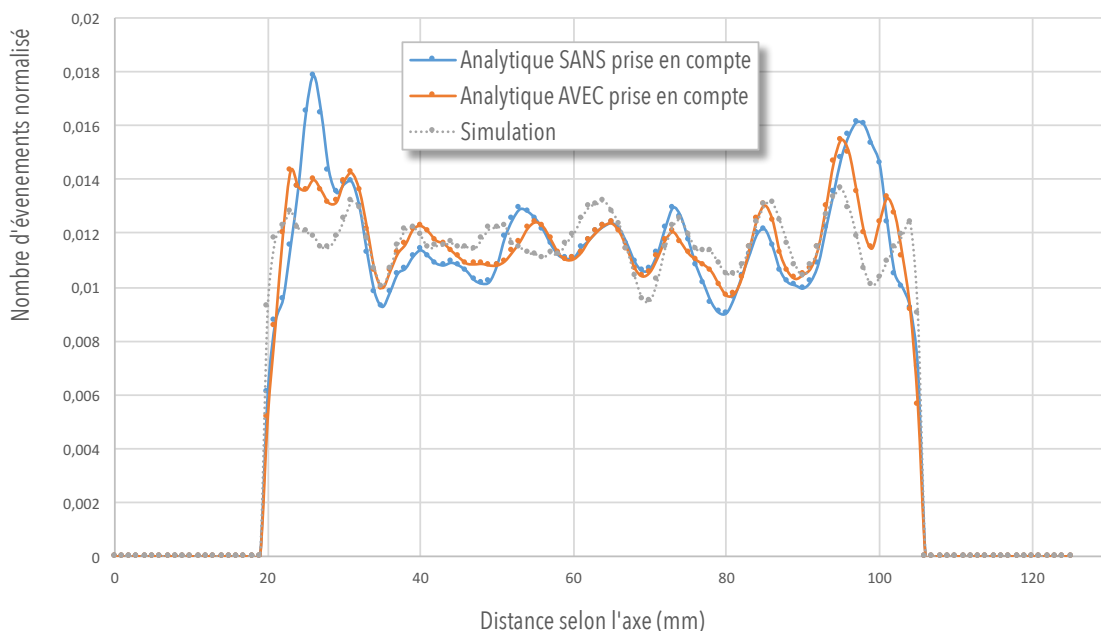
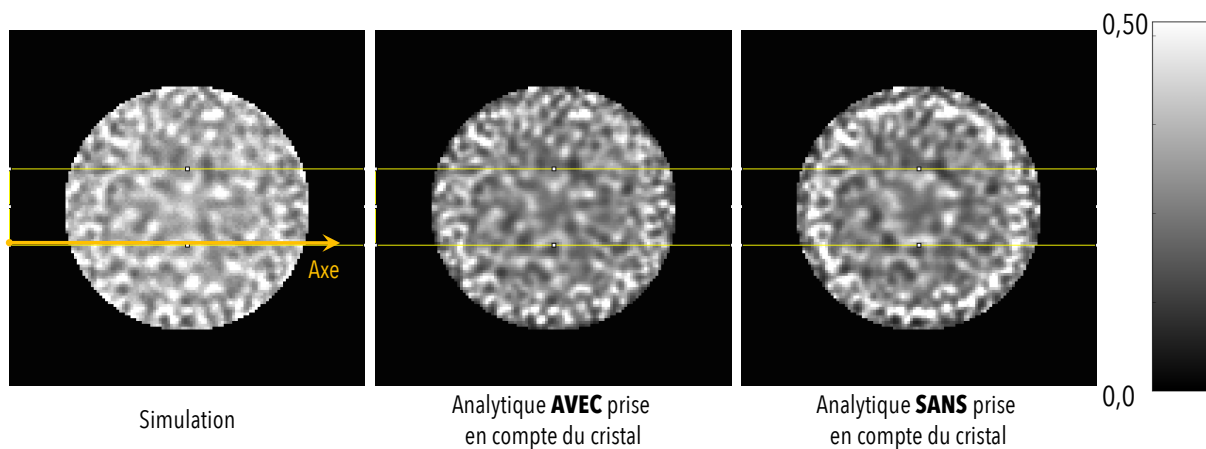


FIGURE 4.33 – Profils normalisés de la région uniforme homogène obtenus pour différentes stratégies de prise en compte de la réponse du détecteur dans la matrice système (50 itérations).

vement (40 itérations) (Figure 4.35). La détérioration des métriques en fonction du nombre d'itérations est principalement liée au  $\sigma_{ROI}$  (dispersion de l'ordre de 50%), les valeurs de  $\bar{m}_{ROI}$  étant constantes à  $\sim 5\%$  près pour l'ensemble des modélisations matricielles (Figure 4.34). Nous constatons également de manière similaire à la section précédente une augmentation de la dispersion des valeurs de  $\bar{m}_{ROI}$  suivant la sophistication

matricielle (Figure 4.34).

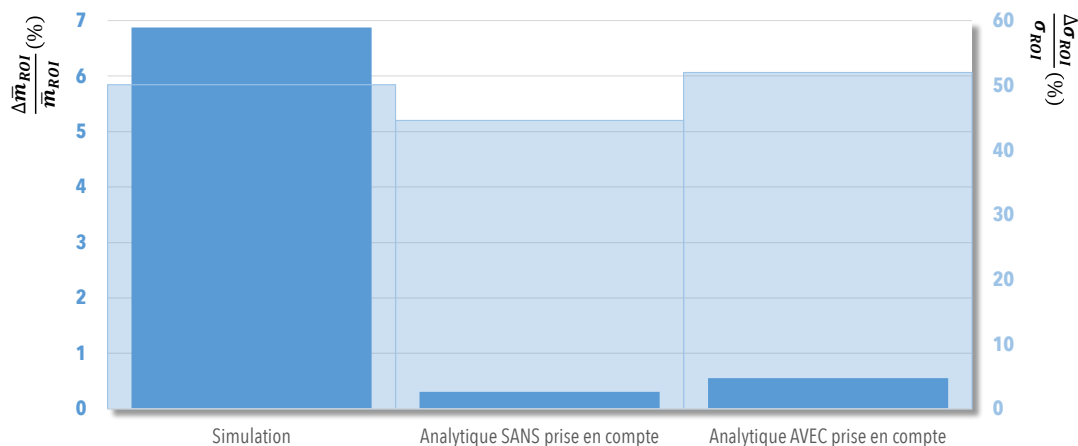


FIGURE 4.34 – Dispersion (%) autour de la valeur moyenne de  $\sigma_{ROI}$  et de  $\bar{m}_{ROI}$  sur le nombre d'itérations, estimée à partir des images reconstruites pour différentes stratégies de modélisation matricielle de la réponse du système.

La modélisation par simulation de la réponse du détecteur lors de l'acquisition entraîne un bruit statistique plus élevé qu'une modélisation analytique où le bruit statistique est absent. Les statistiques d'émission sont dans les deux cas comparables ( $\sim 10^9$  photons émis dans le volume). La nature du bruit statistique présent dans la matrice système est ainsi différente dans le cas d'une modélisation par simulation. Il est également à mentionner que la sophistication poussée ( $\sim 13$  Go) de cette dernière entraîne les mêmes constatations que celles réalisées dans la partie précédente (section 4.2.4 p.145). La convergence globale des valeurs de  $R_{sb}$  se révèle ainsi plus rapide dans le cas d'une modélisation analytique du détecteur tant AC que SC (matrices les moins sophistiquées) (Figure 4.35).

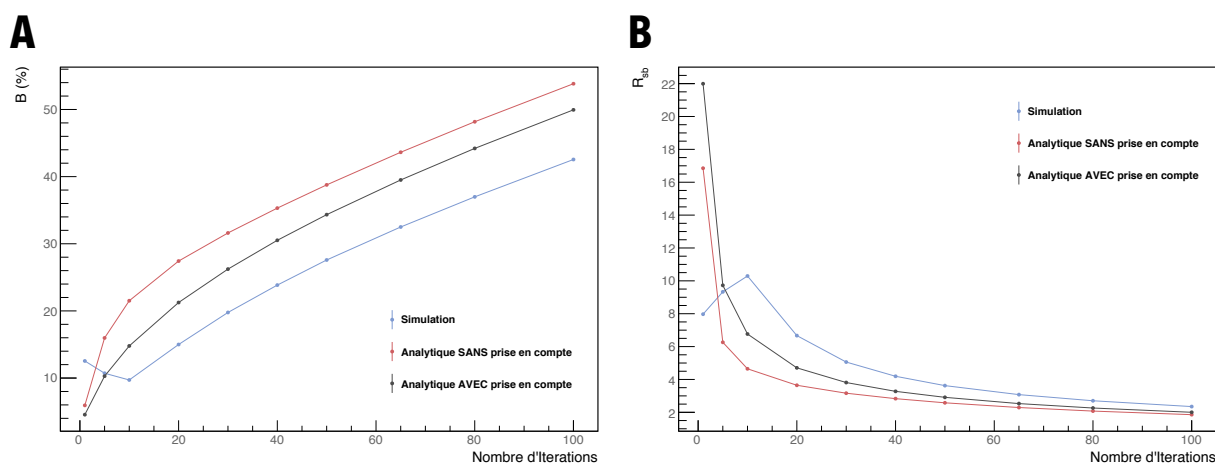


FIGURE 4.35 – Valeurs de bruit (%) (A) et de  $R_{sb}$  (B) estimées à partir des images reconstruites dans le cas de différentes modélisations matricielles incorporant la réponse du détecteur.

Les artefacts présents sur l'image reconstruite biaisent également les valeurs de métriques estimées, où les images peuvent paraître plus bruitées qu'elles ne le sont en réalité. Les écarts sont en moyenne de  $\sim 29\%$  et  $19\%$  en termes de métriques ( $B(\%)$  et  $R_{sb}$ ) respectivement pour une modélisation analytique SC et SC vis-à-vis d'une modélisation par simulation (Figure 4.35).

Les origines des artefacts présents sont dues à de légères variations au niveau de la réponse du détecteur entre modélisation par **simulation** et **analytique**. Dans le but de quantifier la différence de réponse entre les différentes modélisations de la réponse du système, nous avons déterminé les profils de projections d'un objet cylindrique homogène ( $r=15$  mm &  $h=8$  mm) à partir des matrices générées (Figure 4.36).

De légères divergences (en moyenne  $\sim 5\%$ ) sont discernables dans le cas d'une modélisation analytique SC vis-à-vis du modèle référence par simulation (Figure 4.36). Les écarts ( $2\%$  en moyenne) sont nettement moins marqués dans le cas d'une stratégie matricielle AC. L'amélioration notable de la restitution de la structure du profil est de  $\sim 3\%$  par rapport à une modélisation SC. Les zones de grandes variations observables sont

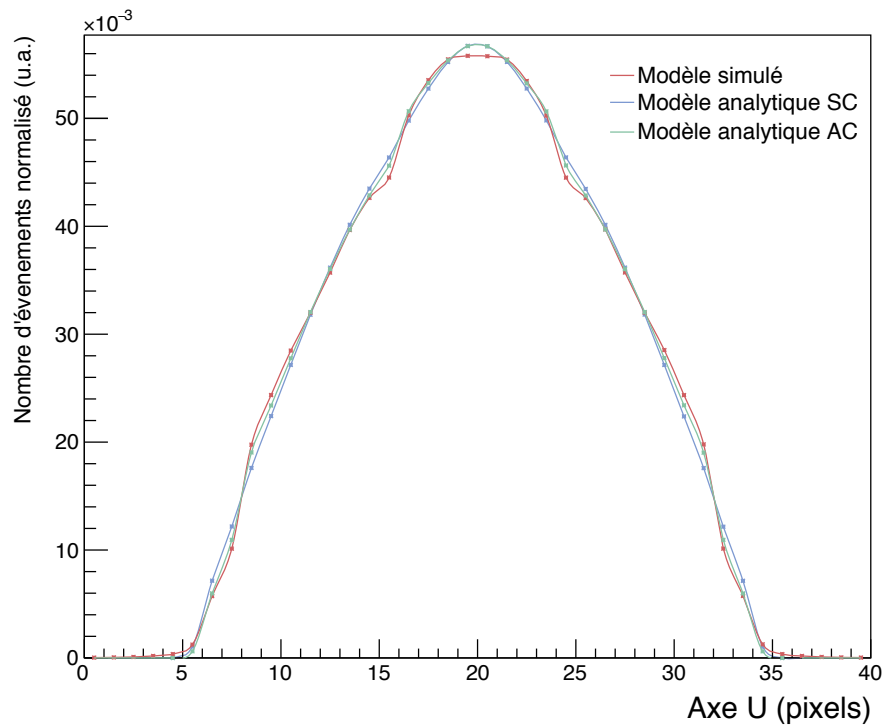


FIGURE 4.36 – Profils de projection obtenus dans le cas d’un objet cylindrique homogène ( $r=15\text{ mm}$  &  $h=8\text{ mm}$ ) par les différentes modélisations matricielles.

majoritairement liées aux transitions entre les modules constituant le système (voir la **Figure 2.1** p.53 du **chapitre 1**). Les valeurs de  $R^2 \sim 99\%$  calculées dans le **chapitre 2**, ont permis de démontrer la similitude générale existante entre les modélisations analytiques et simulée de la réponse du système. Cependant, les légers défauts de structure existants étaient difficilement discernable de par les fluctuations statistiques entachant les acquisitions réalisées.

#### 4.3.3.2 Evaluation de la résolution spatiale

DE manière similaire à la **section 4.2.2.3** p.120, le fantôme de type  $\mu$ **Derenzo** a été utilisé dans le but d’évaluer, à partir des images reconstruites, la résolution spatiale  $R_S$  atteinte par les modélisations matricielles mises en place.

Le milieu matériel a été considéré comme un objet cylindrique ( $\text{rayon} = 15\text{ mm}$ ,  $\text{hauteur} = 8\text{ mm}$ ) uniformément constitué d’eau. Pour rappel, le fantôme  $\mu$ **Derenzo** utilisé dans le cadre de ce travail de thèse, est constitué de plusieurs inserts de 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9 et 1,0 mm de diamètre (**Figure 4.9**). Nous avons simulé une activité de  $7,54\text{ MBq/ml}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ ) dans chacun des capillaires, de plus aucun bruit de fond n’a été considéré. Une acquisition a consisté en 128 projections sur  $360^\circ$  avec un temps de pose de 120 secondes (2 min) par projection, ainsi  $10^8$  photons ont été générés dans l’ensemble du volume.

Les reconstructions ont été réalisées pour 100 itérations dans le but d’atteindre la convergence des structures de l’objet. Le bruit étant double vis-à-vis de la section précédente où 200 itérations avaient été utilisées, les images pourront ainsi être comparées sachant que les niveaux de bruit sont comparables (**Figures 4.10** (p.122) & 4.37).

L’analyse des images reconstruites permet d’entrevoir les considérations suivantes (**Figure 4.37**),

- Les inserts de 1,0 et de 0,9 mm de diamètres sont clairement visibles dans le cas de la modélisation matricielle par simulation. Les inserts dont le diamètre est inférieur à 0,8 mm ne sont pas résolubles. La difficile restitution de l’image originelle pour les inserts de 0,8 mm de diamètre, suggère que la  $R_S$  atteinte par la modélisation matricielle par simulation est de cet ordre.
- Les inserts de 1,0 mm de diamètre sont clairement visibles dans le cas de la modélisation matricielle analytique SC. Les inserts dont le diamètre est inférieur à 1,0 mm ne sont pas visuellement discernables. La  $R_S$  atteinte est l’ordre de 1,0 mm. Cependant, de nombreux artefacts sont visibles sur l’image reconstruite. Notamment, les six zones constituant le fantôme semblent rattachées entre elles.

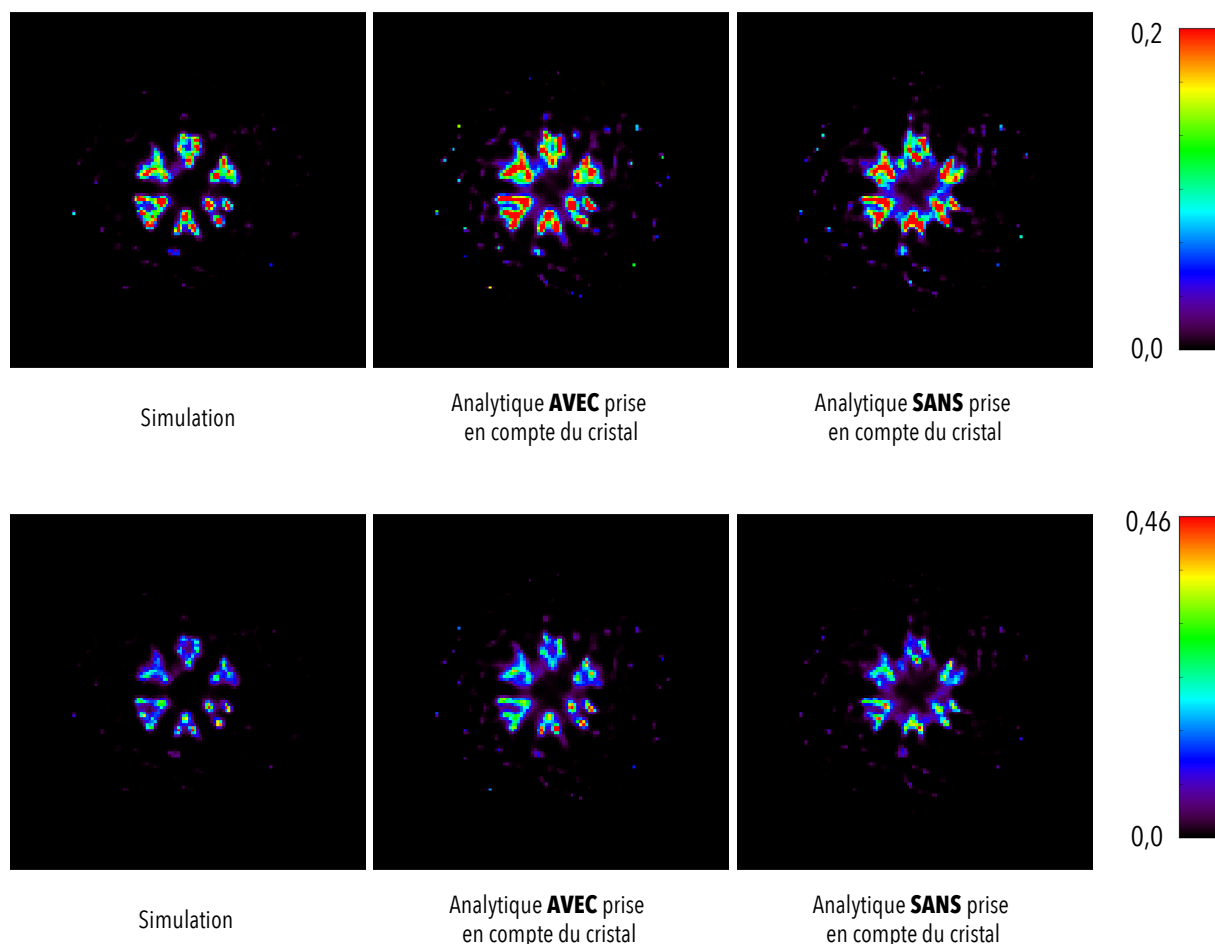


FIGURE 4.37 – Images reconstruites du fantôme  $\mu$ Derenzo pour les différentes stratégies de prise en compte de la réponse du détecteur dans la matrice système (100 itérations & Seuil à 46% et 20% du maximum).

Ce dernier point est lié à la modélisation en elle-même, en effet la même probabilité est associée à un photon interagissant sur les bords du module que celui touchant le centre. Cependant, la distance de cristal servant à la détection est beaucoup plus faible dans le premier cas que dans le dernier. Ainsi, les jonctions entre chacun des modules de détection ne sont pas correctement modélisées. Une prise en compte de la pénétration dans le cristal permet une modélisation plus juste de ces jonctions et ainsi comme nous le verrons, permet une meilleure restitution de l'image originelle.

- Une modélisation matricielle AC permet grandement l'estompement des structures entre les différentes zones du fantôme. Egalement, la qualité globale de l'image reconstruite est meilleure (*le recouvrement des différentes zones est meilleure*). Cependant, de nombreux artefacts en dehors des zones d'activité sont présents, du moins plus présents que dans le cas d'une modélisation matricielle par simulation. L'image produite se rapproche toutefois de l'image reconstruite par la modélisation référence. Les inserts de 1,0 mm de diamètre sont clairement visibles. La difficile restitution de l'image originelle pour les inserts de 0,9 mm de diamètre, suggère que la  $R_S$  atteinte par la modélisation matricielle analytique AC est de l'ordre de 0,9 mm.

En conclusion, les valeurs de  $R_S$  tomographiques atteintes par les modélisations matricielles du système par simulation peuvent être situées au alentour de  $\sim 0,85$  mm. Cette valeur est légèrement supérieure au cas de la section 4.37 p.152 ([0,75-0,85] mm). En effet, la modélisation de la réponse du détecteur par simulation entraîne une plus grande présence de bruit statistique tant dans les données que dans la modélisation matricielle. Les valeurs de métriques se retrouvent ainsi légèrement dégradées. Les effets physiques non pris en compte dans ce cas contribuent également à cette dégradation.

Une modélisation matricielle analytique entraîne une dégradation de la  $R_S$ . Les valeurs estimées sont ainsi de  $\sim 0,9$  mm et de  $\sim 1$  mm en considérant respectivement une modélisation matricielle AC et SC. Cependant, l'image reconstruite est globalement de meilleure facture dans le premier cas.

## 4.3.3.3 Evaluation des coefficients de recouvrement

DE manière similaire, au cas de l'étude de l'impact des effets physiques (section 4.2.3.4 p.130), un fantôme de quantification préclinique modifié IQP a été modélisé afin d'évaluer la qualité des images reconstruites. Le milieu matériel, décomposé en deux régions (**uniforme & capillaire**), a été considéré comme un objet cylindrique (*rayon = 15 mm, hauteur = 16 mm* au total) uniformément constitué d'eau (Figure 4.19). Deux acquisitions centrées sur chacune des deux régions ont été réalisées.

Nous avons simulé une activité de  $5,55 \text{ MBq/ml}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ ) dans chacun des inserts (**région uniforme & capillaire**), de plus aucun bruit de fond n'a été considéré. Une acquisition a consisté en 128 projections sur  $360^\circ$  avec un temps de pose de 30 s par projection, ainsi  $10^9$  ( $5,8 \times 10^7$  &  $9,42 \times 10^8$  pour les régions **insert & uniforme** respectivement) photons ont été générés dans l'ensemble du volume. Les CR ont été estimés à partir de l'équation 4.3 (p.131) dans le but de déterminer l'impact des différentes modélisations matricielles mises en place.

Plusieurs constatations émanent de l'analyse des images produites (Figure 4.38). La qualité globale de l'image reconstruite à partir de la modélisation matricielle par simulation est de bonne facture. Comme nous l'avons démontré dans la section 4.2.3.4 p.130, une prise en compte robuste des effets physiques se produisant dans l'objet permettrait une meilleure restitution de la structure des capillaires ainsi que l'élimination des artefacts en dehors des lieux d'émission. Cependant, ce type de correction dont l'apport a été clairement déterminé dans la section précédente n'a pas été envisagé dans ce cas précis.

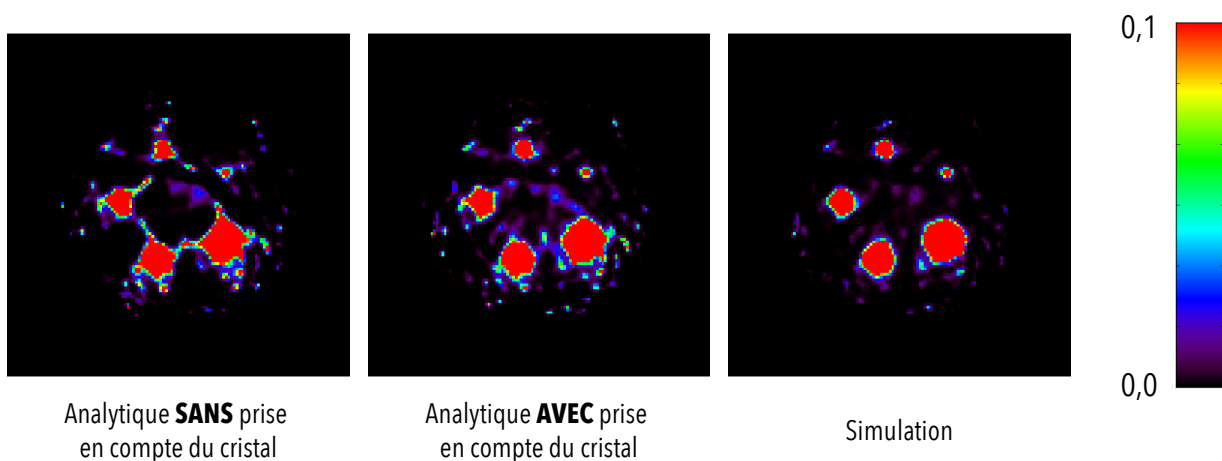


FIGURE 4.38 – Images reconstruites à partir de 40 itérations du fantôme IQP pour les différentes stratégies de prise en compte matricielle de la réponse du détecteur.

De nombreux artefacts sont présents sur l'image reconstruite par une modélisation matricielle SC. De la même manière que dans le cas de l'étude de la résolution spatiale, les différents inserts semblent rattachés les uns aux autres (Figure 4.38). Egalement, la structure circulaire des capillaires n'est pas restituée avec précision (Figure 4.38). La contribution des effets liés à la détection sur la qualité globale de l'image reconstruite se révèle majoritaire vis-à-vis d'une prise en compte des EP. La précision de la modélisation matricielle de la réponse du détecteur est ainsi de première importance.

Une modélisation matricielle AC permet l'amélioration sensible tant de la forme générale des inserts que de la qualité globale des images reconstruites. Les différents inserts ne semblent plus rattachés entre eux comme dans le cas précédent. Cependant, le nombre d'artefacts discernables sur l'image reconstruite indique une non consistance globale entre acquisition et modèle matriciel.

D'un point de vue quantitatif, une modélisation matricielle par simulation permet la meilleure restitution des valeurs de CR (Figure 4.39). Cette modélisation correspond en effet en tout point à l'acquisition, du moins sans la prise en compte des effets physiques se produisant dans l'objet. Les valeurs de CR, lorsque la convergence est atteinte, sont proches (*en moyenne à 3-4% près*) de celles obtenues dans le cas précédent où la réponse du système était modélisée analytiquement sans prise en compte des EP (Figures 4.39 (p.154) et 4.21 (p.133) de la section 4.2.3.4). L'origine de ces divergences est liée au bruit statistique entachant tant les données que la modélisation matricielle plus marquée dans le cas présent. Cependant, une modélisation matricielle rigoureuse reflétant les acquisitions permet ainsi de retrouver des valeurs de CR proches. L'apport en conséquence quant à une prise en compte matricielle des effets physiques peut ainsi être considéré comme du même ordre ( $\sim 10\%$ ) que dans la section 4.2.4 p.145. De plus, dans le cas d'un fenêtrage en énergie à 80-200 keV associé à une résolution en énergie de l'ordre de 30%, la proportion de photons diffusés

(ainsi que les différents ordres associés) se révèle être équivalente ( $\sim 10\%$ ) à la section précédente (voir Table 4.1 p.124).

Les écarts vis-à-vis d'une stratégie de modélisation de l'ensemble des effets dégradants (Figure 4.21 de la section 4.2.3.4 p.130) sont de l'ordre de  $\sim 15\%$ ,  $\sim 13\%$ ,  $\sim 14\%$ ,  $\sim 8\%$  et  $\sim 6\%$  pour un rayon de capillaire variant de 0,5 à 2,5 mm (Figure 4.39). La résolution spatiale estimée dans ce cas étant plus élevée (0,85-0,9 mm) que dans le cadre de la section précédente (0,75-0,85 mm), la restitution des structures de faible dimension est en effet plus difficile (Figure 4.39). De plus, les données acquises sont globalement entachées d'une plus grande incertitude statistique, entravant par delà une restitution précise des valeurs majoritairement dans le cas de structure de petite taille.

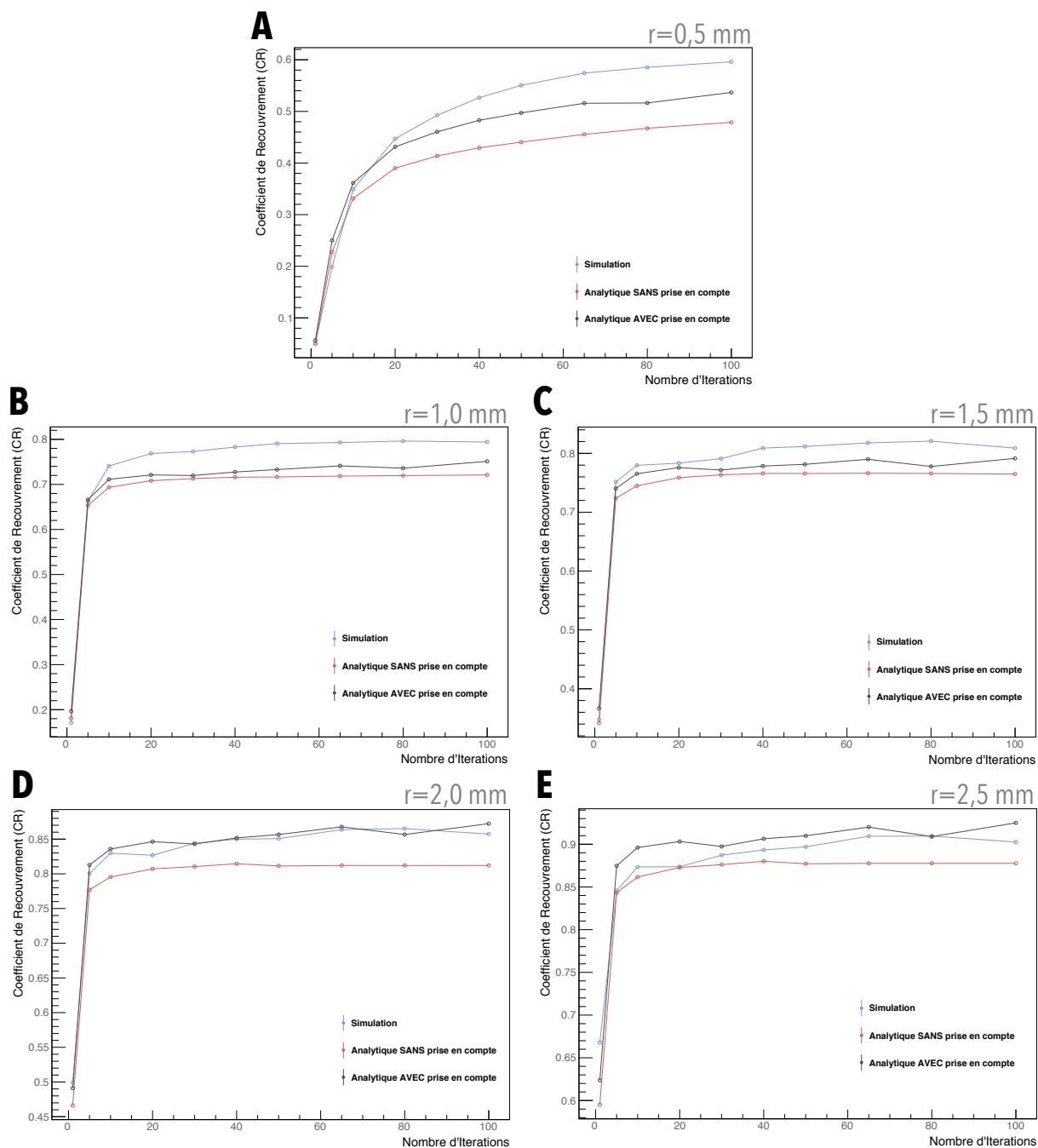


FIGURE 4.39 – Valeurs de Coefficients de Recouvrement (CR) obtenues pour différentes stratégies de modélisation matricielle de la réponse du détecteur en fonction du nombre d'itérations utilisé pour les inserts cylindriques de 0,5 (A) ; 1,0 (B) ; 1,5 (C) ; 2,0 (D) et 2,5 (E) mm de rayon.

Malgré la présence d'artefacts sur les images reconstruites, les valeurs de CR estimées à partir des modélisations matricielles analytiques sont similaires à celles trouvées dans le cas du modèle simulé. En effet, les valeurs de CR obtenues avec la modélisation matricielle analytique SC sous estiment en moyenne (sur

le nombre d'itérations) les valeurs références (modélisation par simulation) de  $\sim 8,3\%$ ,  $\sim 6,0\%$ ,  $\sim 3,9\%$ ,  $\sim 3,7\%$  et  $\sim 1,7\%$  pour respectivement les inserts dont le rayon varie de 0,5 à 2,5 mm (**Figure 4.39**).

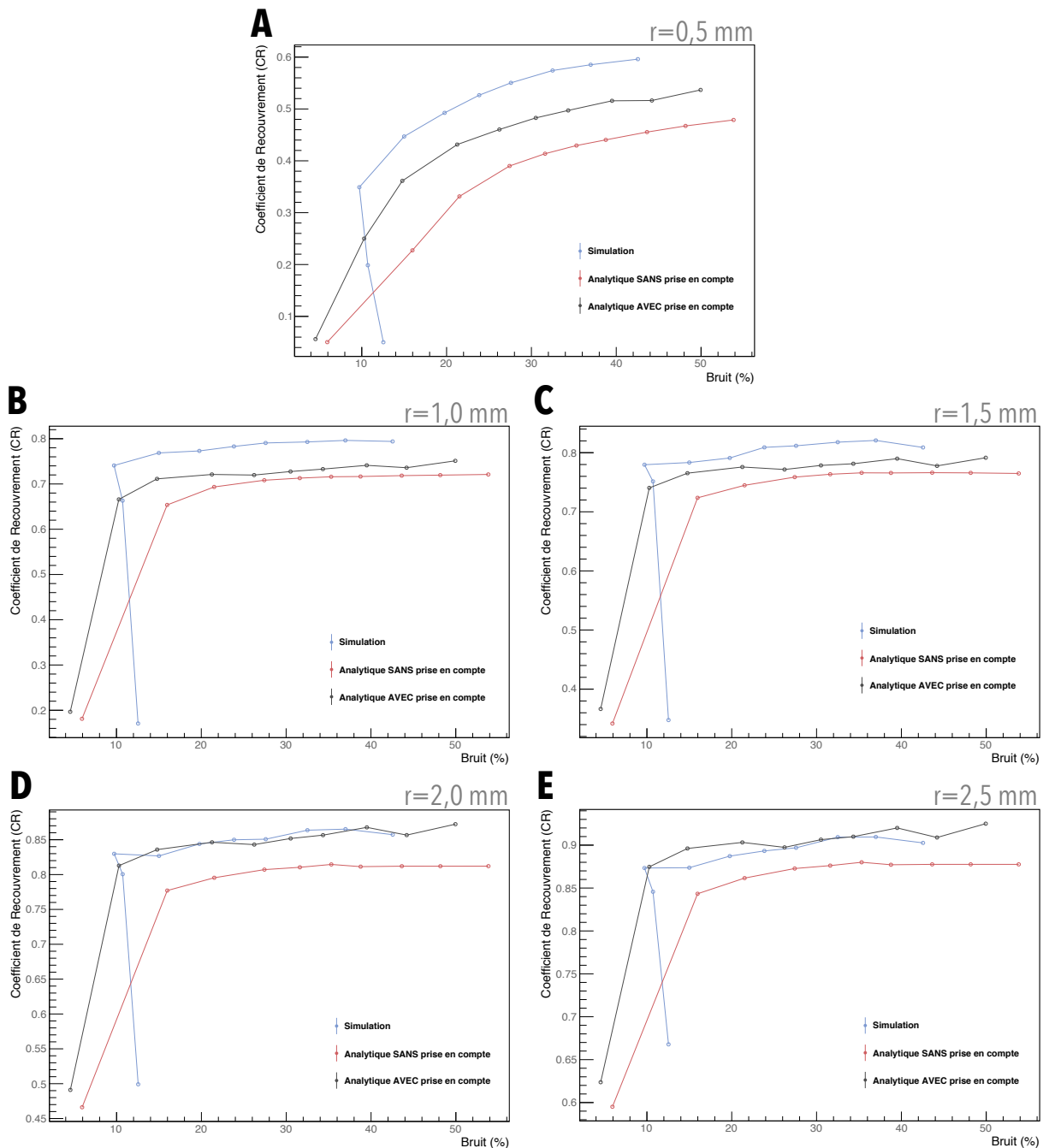


FIGURE 4.40 – Valeurs de Coefficients de Recouvrement (CR) obtenues pour différentes stratégies de modélisation matricielle de la réponse du détecteur en fonction du Bruit (%), présent dans la région uniforme reconstruite, pour les inserts cylindriques de 0,5 (A) ; 1,0 (B) ; 1,5 (C) ; 2,0 (D) et 2,5 (E) mm de rayon.

Une prise en compte matricielle de la pénétration dans le cristal permet une meilleure restitution des valeurs références de métriques conduisant en moyenne (sur le nombre d'itérations) à des écart de  $\sim 4,4\%$ ,  $\sim 4,5\%$  et  $\sim 2,3\%$  pour les inserts variant de 0,5 à 1,5 mm (**Figure 4.39**). Les valeurs de CR étant comparables dans le cas des capillaires de 2,0 mm et 2,5 mm de rayon.

Les mêmes constatations concernant les effets (instabilité et convergence des valeurs) de la sophistication matricielle sur les valeurs de CR peuvent être mentionnées (**Figure 4.39 & 4.40**). Les turbulences statistiques semblent accentuées par la proportion plus élevée de bruit entachant les données acquises en comparaison de l'étude de la section 4.2.3.4 p.130. Pour un bruit de 30% dans les images reconstruites, la modélisation par simulation (la plus sophistiquée) converge le moins rapidement de l'ordre de 50 itérations sont nécessaires (**Figure 4.40**). Les modélisations matricielles analytiques AC et SC convergent le plus rapidement avec respectivement 20 et 30 itérations en moyenne sur l'ensemble des capillaires (**Figure 4.40**). Cependant,



ces résultats doivent être considérés avec précautions, la présence d'artefacts biaisant l'estimation du bruit présent sur les images reconstruites.

Malgré tout, nous constatons que la convergence associée à une modélisation matricielle par simulation est lente et difficile sur l'ensemble des capillaires, et toutefois plus marquée dans le cas du plus petit capillaire. Celle-ci étant dans ce dernier cas atteinte pour globalement *80 à 100 itérations* (**Figure 4.40**). Le bruit statistique entachant tant les données acquises que le modèle matriciel dégrade la convergence. Pour rappel, *40 itérations* se révélaient nécessaire dans le cas précédent où le bruit était néanmoins réduit d'un facteur 2 (**Figure 4.22** de la **section 4.2.3.4** p.130).

#### 4.3.4 Discussion & Bilan

UNE modélisation matricielle analytique **SC** entraîne globalement de nombreux artefacts sur les images reconstruites (*sur ou sous estimation d'activité*) des liaisons entre les structures reconstruites ou des défauts de restitution de la forme originelle. La présence de ces derniers est due à l'inexactitude de la modélisation analytique de la réponse du détecteur vis-à-vis de l'acquisition *référence* réalisée par simulation. En effet, de faibles ( $\sim 5\%$ ) défauts de structure aux niveaux des projections en sont à l'origine. Les valeurs de métriques s'en suivant sont de l'ordre de  $\sim 15\%$  dans le cas de l'uniformité, tandis que les valeurs de **CR** se retrouvent dégradées de l'ordre de  $\sim 6\%$  en moyenne.

L'ajout d'une prise en compte de la pénétration dans le cristal permet une meilleure restitution de l'image originelle. La prédominance des artefacts est fortement réduite, tout en restant majoritairement visible. L'homogénéité globale de l'image reconstruite se révèle également fortement améliorée de l'ordre de 4-5%, les valeurs d'uniformité atteignant  $\sim 10\%$ . Malgré la présence d'artefacts sur les images reconstruites, les valeurs de **CR** estimées à partir de la modélisation matricielle analytique **AC** correspondent à celles trouvées dans le cas du modèle simulé. La divergence vis-à-vis de la modélisation matricielle référence étant tout de même en moyenne sur le nombre d'itérations de l'ordre de  $\sim 3\%$ .

La structure originelle de l'objet n'est précisément restituée que lors d'une modélisation matricielle par simulation. D'un point de vue quantitatif, ce type de modélisation matricielle permet la meilleure restitution des valeurs de métriques, telles que l'uniformité ( $\sim 7\%$ ). Les valeurs de **CR** en considérant la convergence atteinte, sont proches à 10% près des valeurs potentiellement atteignables lors d'une correction de l'ensemble des effets dégradants la qualité globale de l'image reconstruite. Ces dernières se révèlent également proches (*en moyenne à 4% près*) de celles obtenues dans le cas précédent où une réponse analytique du système était modélisée sans stratégie de prise en compte des **EP**. L'origine de ces divergences est liée au bruit statistique entachant tant les données que la modélisation matricielle plus marquée dans le cas présent. Cependant, une modélisation matricielle rigoureuse reflétant les acquisitions (*correspondance*) permet ainsi de retrouver des valeurs de **CR** proches. L'apport en conséquence quant à une prise en compte matricielle des **EP** peut ainsi être considéré comme du même ordre ( $\sim 10\%$ ).

Le degré de sophistication ( $\sim 13$  Go) élevé, lié à la modélisation de l'ensemble des effets se produisant dans le détecteur, entrave toutefois la robustesse statistique. De multiples conséquences telles qu'une instabilité et une difficile convergence des valeurs de métriques obtenues sont associées à ce type de génération. La contribution des effets liés à la détection sur la qualité globale de l'image reconstruite se révèle majoritaire vis-à-vis d'une prise en compte des **EP**. La précision de la modélisation matricielle de la réponse du détecteur est ainsi de première importance. Dans cette optique, différentes stratégies de diminution de l'incertitude statistique entachant les probabilités matricielles pourraient être utilisées. L'utilisation de méthode de filtrage statistique sophistiquée, telle que l'Analyse en Composante Principale (**ACP**), pourrait se révéler d'un intérêt primordial.

Le principe général de l'**ACP** consiste à réduire les dimensions d'un large échantillon de données corrélées tout en conservant les informations principales, la contribution du signal utile peut ainsi être distinguée du bruit (**Benali et al., 1993; Jolliffe, 2002**). Au-delà de la réduction de la taille et donc de l'espace disque associé des matrices, la mise en place de cette approche permet une réduction de bruit, tout en préservant l'information « *véritable* ». L'impact d'une telle méthodologie a été mis en lumière dans le cas des travaux de Z. EL Bitar et T. Carlier (**El Bitar, 2006; Carlier, 2009**). Son utilisation pourrait également être utilisée dans le cadre de l'approche par décomposition.

Même si les modélisations matricielles analytiques **AC** ou **SC** représentent des stratégies de génération efficaces, les performances obtenues tant qualitatives que quantitatives ne permettent pas leur utilisation dans une optique de reconstruction quantitative. Ce dernier point entrave d'autant la mise en place de l'approche par décomposition développée dans une optique de reconstruction quantitative journalière.

L'environnement en aluminium des cristaux modélisé dans la simulation, majoritairement responsable de la diffusion dans le détecteur, est principalement responsable des divergences entre modélisation analytique et simulé. La prise en compte de celui-ci se révèle d'un intérêt tout particulier dans la modélisation de la réponse du système. Les différentes approches analytiques développées dans le cadre de cette thèse ne permettent pas à l'heure actuelle une modélisation de ces effets particulièrement délicats à mettre en oeuvre.

Des résultats préliminaires ont également montré que les interactions intermodules impactent d'environ  $\sim 4\%$  la structure globale de la projection. Cet effet est également exalté par la disposition des modules de détection en couronne. Une modification de la modélisation analytique **AC** tenant compte de ces considérations pourrait être mise en place assez aisément. Cependant, le temps de calcul augmentant sensiblement, le recours à une table de réponse de détecteur pré-calculée devrait être dans le futur considéré. Également, les données tabulées pourraient être interpolées pour différentes énergies incidentes.

L'utilisation d'une méthode hybride serait également viable sur le long terme, l'aspect géométrique de la réponse étant modélisée analytiquement et l'aspect intrinsèque estimé par **SMC**. Cette approche ayant un temps été envisagée de manière simpliste dans le cadre du **chapitre 2**, nécessiterait l'inclusion d'une part de l'environnement des modules de détection et d'autre part une prise en compte tant de l'énergie que de l'incidence des photons passant le collimateur. Un ensemble de simulation devrait être réalisé une fois pour toute dans le but de former une table de réponse pré-calculée. Ce type d'approche où la matrice système liée aux détecteurs est décomposée en plusieurs sous-matrices modélisant chacune un effet dégradant, a récemment fait l'objet de publications (Aguiar et al., 2014; El Bitar et al., 2014).

Une approche alternative pourrait également être la création d'une table de réponse du système entièrement basée sur des **SMC** (Carlier, 2009; Descourt et al., 2010; El Bitar et al., 2013). Les facteurs d'accélération vis-à-vis d'une modélisation *standard* par **SMC** de l'ordre de 1-2 ordres de grandeurs, permettrait une mise en pratique de l'approche par décomposition développée dans une optique d'exams quotidiens.

## 4.4 Application aux données expérimentales

Suite à la mise en place et à l'évaluation des différentes stratégies de modélisation matricielle de la réponse du détecteur, cette section concernera la détermination de leurs impacts sur des données expérimentales.

### 4.4.1 Stratégies

DANS cette optique, le fantôme préclinique **IQP** a été acquis expérimentalement dans son intégralité afin d'estimer la qualité des images reconstruites. Dans cette étude, l'ensemble des trois zones constituant originellement le fantôme a été considéré (**Figure 4.41**).

La zone centrale est uniformément remplie d'eau radioactive (**région uniforme**). De part et d'autre du centre, se trouvent deux autres zones : une constituée (**région froide**) de deux cylindres sans activité, un rempli d'air et l'autre rempli d'eau, et l'autre zone comprenant cinq capillaires de 1 mm à 5 mm de diamètre entourés de plexiglas (**région capillaire**). La région du fond communique avec les capillaires.

L'objet a été rempli d'une solution de  $^{99m}\text{Tc}$  de  $\sim 120 \text{ MBq}$  d'activité. Une acquisition a consisté en 128 projections sur  $360^\circ$  avec un échantillonnage spatial de 4 mm et un temps de pose de 140s par projection.

### 4.4.2 Résultats

L'ANALYSE qualitative des images reconstruites permet de sceller une incompatibilité des modèles matriciels développés vis-à-vis de l'acquisition expérimentale. De nombreux artefacts entachent les images reconstruites avec chacune des modélisations matricielles. Cependant, une génération de la matrice système par simulation, entraîne des résultats qualitatifs de meilleure facture. Seule une zone centrale de sur ou sous estimation est visible dans le cas de la **région uniforme** (**Figure 4.42-A**) et de la **région froide** (**Figure 4.42-B**).

Les artefacts sont plus marqués dans le cas de la modélisation analytique **SC**. Une stratégie **AC** permet l'amélioration globale de l'uniformité sur les images. Cependant, visuellement les reconstructions restent en deçà d'une modélisation par simulation.

Dans le cas de la **région froide**, la meilleure restitution de l'image originelle est celle par simulation, un artefact notable de surestimation au centre est tout de même discernable (**Figure 4.42-B**). Les inserts d'air

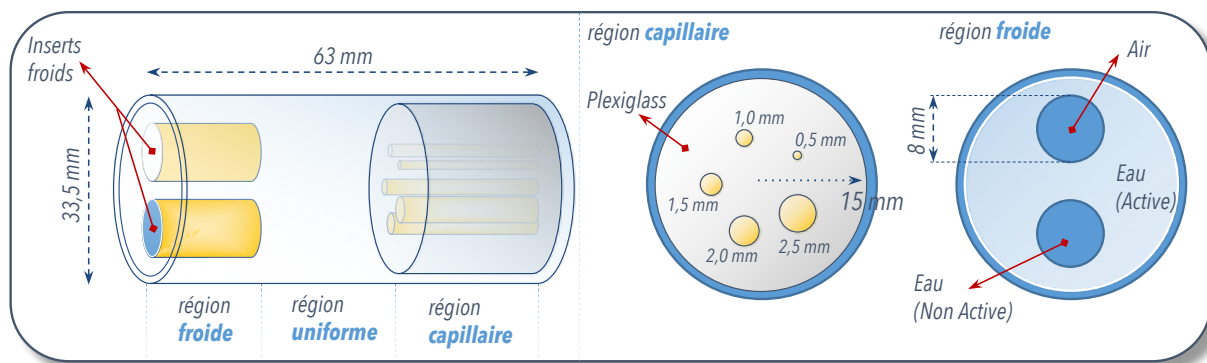


FIGURE 4.41 – Schéma du fantôme IQP. Il se décompose en trois zones la **région uniforme, capillaire et froide**. L'activité est uniformément distribuée dans la zone centrale et les cinq capillaires.

(partie de droite sur la **Figure 4.42-B**) sont mieux reconstruits pour chacune des modélisations matricielles que les inserts remplis d'eau (partie de gauche sur la **Figure 4.42-B**). Ils sont également plus difficilement restituables dans le cas de la modélisation analytique SC. La prise en compte de la réponse intrinsèque permet une meilleure restitution de l'image originelle.

Dans le cas de la **région des capillaires**, globalement l'image est de mauvaise facture (**Figure 4.42-C**). Les différents inserts de faibles dimensions sont difficilement identifiables. Une modélisation matricielle analytique SC ne permet pas le recouvrement des inserts de 0,5 et 1,0 mm de rayon. L'ensemble des constatations exposées ci dessus, sous entend un net désaveu des différentes modélisations matricielles mises en place. Nous discuterons dans la partie suivante les origines probables de cette divergence entre les modèles et l'acquisition expérimentale.

#### 4.4.3 Bilan

LES limitations technologiques actuelles de l'instrument ne permettent pas d'entrevoir une procédure de reconstruction tomographique précise.

Des résultats préliminaires ont démontré qu'il existe une importante variation temporelle du flux détecté lors d'une acquisition tomographique par accumulation. Cette variabilité entrave l'efficacité d'une correction de l'uniformité développée dans le cadre du **chapitre 2**. En effet, certains pixels ne détectant aucun évènement, les valeurs véritables ne peuvent être restaurées par la stratégie de correction. Ce phénomène a également été descellé lors de la mise en place de cette l'approche dans le **chapitre 2**, dans laquelle de nombreuses zones mortes ont été discernées sur les projections acquises. Cet effet, est également plus marqué lors d'une mise en rotation du système, l'accumulation des données étant cohérente lors d'une considération statique. Ce dernier point ne remet pas en question la validité tant de la modélisation réalisée par simulation, que des valeurs de sensibilité obtenues.

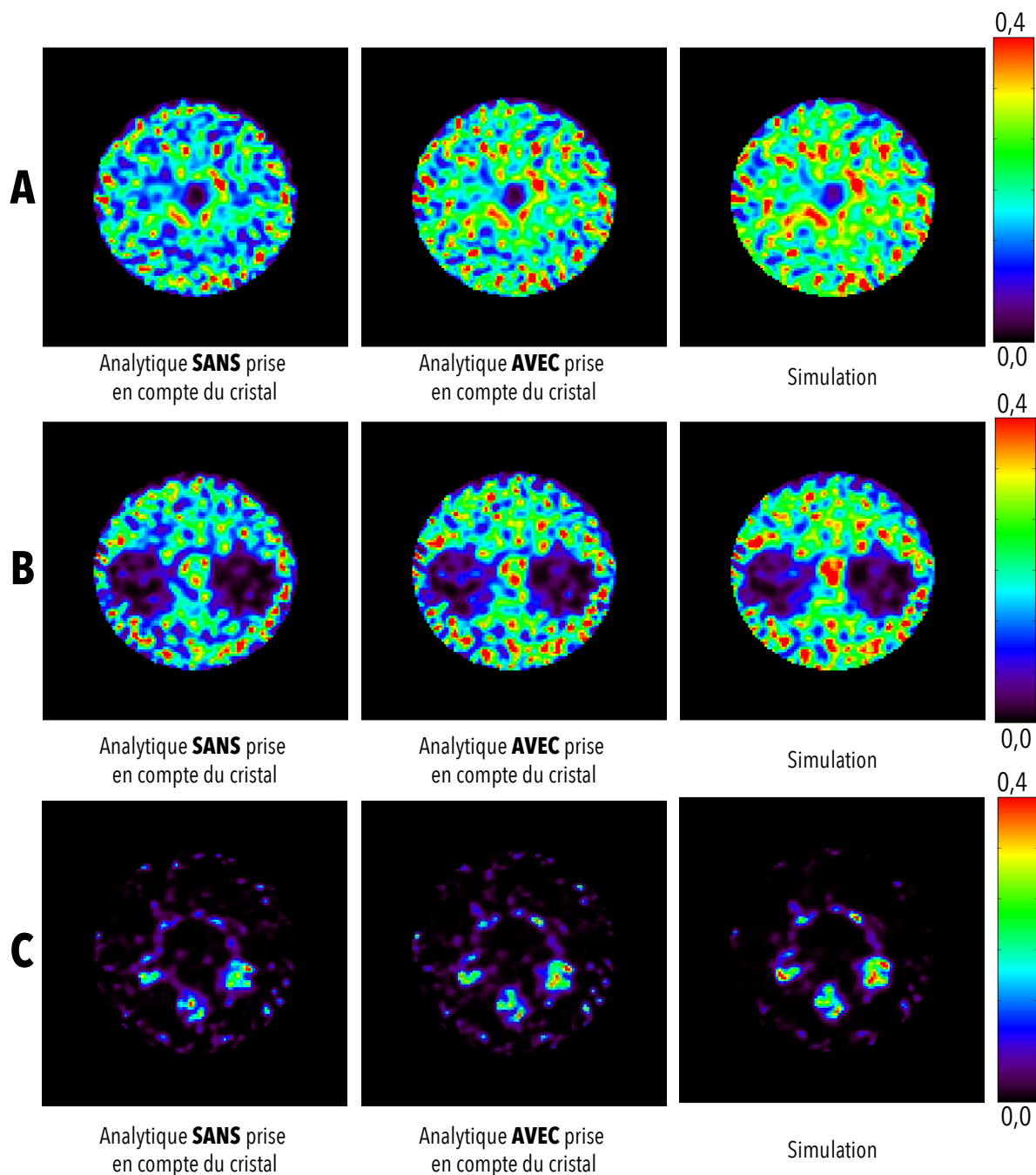


FIGURE 4.42 – Différentes coupes des régions **uniforme** (A), **froide** (B) et **capillaire** (C) reconstruites de l'acquisition IQP avec 20 itérations.

## 4.5 Conclusion

Ce chapitre a permis de déterminer le gain notable d'une prise en compte des effets physiques se produisant dans un sujet préclinique typique lors de la reconstruction itérative. Un rayon d'acceptance de 1 mm associé à une statistique d'émission de  $2 \times 10^4$  photons émis par voxel engendre une modélisation efficace, de la matrice liée aux photons primaires, effectuée une fois pour toute en  $\sim 20h$ . Une prise en compte matricielle de l'ensemble des effets physiques ayant lieu dans le sujet par utilisation de l'algorithme FSA couplée à une modélisation analytique du détecteur permet une restitution similaire à l'approche générique du rapport signal sur bruit, des coefficients de recouvrement ainsi que du contraste.

La méthode de génération matricielle dédiée mise en place dans le cadre de ce travail de thèse permet l'obtention de données quantitatives par un utilisateur *lambda* en moins d'une heure sur une machine « standard ». Les limitations de la modélisation analytique de la réponse du détecteur ont pu être déterminées de par l'utilisation de données simulées mimant l'acquisition expérimentale du système. La mise en place et la

démocratisation de l'approche développée en environnement préclinique se révèle être entravées par les approximations de la modélisation analytique de la réponse du système. Les perspectives futures permettant de lever ces imprécisions ont été énumérées et discutées.

La mise en place et l'évaluation d'une matrice système à partir de SMC a permis la détermination des performances tomographiques atteintes par une modélisation mimant précisément l'acquisition expérimentale de l'instrument. Les limitations technologiques actuelles du système, liées principalement à sa rotation mécanique, ont considérablement nui à l'évaluation de ces performances à partir de données « réelles ». Cependant, tant la validation spectrométrique de la réponse simulée que l'évaluation des valeurs de sensibilité réalisées en mode planaire dans le deuxième chapitre de ce manuscrit restent valables.

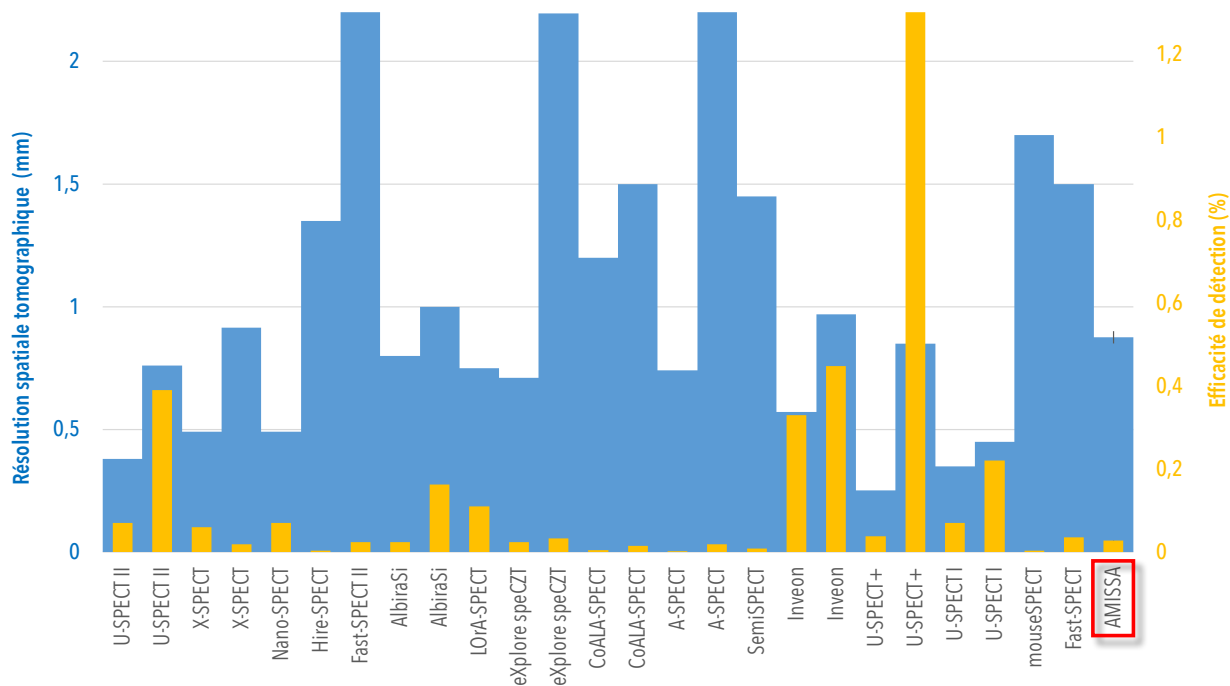


FIGURE 4.43 – Place du système  $\mu$ TEMP AMISSA dans l'état de l'art actuel (2016) du marché préclinique.

Les valeurs de  $R_S$  tomographiques et de sensibilité obtenues par simulation représentent les valeurs maximales atteignables par notre système et en permettent ainsi la caractérisation. Ce dernier point rend possible la détermination de la place de celui-ci dans la matrice de l'état de l'art des systèmes actuellement disponibles sur le marché (Figure 4.43).

Les performances atteintes par l'appareillage se situent dans la moyenne haute des systèmes ( $R_S \sim 1,03$  mm,  $e_F \sim 0,13$  %) en termes de résolution spatiale atteinte ( $R_S \sim [0,87 \pm 0,02]$  mm) et en termes de sensibilité ( $e_F \sim [0,027 \pm (2,3 \times 10^{-4})]$  %).

« Un pessimiste voit la difficulté dans chaque opportunité, un optimiste voit l'opportunité dans chaque difficulté. »

Winston Churchill (1874 - 1965)

## Conclusion générale & Perspectives

LA Tomographie par Emission Mono-Photonique (TEMP) représente une composante clé de la recherche biomédicale actuelle dédiée au « *petit animal* ». Ces multiples attraits ont conduit à la démocratisation de son utilisation dans de nombreuses applications « *petit animal* », telles que les études, cardiovasculaires, oncologiques, du métabolismes osseux, neurologiques, inflammatoires ou encore de l'expression génétique.

Les stratégies de recherche et de développement convergent selon deux axes majeurs, que sont l'obtention d'une précision spatiale submillimétrique associée à une sensibilité de l'ordre du %. Ces valeurs sont d'une part atteignables par les propriétés mécaniques ou physiques du système, et d'autre part nécessitent l'utilisation de procédés de reconstruction rigoureux et quantitatifs.

Dans cette optique, une modélisation précise du processus d'acquisition au niveau de la matrice système, incorporant une prise en compte de la réponse du détecteur, des effets physiques se produisant dans le sujet et des fluctuations statistiques entachant les mesures, possède des avantages plus que certains. Le recours aux Simulation Monte Carlo (SMC) dans l'idée de modéliser précisément le transport de photons ayant lieu typiquement durant l'acquisition représente à l'heure actuelle une stratégie de choix.

Toutefois, une solution rapide, efficace et précise, envisageable dans la pratique et permettant l'estimation directe de ladite matrice par utilisation des SMC en un temps adéquat, et ce dans une optique d'exams quotidiens tant en préclinique qu'en clinique, n'est à l'heure actuelle pas atteinte. Cette problématique majeure, a été au cœur de ce travail de thèse.

De plus, l'inclusion dans la matrice système du processus de détection du système  $\mu$ TEMP équipant actuellement le banc d'imagerie AMISSA a permis une caractérisation rigoureuse de ses performances tomographiques dans le cas d'une imagerie au  $^{99m}\text{Tc}$  par utilisation de différentes figures de mérites quantitatives. Le  $^{99m}\text{Tc}$  est l'isotope majoritairement utilisé dans les procédures impliquant le système disponible. Actuellement, 90% des pratiques cliniques d'imagerie diagnostique en médecine nucléaire sont basées sur ce dernier.

---

La Modélisation de la Réponse du Détecteur (MRD), reflétant l'acquisition typique du système, représente l'étape préalable primordiale dans le développement d'une stratégie de modélisation précise de la matrice système. La MRD a été réalisée en pratique suivant deux axes majeurs que sont ; les simulations Monte Carlo et les méthodes analytiques. Ces dernières procurent de nombreux avantages tels qu'une vitesse de génération rapide couplée à une évaluation non bruitée. La mise en place et l'ensemble des aspects liés à cette évaluation de la réponse du système ont fait l'objet du deuxième chapitre de ce manuscrit.

Une modélisation précise du système  $\mu$ TEMP par utilisation de méthodes Monte Carlo, a été validée vis-à-vis de l'expérience par études spectrométriques et de sensibilité. Ces dernières ont conduit à une correspondance à 5% (*en moyenne*) et 10% près respectivement des spectres en énergie et des valeurs de sensibilité obtenues expérimentalement et par simulation. Cette conformité vis-à-vis de l'expérience a permis de considérer la modélisation par simulation comme référence dans le manuscrit.

Dans un deuxième temps, une concordance certaine des réponses a été mise en avant entre le modèle analytique, ne prenant en compte que l'atténuation au travers du collimateur, et le modèle simulé mimant l'ensemble des interactions dans le détecteur excepté dans le module de détection en lui-même. Les stratégies de validation du modèle analytique ont mis en lumière la similarité de l'ordre de 99% existante avec la modélisation par simulation. Cependant, lors de la prise en compte des phénomènes inhérents aux modules de détection, l'erreur relative quant au nombre de coups détectés entre les deux modélisations s'est révélée être importante (40%). Néanmoins, la structure globale de la réponse restait cohérente, la similarité étant de l'ordre de 99% entre les projections normalisées.

Une prise en compte de la pénétration dans le cristal au niveau de la modélisation analytique par une modélisation précise des probabilités de première interaction a permis une diminution notable de l'erreur

sur le nombre de coups détectés tout en conservant une structure de projection similaire (15% au lieu de 40%). Une prise en compte des non uniformités inhérentes à l'instrument, a permis de pallier les limitations des modèles développés, liées à leurs caractères « *idéaux* ».

Une prise en compte des effets physiques se produisant dans le sujet d'étude et plus particulièrement de la diffusion est de première importance dans une optique de reconstruction quantitative. Ce dernier point est d'autant plus accentué par la faible résolution en énergie du système ( $\sim 30\%$ ), ne permettant pas une discrimination rigoureuse des événements détectés. Le **troisième chapitre** de ce manuscrit a fait l'objet de la stratégie mise en œuvre pour une prise en compte efficace de ces effets, dégradants la qualité globale de l'image reconstruite, directement dans la matrice système.

L'approche classique d'estimation de cette dernière par **SMC**, est basée sur une modélisation précise et simultanée de l'ensemble des effets intervenants dans le processus d'acquisition tout en tenant compte de leurs natures tridimensionnelles. Trois problématiques majeures demeurent cependant : le temps de calcul, le stockage et la dépendance vis-à-vis de l'examen de la matrice.

Une méthode optimale et efficace de génération de la matrice système, tant en termes de vitesse de calcul qu'en termes de précision, en une partie liée aux photons diffusés et l'autre liée aux primaires, représente un réel avantage. L'idée générale est ainsi de scinder la problématique en plusieurs sous matrices pré-calculables dont une minorité d'éléments seulement lié au sujet est à estimer avant tout examen préalable. Nous avons considéré, d'une part l'ensemble des sujets comme étant composé des mêmes tissus biologiques. D'autre part, le transport de photon dans un même matériau a été considéré comme reproductible d'un patient à un autre et a ainsi été pré-calculé pour un ensemble de tissus : une **base de données** a été créée.

Afin d'estimer chacune des probabilités de la matrice liée aux diffusés, un échantillonnage angulaire sur  $4\pi$  basé sur un polyèdre a été réalisé une fois pour toute. Ce dernier a été utilisé comme « *noyau* » d'émission au niveau de chacun des voxels constituant l'espace image. Cette approche a permis la modélisation du transport de photons par flux, chacune des directions d'émission ainsi formée se décomposant en un faisceau de photons. La modélisation de l'interaction de ces faisceaux au travers de la matière a été possible de par le recours à un algorithme de Siddon. Cette méthodologie a permis l'évaluation des distances de matériaux traversés par chacune des directions d'émission dans le but de déterminer analytiquement le nombre de photons ayant diffusés au premier ordre. Dans le cas de l'imagerie au  $^{99m}\text{Tc}$ , nous avons démontré que la grande majorité (90%) des photons ayant diffusés dans le sujet, n'ont diffusé qu'une seule fois.

Les caractéristiques (*diffusion angulaire, énergie*) des photons diffusés ont été dans un deuxième temps déterminées par utilisation de la base de données pré-calculées. Une procédure de simulation simplifiée à partir de ces dernières, dans le but de déterminer les différentes caractéristiques de chaque photon diffusé (*énergie, angle de diffusion*), s'est révélée être la modélisation la plus efficace. Une comparaison vis-à-vis du logiciel référence qu'est **Geant4** au niveau de plusieurs cas de figure, a démontré une excellente consistance de l'approche mise en place. Une modélisation de la diffusion à  $1\text{ keV}$  s'est révélée être le meilleur compromis entre facteur d'accélération (*en moyenne*  $\sim 4000$ ) et précision tant en termes de nombre total détecté (*erreur relative de*  $\sim 0,01\%$ ), d'énergie (*divergence de*  $\sim 0,1\%$ ), de position (*similarité de*  $\sim 99\%$ ) et de direction (*similarité de*  $\sim 99\%$ ). Une modélisation à  $0,1\text{ keV}$  n'apporte pas de gain significatif en termes de précision, mais entraîne cependant une augmentation notable du temps de calcul (40%). Le recours dans un deuxième temps à des techniques de parallélisation efficace associées à la modélisation analytique de la réponse du détecteur mise en place dans le **chapitre 2**, a permis une génération des matrices systèmes primaire, diffusée et globale.

Le **quatrième chapitre** a concerné l'évaluation des performances du système par différentes stratégies de modélisation matricielle permettant la détermination de son rang dans le marché préclinique actuel associée à l'imagerie **TEMP**. L'apport de la stratégie développée par rapport aux méthodes dites « *états de l'art* », a été quantifié par utilisation de différentes figures de mérites quantitatives telles que la résolution spatiale ( $R_S$ ), le rapport signal sur bruit ( $R_{sb}$ ), les Coefficients de Recouvrement (**CR**) ainsi que le contraste.

Dans le but de déterminer l'impact des effets physiques se produisant dans le sujet, tout en permettant l'évaluation des performances de l'approche développée, une modélisation analytique de la réponse du détecteur a nécessité d'être réalisée dans les acquisitions simulées dans le but de correspondre aux modélisations matricielles considérées.

La non prise en compte des Effets Physiques ayant lieu dans le sujet (EP) engendre tout d'abord visuellement de multiples artefacts sur l'image reconstruite. De manière générale, une stratégie matricielle ne modélisant pas les EP, engendre une sous-estimation des valeurs de **CR**, *en moyenne sur le nombre d'itérations et sur les capillaires*, de l'ordre de 10%.

Une prise en compte de l'atténuation permet de recouvrir partiellement l'information quantitative, tout en exaltant certains artefacts présents sur l'image reconstruite. Cette stratégie correctrice ne permet pas l'amélioration des valeurs de CR pour l'ensemble des capillaires.

La prise en compte des EP lors de la reconstruction par approche classique ou par décomposition se révèle de première importance qualitativement au niveau des images reconstruites et quantitativement en permettant la meilleure restitution des valeurs de métriques. Une amélioration notable est discernable de  $\sim 10\%$  en moyenne sur les valeurs de CR (sur l'ensemble des inserts et des itérations) vis-à-vis du cas où aucune prise en compte des EP n'est réalisée. Également, une meilleure restitution de l'homogénéité visuelle de la distribution d'activité est engendrée. Une prise en compte matricielle de l'ensemble des effets physiques ayant lieu dans le sujet par utilisation de l'approche développée permet une restitution similaire à l'approche de type « état de l'art » de l'ensemble des métriques. Les approximations inhérentes à une modélisation de la diffusion par l'algorithme développé (1<sup>er</sup> ordre de la diffusion, émission segmentée) semblent avoir un impact réduit à l'échelle des évaluations réalisées.

La méthode de génération matricielle dédiée mise en place dans le cadre de ce travail de thèse, permet l'obtention de données quantitatives par un utilisateur  $\lambda$  en moins d'une heure sur une machine « standard ». Cependant, les limitations de la modélisation analytique de la réponse du détecteur ont été déterminées par l'utilisation de données simulées mimant l'acquisition expérimentale du système. La mise en place et la démocratisation de l'approche en environnement préclinique se révèlent ainsi être entravées par les approximations engendrées par cette modélisation. Les perspectives futures permettant de lever ces imprécisions ont été énumérées et discutées. La contribution des effets liés à la détection sur la qualité globale de l'image reconstruite s'est révélée majoritaire vis-à-vis d'une prise en compte des EP.

La mise en place et l'évaluation d'une matrice système à partir de SMC a permis la détermination des performances tomographiques atteintes par une modélisation mimant précisément l'acquisition expérimentale de l'instrument. Les limitations technologiques actuelles du système, liées principalement à sa rotation mécanique, ont considérablement nui à l'évaluation de ces performances à partir de données « réelles ». Cependant, la validation spectrométrique de la réponse simulée et l'évaluation des valeurs de sensibilité réalisée en mode planaire dans le deuxième chapitre de ce manuscrit, restent valables. Les valeurs de  $R_S$  tomographique et de sensibilité obtenues par simulation représentent les valeurs maximales atteignables par notre système et en ont permis la caractérisation. Les performances atteintes par l'appareillage se situent dans la moyenne haute des systèmes formant l'état de l'art actuel ( $R_S \sim 1,03 \text{ mm}$ ,  $e_F \sim 0,13\%$ ) en termes de résolution spatiale atteinte ( $R_S \sim [0,87 \pm 0,02] \text{ mm}$ ) et en termes de sensibilité au centre du champ de vue ( $e_F \sim [0,027 \pm (2,3 \times 10^{-4})]\%$ ).

Ce travail dans sa globalité conduit à de multiples perspectives listées ci dessous :

- La modélisation de la réponse du détecteur actuellement incluse dans l'approche développée nécessite en premier lieu d'être améliorée. Pour ce faire, une stratégie de prise en compte tant des interactions inter-modules que de l'environnement en aluminium des modules devrait être recherchée. L'augmentation du temps de calcul liée à la complexité du modèle pourrait être compensée par l'utilisation d'une table de réponse pré-calculée.
- L'approche développée devrait être évaluée dans le cadre d'une acquisition sophistiquée mimant précisément la structure anatomique du « petit animal ». Dans cette optique, le fantôme voxelisé standard murin MOBY pourrait être utilisé (Segars et al., 2004).
- L'approche correctrice mise en place pourrait être appliquée dans le cas d'autres isotopes de plus faibles énergies engendrant un impact plus important. Un développement dans le cadre de l'imagerie cardiaque multi isotopique ( $^{99m}\text{Tc}/^{201}\text{Tl}$ ) conduirait à de nombreuses perspectives. Dans ce dernier cas, une modélisation du deuxième ordre de la diffusion nécessiterait toutefois d'être réalisée.
- Une méthodologie précise de segmentation d'images TDMX ou IRM devrait être mise en place dans le but de parfaire l'autonomie et la flexibilité de l'approche. En effet, cette dernière nécessite une carte échantillonnée représentant les différents tissus biologiques constituant le sujet d'étude. Dans cette optique, les travaux de thèse de H. Barquero pourraient être utilisés (Barquero, 2015). De plus, une détermination de l'impact de la précision spatiale des cartes de matériels, fournies en entrée du logiciel développé, sur des métriques quantitatives devrait être réalisée.
- L'impact des effets d'échantillonnage devrait être déterminé rigoureusement. En effet, la voxelisation de l'image de sortie actuelle ( $0,33 \text{ mm}$ ) semble trop grossière ( $\sim \frac{R_S}{2}$ ) au vu de la résolution spatiale atteinte ( $R_S \sim 0,85 - 0,9 \text{ mm}$ ). Une réduction de la taille de chacun des voxels à  $0,2 \text{ mm}$  ( $\sim \frac{R_S}{4}$ ) devrait être envisagée. Cette diminution importante entraînerait une augmentation notable du temps de génération de la matrice système. Toutefois, le temps de calcul atteint permettrait tout de même d'entrevoir



une estimation de la matrice en l'espace d'une journée  $\sim 20 h$  confirmant par delà son utilisation en environnement routinier. Les stratégies d'utilisation d'une machine possédant de nombreux coeurs ( $> 8$ ), ou de parallélisation sur plusieurs machines pourraient également être utilisées dans ce cas.

- ▀ Un filtrage de type ACP (Analyse en Composantes Principales) pourrait également être mis en place. La suppression des éléments matriciels fortement bruités devrait permettre tant une amélioration globale de la qualité des images qu'une réduction des fluctuations statistiques entachant certaines valeurs de métriques quantitatives. Egalement, la robustesse statistique matricielle se retrouverait ainsi grandement améliorée.
- ▀ Une transposition de l'approche dans le domaine clinique devrait également être envisagée au vu des performances atteintes. Cependant, l'échantillonnage de l'espace image se retrouverait grandement augmenté jusqu'à atteindre des valeurs typiques de l'ordre de  $128 \times 128$  voxels ( $1,8 \times 1,8 \times 1,8 \text{ mm}^3$ ) ou de  $64 \times 64$  ( $3,6 \times 3,6 \times 3,6 \text{ mm}^3$ ) (Kappadath, 2011). L'accélération atteinte par l'approche mise en place serait ainsi notablement dégradée. Toutefois, les valeurs de sensibilité plus importantes ( $\sim 0,01 - 0,03\%$  (Jansen and Vanderheyden, 2007)<sup>2</sup>), associées à l'utilisation du GPU (*gain d'un ordre de grandeur*) devraient permettre de limiter cette détérioration.
- ▀ Le recours à une reconstruction hybride pourrait être envisagé. La matrice système tenant compte des effets physiques serait uniquement appliquée dans certaine région d'intérêt, nécessitant un processus de reconstruction quantitatif et précis. La génération de cette dernière pourrait être ainsi grandement accélérée de part la réduction de taille. Les autres zones de moindre intérêt seraient reconstruites par une matrice système simplifiée sans prise en compte des effets physiques se produisant dans le sujet d'étude.

---

2. Dans le cas d'une collimation à trous parallèles de type Low Energy High Resolution (LEHR) et pour une imagerie aux  $^{99m}\text{Tc}$ .

# Bibliographie

- Accorsi, R., Autiero, M., Celentano, L., Chmeissani, M., Cozzolino, R., Curion, A., Frallicciardi, P., Laccetti, P., Lanza, R., Lauria, A., et al. (2007). MediSPECT : single photon emission computed tomography system for small field of view small animal imaging based on a CdTe hybrid pixel detector. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 571(1) :44–47. 38
- Accorsi, R. and Metzler, S. D. (2004). Analytic determination of the resolution-equivalent effective diameter of a pinhole collimator. *IEEE transactions on medical imaging*, 23(6) :750–763. 28
- Aguiar, P., Pino, F., Silva-Rodríguez, J., Pavía, J., Ros, D., Ruibal, Á., and El Bitar, Z. (2014). Analytical, experimental, and Monte Carlo system response matrix for pinhole SPECT reconstruction. *Medical physics*, 41(3) :032501. 28, 29, 83, 157
- Allison, J., Amako, K., Apostolakis, J., Araujo, H., Dubois, P. A., Asai, M., Barrand, G., Capra, R., Chauvie, S., and Chytracek, R. (2004). GEANT4 developments and applications. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 53 :270–278. 51
- Amako, K., Guatelli, S., Ivanchenko, V. N., Maire, M., Mascialino, B., Murakami, K., Nieminen, P., Pandola, L., Parlati, S., Pia, M. G., et al. (2005). Comparison of Geant4 electromagnetic physics models against the NIST reference data. *IEEE transactions on Nuclear Science*, 52(4) :910–918. 85
- Andringa, G., Drukarch, B., Bol, J. G., de Bruin, K., Sorman, K., Habraken, J. B., and Booij, J. (2005). Pinhole SPECT imaging of dopamine transporters correlates with dopamine transporter immunohistochemical analysis in the MPTP mouse model of Parkinson’s disease. *Neuroimage*, 26(4) :1150–1158. 9
- Anger, H. O. (1957). *The scintillation camera : a new instrument for mapping the distribution of radioactive isotopes*. University of California Radiation Laboratory. 1, 16
- Anger, H. O. (1958). Scintillation camera. *Review of scientific instruments*, 29(1) :27–33. 16
- Apostolakis, J., Giani, S., Maire, M., Nieminen, P., Pia, M., and Urban, L. (1999). Geant4 low energy electromagnetic models for electrons and photons. *Istituto Nazionale Di Fisica Nucleare Technical Report*. 85
- Arce, P., Lagares, J. I., Harkness, L., Pérez-Astudillo, D., Cañadas, M., Rato, P., de Prado, M., Abreu, Y., de Lorenzo, G., Kolstein, M., et al. (2014). Gamos : A framework to do Geant4 simulations in different physics fields with an user-friendly interface. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 735 :304–313. 52
- Arce, P., Rato, P., Canadas, M., and Lagares, J. (2008). GAMOS : a GEANT4- based easy and flexible framework for nuclear medicine applications. *Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*, pages 3162–3168. 52
- Auer, B., Rey, C., Bekaert, V., Gallone, J.-M., and El Bitar, Z. (2016a). Implementation of a pre-calculated database approach for scatter correction in SPECT. *Biomed. Phys. Eng. Express*, 2. 84, 95
- Auer, B., Rey, C., Gallone, J.-M., Bekaert, V., Brasse, D., and El Bitar, Z. (2016b). A simplified Monte Carlo based approach for physical effects correction in SPECT. *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2016 IEEE*. 84
- Auricchio, A., Acton, P. D., Hildinger, M., Louboutin, J.-P., Plössl, K., O’Connor, E., Kung, H. F., and Wilson, J. M. (2003). In vivo quantitative noninvasive imaging of gene transfer by single-photon emission computerized tomography. *Human gene therapy*, 14(3) :255–261. 9
- Bailey, D. L. and Willowson, K. P. (2013). An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(1) :83–89. 30

- Bailey, D. L. and Willowson, K. P. (2014). Quantitative SPECT/CT : SPECT joins PET as a quantitative imaging modality. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41(Suppl 1) :S17–25. 30
- Bal, G., Zeng, G. L., Lewitt, R., Cao, Z., and Acton, P. (2004). Study of different pinhole configurations for small animal tumor imaging. In *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2004 IEEE*, volume 5, pages 3133–3137. IEEE. 34
- Baltas, D., Sakelliou, L., and Zamboglou, N. (2006). *The physics of modern brachytherapy for oncology*. CRC Press. 14, 16
- Bannerman, R., Lewis, G., and Curran, S. (1951). CXII. Electron and gamma ray spectroscopy with scintillation detectors. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 42(333) :1097–1112. 1
- Bard, P., Avner, S., Bekaert, V., Brasse, D., Fuchs, C., Gizard, B., Humbert, B., Piqueras, I., Staub, D., and Guyonnet, J. L. (5-10 June 2005). Electronics dedicated to multi-anode photomultiplier tubes for imaging scintigraphic devices. 14<sup>th</sup> IEEE – NPSS Real Time conference, Stockholm. 42
- Barquero, H. (2015). *Micro-tomographie par rayons X à angle limité : dérivation d'une information anatomique a priori pour la tomographie optique par luminescence*. PhD thesis, Université de Strasbourg. 41, 163
- Barrett, H. H. and Myers, K. J. (2013). *Foundations of image science*. John Wiley & Sons. 23
- Beekman, F. and Van Der Have, F. (2007). The pinhole : Gateway to ultra-high-resolution three-dimensional radionuclide imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 34(2) :151–161. 17, 18, 33
- Beekman, F. J., de Jong, H. W., and Slijpen, E. T. (1999). Efficient SPECT scatter calculation in non-uniform media using correlated Monte Carlo simulation. *Physics in medicine and biology*, 44(8) :N183. 30
- Beekman, F. J., de Jong, H. W., and van Geloven, S. (2002). Efficient fully 3-D iterative SPECT reconstruction with Monte Carlo-based scatter compensation. *IEEE transactions on medical imaging*, 21(8) :867–877. 31, 81, 82
- Beekman, F. J., Kamphuis, C., and Frey, E. C. (1997). Scatter compensation methods in 3D iterative SPECT reconstruction : a simulation study. *Physics in medicine and biology*, 42(8) :1619. 28
- Beekman, F. J., van der Have, F., Vastenhouw, B., van der Linden, A. J., van Rijk, P. P., Burbach, J. P. H., and Smidt, M. P. (2005). U-SPECT-I : a novel system for submillimeter-resolution tomography with radiolabeled molecules in mice. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(7) :1194–1200. 33, 34, 36
- Beekman, F. J. and Vastenhouw, B. (2004). Design and simulation of a high-resolution stationary SPECT system for small animals. *Physics in medicine and biology*, 49(19) :4579. 33
- Bekaert, V. (2006). *Développement d'un Tomographe à Émission Monophotonique dédié au Petit Animal*. PhD thesis, Université de Strasbourg. 33, 41, 42, 53, 61, 62
- Bekaert, V., Brasse, D., Gizard, B., and Guyonnet, J.-L. (2004). Determination of the analytical point spread function of a pinhole aperture SPECT system. *IEEE Symp. Conf. Rec. Nucl. Sci. 2004.*, 4(C) :2565–2569. 61
- Benali, H., Buvat, I., Frouin, F., Bazin, J., and Di Paola, R. (1993). A statistical model for the determination of the optimal metric in factor analysis of medical image sequences (FAMIS). *Physics in medicine and biology*, 38(8) :1065. 156
- Bennink, R. J., Hamann, J., de Bruin, K., ten Kate, F. J., van Deventer, S. J., and te Velde, A. A. (2005). Dedicated Pinhole SPECT of Intestinal Neutrophil Recruitment in a Mouse Model of Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(3) :526–531. 9
- Benoit, D. (2013). *Conception, reconstruction et évaluation d'une géométrie de collimation multi-focale en tomographie d'émission monophotonique préclinique*. PhD thesis, Université Paris Sud-Paris XI. 145
- Beque, D., Nuyts, J., Bormans, G., Suetens, P., and Dupont, P. (2003). Characterization of pinhole SPECT acquisition geometry. *IEEE transactions on medical imaging*, 22(5) :599–612. 28
- Berker, Y. and Li, Y. (2016). Attenuation correction in emission tomography using the emission data-A review. *Med. Phys.*, 43(2) :807. 80
- Bernsen, M. R., Vaissier, P. E., Van Holen, R., Booij, J., Beekman, F. J., and de Jong, M. (2014). The role of preclinical SPECT in oncological and neurological research in combination with either CT or MRI. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 41(1) :36–49. 8

- Bert, J., Perez-Ponce, H., El Bitar, Z., Jan, S., Boursier, Y., Vintache, D., Bonissent, A., Morel, C., Brasse, D., and Visvikis, D. (2013). Geant4-based Monte Carlo simulations on GPU for medical applications. *Physics in medicine and biology*, 58(16) :5593. 30, 82, 107
- Bert, J., Ponce, H. P., Jan, S., El Bitar, Z., Gueth, P., Cuplov, V., Chekatt, H., Benoit, D., Sarrut, D., and Boursier, Y. (2012). Hybrid GATE : A GPU/CPU implementation for imaging and therapy applications. *Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*, pages 2247–2250. 52
- Bertrand, A. (2015). *Mise en place de l'imagerie Cerenkov 3D*. PhD thesis, Université de Strasbourg. 41
- Bielajew, A. (2001). *Fundamentals of the Monte Carlo method for neutral and charged particle transport*. 50
- Blumgart, H. L. and Weiss, S. (1927a). STUDIES ON THE VELOCITY OF BLOOD FLOW : II. The Velocity of Blood Flow in Normal Resting Individuals, and a Critique of the Method Used 1. *Journal of Clinical Investigation*, 4(1) :15. 1
- Blumgart, H. L. and Weiss, S. (1927b). STUDIES ON THE VELOCITY OF BLOOD FLOW : III. The Velocity of Blood Flow and its Relation to other Aspects of the Circulation in Patients with Rheumatic and Syphilitic Heart Disease 1, 2. *Journal of Clinical Investigation*, 4(2) :149. 1
- Blumgart, H. L. and Weiss, S. (1927c). STUDIES ON THE VELOCITY OF BLOOD FLOW : IV. The Velocity of Blood Flow and Its Relation to Other Aspects of the Circulation in Patients with Arteriosclerosis and in Patients with Arterial Hypertension 1. *Journal of Clinical Investigation*, 4(2) :173. 1
- Blumgart, H. L. and Weiss, S. (1927d). STUDIES ON THE VELOCITY OF BLOOD FLOW : V. The Physiological and the Pathological Significance of the Velocity of Blood Flow 1. *Journal of Clinical Investigation*, 4(2) :199. 1
- Blumgart, H. L. and Weiss, S. (1927e). STUDIES ON THE VELOCITY OF BLOOD FLOW : VI. The Method of Collecting the Active Deposit of Radium and Its Preparation for Intravenous Injection 1. *Journal of Clinical Investigation*, 4(3) :389. 1
- Blumgart, H. L. and Weiss, S. (1927f). STUDIES ON THE VELOCITY OF BLOOD FLOW : VII. The Pulmonary Circulation Time in Normal Resting Individuals 1. *Journal of Clinical Investigation*, 4(3) :399. 1
- Blumgart, H. L. and Yens, O. C. (1927). STUDIES ON THE VELOCITY OF BLOOD FLOW : I. The Method Utilized 1. *Journal of Clinical Investigation*, 4(1) :1. 1
- Boisson, F. (2010). *Étude et développement d'instruments innovants pour mesurer la cinétique de nouveaux radiopharmaceutiques*. PhD thesis, Université de Strasbourg. 41
- Boisson, F., Bekaert, V., El Bitar, Z., Wurtz, J., Steibel, J., and Brasse, D. (2011). Characterization of a rotating slat collimator system dedicated to small animal imaging. *Physics in medicine and biology*, 56(5) :1471. 34
- Boisson, F., Bekaert, V., Reilhac, A., Wurtz, J., and Brasse, D. (2015). Assessment of a fast generated analytical matrix for rotating slat collimation iterative reconstruction : a possible method to optimize the collimation profile. *Physics in medicine and biology*, 60(6) :2403. 83
- Boisson, F., Zahra, D., Parmar, A., Gregoire, M.-C., Meikle, S. R., Hamse, H., and Reilhac, A. (2013). Imaging capabilities of the Inveon SPECT system using single-and multipinhole collimators. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(10) :1833–1840. 36
- Booij, J., de Bruin, K., de Win, M. M., Lavini, C., den Heeten, G. J., and Habraken, J. B. (2003). Imaging of striatal dopamine transporters in rat brain with single pinhole SPECT and co-aligned MRI is highly reproducible. *Nuclear medicine and biology*, 30(6) :643–649. 9
- Bowsher, J. and Floyd, C. (1991). Treatment of Compton scatter in maximum-likelihood, expectation-maximization reconstruction of SPECT images. *J. Nucl. Med.*, 32 :1285–1291. 30, 79
- Bracewell, R. (1965). The fourier transform and iis applications. *New York*, 5. 21
- Brard, E. (2013). *La tomographie à émission de positrons à géométrie axiale : de l'imagerie de la souris au cerveau humain*. PhD thesis, Université de Strasbourg. 41
- Brasse, D., Humbert, B., Mathelin, C., Rio, M.-C., and Guyonnet, J.-L. (2005). Towards an inline reconstruction architecture for micro-CT systems. *Physics in medicine and biology*, 50(24) :5799. 41, 42

- Briesmeister, J. (2000). *MCNP, A General Monte Carlo N-particle Transport Code - Version 4C Manual LA-13709-M*. 51
- Bruyant, P. P. (2002). Analytic and iterative reconstruction algorithms in SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*, 43(10) :1343–1358. 23, 25, 26
- Buvat, I., Benali, H., Todd-Pokropek, A., and Di Paola, R. (1994). Scatter correction in scintigraphy : the state of the art. *European journal of nuclear medicine*, 21(7) :675–694. 28, 29, 30, 31, 83
- Buvat, I. and Castiglioni, I. (2002). Monte Carlo simulations in SPET and PET. *Q. J. Nucl. Med.*, 46(1) :48–61. 50
- Buvat, I. and Lazaro, D. (2006). Monte Carlo simulations in emission tomography and GATE : An overview. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 569(2) :323–329. 50
- Buvat, I., Lazaro, D., and Breton, V. (2003). Fully 3D Monte Carlo reconstruction in SPECT : proof of concept and is it worthwhile ? *International Conference on Fully 3D Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine 7, Saint Malo, France*, pages 1–4. 79
- Börger, C. and Natterer, F. (1999). *Computational Radiology and Imaging : Therapy and Diagnostics*. Springer. 29
- Carrier, T. (2009). *Reconstruction 3D complète par modélisation Monte Carlo de la matrice système. Apport aux approches quantitatives à l'iode 131*. PhD thesis, Université de Nantes. 79, 81, 82, 156, 157
- Cassen, B., Curtis, L., and Reed, C. (1950). A sensitive directional gamma-ray detector. 1
- Celler, A., Dixon, K., Chang, Z., Blinder, C., and Harrop, R. (2003). Problems created in attenuation corrected SPECT images by artifacts in the attenuation maps. In *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2003 IEEE*, volume 4, pages 2356–2360. IEEE. 110
- Celler, A., Dixon, K. L., Chang, Z., Blinder, S., Powe, J., and Harrop, R. (2005). Problems created in attenuation-corrected SPECT images by artifacts in attenuation maps : a simulation study. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(2) :335–343. 110
- Chaix, C. (2015). *AdaptiSPECT : a Preclinical Imaging System*. PhD thesis, The University of Arizona. 28, 35
- Chaix, C., Kovalsky, S., Kosmider, M., Barrett, H. H., and Furenlid, L. R. (2013). Integration of AdaptiSPECT : a small-animal adaptive SPECT imaging system. In *SPIE Optical Engineering+ Applications*, pages 88530A–88530A. International Society for Optics and Photonics. 35
- Chaix, C., Moore, J. W., Van Holen, R., Barrett, H. H., and Furenlid, L. R. (2012). The AdaptiSPECT imaging aperture. In *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2012 IEEE*, pages 3564–3567. IEEE. 35
- Chang, L.-T. (1978). A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 25(1) :638–643. 28
- Chatziioannou, A. F. (2005). Instrumentation for molecular imaging in preclinical research : Micro-PET and Micro-SPECT. *Proceedings of the american thoracic society*, 2(6) :533–536. 16
- Chen, C.-L., Wang, Y., Lee, J. J., and Tsui, B. M. (2008). Integration of SimSET photon history generator in GATE for efficient Monte Carlo simulations of pinhole SPECT. *Medical physics*, 35(7) :3278–3284. 52
- Chen, C. L., Wang, Y., Lee, J. J. S., and Tsui, B. M. W. (2009). Toward quantitative small animal pinhole SPECT : Assessment of quantitation accuracy prior to image compensations. *Mol. Imaging Biol.*, 11(3) :195–203. 16
- Cherry, S. R., Sorenson, J. A., and Phelps, M. E. (2012). *The gamma camera : performance characteristics. In Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition)*. W.B. Saunders, Philadelphia. 26
- Chiewitz, O., Hevesy, G. d., et al. (1935). Radioactive indicators in the study of phosphorus metabolism in rats. *Nature*, 136 :754–755. 1
- Chornoboy, E., Chen, C. J., Miller, M. I., Miller, T. R., and Snyder, D. L. (1996). Transmission-based scatter correction of 180 degree myocardial SPECT studies. *Eur. J. Nucl. Med.*, 23 :1300–1308. 29, 30, 31

- Chornoboy, E. S., Chen, C. J., Miller, M. I., Miller, T. R., and Snyder, D. L. (1990). An evaluation of maximum likelihood reconstruction for SPECT. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 9 :99–110. 29
- Cirrone, G., Cuttone, G., Di Rosa, F., Pandola, L., Romano, F., and Zhang, Q. (2010). Validation of the Geant4 electromagnetic photon cross-sections for elements and compounds. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 618(1) :315–322. 85
- Comley, J. (2011). In Vivo Preclinical Imaging. *Drug Discovery*, page 59. 7, 8
- Constantinesco, A., Choquet, P., Monassier, L., Israel-Jost, V., and Mertz, L. (2005). Assessment of left ventricular perfusion, volumes, and motion in mice using pinhole gated SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(6) :1005–1011. 9
- Cormack, A. M. (1963). Representation of a function by its line integrals, with some radiological applications. *Journal of applied physics*, 34(9) :2722–2727. 21
- Cormack, A. M. (1964). Representation of a function by its line integrals, with some radiological applications. II. *Journal of Applied Physics*, 35(10) :2908–2913. 21
- Cot, A., Falcón, C., Crespo, C., Sempau, J., Pareto, D., Bullich, S., Lomeña, F., Calviño, F., Pavía, J., and Ros, D. (2005). Absolute Quantification in Dopaminergic Neurotransmission SPECT Using a Monte Carlo-Based Scatter Correction and Fully 3-Dimensional Reconstruction. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(9) :1497–1504. 28, 81
- Cunha, L., Horvath, I., Ferreira, S., Lemos, J., Costa, P., Vieira, D., Veres, D. S., Szigeti, K., Summavielle, T., Máthé, D., et al. (2014). Preclinical imaging : an essential ally in modern biosciences. *Molecular diagnosis & therapy*, 18(2) :153–173. 7, 8, 9, 11
- De Beenhouwer, J., Staelens, S., and Lemahieu, I. (2009). Fan beam forced detection in GATE. *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, pages 4201–4204. 50
- De Beenhouwer, J., Staelens, S., Vandenberghe, S., and Lemahieu, I. (2007). Acceleration of GATE SPECT simulations. *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, 5(January) :3649–3655. 50, 82
- De Jong, H. (2001). *Accelerated Monte Carlo simulation for scatter correction in SPECT*. PhD thesis, Universitair Medisch Centrum Utrecht. 83
- De Jong, H. W. and Beekman, F. J. (2001). Rapid SPECT simulation of downscatter in non-uniform media. *Phys. Med. Biol.*, 46(3) :621–635. 30
- De Jong, H. W. a. M., Slijpen, E. T. P., and Beekman, F. J. (2001). Acceleration of Monte Carlo SPECT simulation using convolution-based forced detection. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 48(1 I) :58–64. 29, 30, 31, 82, 83
- De Jong, M., Essers, J., and van Weerden, W. M. (2014). Imaging preclinical tumour models : improving translational power. *Nature Reviews Cancer*, 14(7) :481–493. 7
- De Kemp, R. A., Epstein, F. H., Catana, C., Tsui, B. M., and Ritman, E. L. (2010). Small-animal molecular imaging methods. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(Supplement 1) :18S–32S. 7, 9, 33, 34
- De Vries, D., Moore, S., Zimmerman, R., Mueller, S., Friedland, B., and Lanza, R. (1990). Development and validation of a Monte Carlo simulation of photon transport in an Anger camera. *IEEE transactions on medical imaging*, 9(4) :430–438. 27
- De Wit, T. C., Xiao, J., and Beekman, F. J. (2005). Monte Carlo-based statistical SPECT reconstruction : influence of number of photon tracks. *IEEE transactions on nuclear science*, 52(5) :1365–1369. 81, 82
- Del Guerra, A. and Belcari, N. (2007). State-of-the-art of PET, SPECT and CT for small animal imaging. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, 583(1) :119–124. 7, 20
- Deleye, S., Van Holen, R., Verhaeghe, J., Vandenberghe, S., Stroobants, S., and Staelens, S. (2013). Performance evaluation of small-animal multipinhole  $\mu$ SPECT scanners for mouse imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 40(5) :744–758. 36
- Deloar, H. M., Watabe, H., Aoi, T., and Iida, H. (2003). Evaluation of penetration and scattering components in conventional pinhole SPECT : phantom studies using Monte Carlo simulation. *Phys. Med. Biol.*, 48(8) :995–1008. 27, 28, 61

- Dempster, A. P., Laird, N. M., and Rubin, D. B. (1977). Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *J. Royal Stat. Soc.*, 23 :1–38. 25
- Derenzo, S. E., Klintonberg, M. K., and Weber, M. J. (1999). Quantum mechanical cluster calculations of critical scintillation processes. *Proceedings of the Fifth International Conference on Inorganic Scintillators and Their Applications.*, pages 53–60. 19
- Descourt, P., Carlier, T., Du, Y., Song, X., Buvat, I., Frey, E., Bardies, M., Tsui, B., and Visvikis, D. (2010). Implementation of angular response function modeling in SPECT simulations with GATE. *Physics in medicine and biology*, 55(9) :N253. 83, 157
- Deutscher, S. L., Figueroa, S. D., and Kumar, S. R. (2009). Tumor targeting and SPECT imaging properties of an 111 In-labeled galectin-3 binding peptide in prostate carcinoma. *Nuclear medicine and biology*, 36(2) :137–146. 9
- Dewaraja, Y. K., Ljungberg, M., and Fessler, J. A. (2006). 3-D Monte Carlo-based scatter compensation in quantitative I-131 SPECT reconstruction. *IEEE transactions on nuclear science*, 53(1) :181–188. 31
- Dewaraja, Y. K., Ljungberg, M., Majumdar, A., Bose, A., and Koral, K. F. (2002). A parallel Monte Carlo code for planar and SPECT imaging : Implementation, verification and applications in 131I SPECT. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 67(2) :115–124. 52
- Du, Y., Frey, E. C., and Wang, W. T. (2002). Combination of MCNP and SimSET for Monte Carlo simulation of SPECT with medium- and high-energy photons. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 49 :668–674. 27
- Du, Y., Links, J., Becker, L., DiPaula, A., Frank, T., Schuleri, K., Lardo, A., and Frey, E. (2014). Evaluation of simultaneous  $^{201}\text{Tl}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  dual-isotope cardiac SPECT imaging with model-based crosstalk compensation using canine studies. *Journal of Nuclear Cardiology*, 21(2) :329–340. 30
- Dubois, P. (2009). Historique de l'imagerie en médecine nucléaire. *Irbm*, 30(2) :40–46. 8
- Eckelman, W. and Richards, P. (1970). Instant  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA. *Journal of Nuclear Medicine*, 11(12) :761–761. 12
- Eckelman, W. C. (2009). Unparalleled Contribution of Technetium-99m to Medicine Over 5 Decades. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2(3) :364–368. 12
- Edholm, P., Herman, G. T., and Roberts, D. A. (1988). Image reconstruction from linograms : implementation and evaluation. *IEEE transactions on medical imaging*, 7(3) :239–246. 35
- El Bitar, Z. (2006). *Optimisation et validation d'un algorithme de reconstruction 3D en Tomographie d'Émission Monophotonique à l'aide de la plate forme de simulation GATE*. PhD thesis, Université Blaise Pascal. 79, 81, 83, 156
- El Bitar, Z., Bekaert, V., and Brasse, D. (2011a). Acceleration of Fully 3D Monte Carlo Based System Matrix Computation for Image Reconstruction in Small Animal SPECT. *Nuclear Science Symposium Conference Record*, 58 :121–132. 42, 52, 79, 125
- El Bitar, Z., Bekaert, V., and Brasse, D. (2011b). Using Monte Carlo based system matrix for increasing detection efficiency in small animal SPECT. *Nuclear Science Symposium Conference Record*, pages 4390–4392. 52, 79, 83
- El Bitar, Z., Huesman, R. H., Boutchko, R., Bekaert, V., Brasse, D., and Gullberg, G. T. (2013). A detector response function design in pinhole SPECT including geometrical calibration. *Phys. Med. Biol.*, 58(7) :2395–411. 83, 157
- El Bitar, Z., Leh, B., Bekaert, V., Huss, D., and Brasse, D. (2008). Performances' evaluation of a pinhole small animal SPECT system. *Nuclear Science Symposium Conference Record*, 58 :3801–3804. 42, 52, 79
- El Bitar, Z., Petegnief, Y., Hill, D., Breton, V., and Buvat, I. (2006). Targeted Fully 3D Monte Carlo Reconstruction in SPECT. *Nuclear Science Symposium Conference Record*, 6 :3410–3413. 79
- El Bitar, Z., Pino, F., Candela, C., Ros, D., Pavía, J., Rannou, F. R., Ruibal, a., and Aguiar, P. (2014). The performance of a hybrid analytical-Monte Carlo system response matrix in pinhole SPECT reconstruction. *Phys. Med. Biol.*, 59(24) :7573–7585. 83, 157
- Erlandsson, K., Buvat, I., Pretorius, P. H., Thomas, B. a., and Hutton, B. F. (2012). A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. *Phys. Med. Biol.*, 57(21) :R119–R159. 27, 28, 131

- Feng, B., Chen, M., Bai, B., Smith, A., Austin, D., Mintzer, R., Osborne, D., and Gregor, J. (2010). Modeling of the point spread function by numerical calculations in single-pinhole and multipinhole SPECT reconstruction. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 57(1) :173–180. 28, 83
- Fessler, J. A. (2002). Statistical methods for image reconstruction. *NSS-MIC Short Course, Norfolk, November 2002*. 23
- Ficaro, E. P., Fessler, J. A., Shreve, P. D., Kritzman, J. N., Rose, P. A., and Corbett, J. R. (1996). Simultaneous transmission/emission myocardial perfusion tomography : Diagnostic-Accuracy of attenuation corrected  $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi SPECT. *Phys. Med. Biol.*, 93 :463–473. 28
- Fisher, R. A. (1921). On the “probable error” of a coefficient of correlation deduced from a small sample. *Metron*, 1 :3–32. 24
- Floyd, C., Jaszczak, R., and Coleman, R. (1985). Inverse Monte Carlo : A unified reconstruction algorithm for SPECT. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 32 :779–785. 28, 31, 32, 79
- Floyd, C. E., Jaszczak, R. J., Greer, K. L., and Coleman, R. E. (1986). Inverse Monte Carlo as a unified reconstruction algorithm for ECT. *J. Nucl. Med.*, 27(10) :1577–1585. 28, 31, 79
- Forster, R., Cox, L., Barrett, R., Booth, T., Briesmeister, J., Brown, F., Bull, J., Geisler, G., Goorley, J., and Mosteller, R. (2004). MCNP version 5. *Nucl. Instrum. Meth. B.*, 213 :82–86. 51
- Franc, B. L., Acton, P. D., Mari, C., and Hasegawa, B. H. (2008). Small-animal SPECT and SPECT/CT : important tools for preclinical investigation. *J. Nucl. Med.*, 49(10) :1651–1663. 8, 9, 27, 28, 33, 100, 124
- Frese, T., Bouman, C. A., and Sauer, K. (2002). Adaptive wavelet graph model for Bayesian tomographic reconstruction. *IEEE Transactions on Image Processing*, 11(7) :756–770. 23
- Frey, E., Tsui, B., and Ljungberg, M. (1992). A comparison of scatter compensation methods in SPECT : subtraction-based techniques versus iterative reconstruction with accurate modeling of the scatter response. In *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1992., Conference Record of the 1992 IEEE*, pages 1035–1037. IEEE. 30
- Furenlid, L. R., Moore, J., Freed, M., Kupinski, M. A., Clarkson, E., Liu, Z., Wilson, D., Woolfenden, J., and Barrett, H. H. (2008). Adaptive small-animal SPECT/CT. In *2008 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro*, pages 1407–1410. IEEE. 34
- Furenlid, L. R., Wilson, D. W., Chen, Y.-c., Kim, H., Pietraski, P. J., Crawford, M. J., and Barrett, H. H. (2004). FastSPECT II : a second-generation high-resolution dynamic SPECT imager. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 51(3) :631–635. 28, 33, 35, 38
- Gagnon, D., Laperriere, L., Pouliot, N., De Vries, D., and Moore, S. (1992). Monte Carlo analysis of camera-induced spectral contamination for different primary energies. *Physics in Medicine and Biology*, 37(9) :1725. 15
- Gambini, J. P., Cabral, P., Alonso, O., Savio, E., Figueroa, S. D., Zhang, X., Ma, L., Deutscher, S. L., and Quinn, T. P. (2011). Evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -glucarate as a breast cancer imaging agent in a xenograft animal model. *Nuclear medicine and biology*, 38(2) :255–260. 9
- Garcia, M.-P., Bert, J., Benoit, D., Bardiès, M., and Visvikis, D. (2016). Accelerated GPU based SPECT Monte Carlo simulations. *Physics in medicine and biology*, 61(11) :4001. 82
- GEANT4 (2014). *Physics Reference Manual*. geant4 10.1. 49, 85
- Geiger, H. and Müller, W. (1928). Elektronenzählrohr zur messung schwächster aktivitäten. *Naturwissenschaften*, 16(31) :617–618. 1
- Gest, H. (2005). The early history of  $^{32}\text{P}$  as a radioactive tracer in biochemical research : A personal memoir. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 33(3) :159–164. 1
- Gieles, M., de Jong, H. W. a. M., and Beekman, F. J. (2002). Monte Carlo simulations of pinhole imaging accelerated by kernel-based forced detection. *Phys. Med. Biol.*, 47(11) :1853–1867. 28, 29, 50, 61, 83, 108, 125
- Gilland, D., Jaszczak, R., Wang, H., Turkington, T., Greer, K., and Coleman, R. (1994). A 3D model of non-uniform attenuation and detector response for efficient iterative reconstruction in SPECT. *Physics in medicine and biology*, 39(3) :547. 29



- Goertzen, A. L., Jones, D. W., Seidel, J., Li, K., and Green, M. V. (2005). First results from the high-resolution mouseSPECT annular scintillation camera. *IEEE transactions on medical imaging*, 24(7) :863–867. 34, 35, 38
- Golestani, R., Wu, C., Tio, R. A., Zeebregts, C. J., Petrov, A. D., Beekman, F. J., Dierckx, R. A. J. O., Boersma, H. H., and Slart, R. H. J. A. (2010). Small-animal SPECT and SPECT/CT : Application in cardiovascular research. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 37(9) :1766–1777. 9
- Goorden, M. C., van der Have, F., Kreuger, R., Ramakers, R. M., Vastenhouw, B., Burbach, J. P. H., Booij, J., Molthoff, C. F., and Beekman, F. J. (2013). VECTor : a preclinical imaging system for simultaneous submillimeter SPECT and PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(2) :306–312. 30
- Gordon, R., Bender, R., and Herman, G. T. (1970). Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron microscopy and X-ray photography. *J. Theor. Biol.*, 29 :471–481. 23
- Gordon, R., Bender, R., and Herman, G. T. (1995). Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron microscopy and X-ray photography. *J. Theor. Biol.*, 29 :471–481. 20
- Gottschalk, A. and Beck, R. N. (1968). *Fundamental problems in scanning*. Thomas. 1
- Graham, L. (1995). The AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents : Quality Control for SPECT Systems. *Imaging & Therapeutic Technology*, 15(6). 71
- Gruppen, C. and Buvat, I. (2012). *Handbook of particle detection and imaging*. Springer Science & Business Media. 19
- Gullberg, G. T., Huesman, R. H., Malko, J. A., Pelc, N. J., and Budinger, T. F. (1985). An attenuated projector-backprojector for iterative SPECT reconstruction. *Physics in medicine and biology*, 30(8) :799. 29
- Habraken, J. B., De Bruin, K., Shehata, M., Booij, J., Bennink, R., van Eck Smit, B. L., and Sokole, E. B. (2001). Evaluation of high-resolution pinhole SPECT using a small rotating animal. *Journal of Nuclear Medicine*, 42(12) :1863–1869. 33
- Halama, J. and Sajdak, R. (2012). Rings of SPECT explained. *J. Nucl. Med.*, 53. 71
- Hamamura, M., Ha, S., Roeck, W., Muftuler, L., Wagenaar, D., Meier, D., Patt, B., and Nalcioglu, O. (2010). Development of an MR-compatible SPECT system (MR-SPECT) for simultaneous data acquisition. *Phys. Med. Biol.*, 55 :1563–1575. 80
- Harrison, R., Vannoy, S., Haynor, D., Gillispie, S., Kaplan, M., and Lewellen, T. (1993). Preliminary experience with the photon history generator module of a public-domain simulation system for emission tomography. *Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*, pages 1154–1158. 52
- Haynor, D. R., Harrison, R., Lewellen, T., Bice, A., Anson, C., Gillispie, S., Miyaoka, R. S., Pollard, K., and Zhu, J. (1990). Improving the efficiency of emission tomography simulations using variance reduction techniques. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 37(2) :749–753. 82
- Haynor, D. R., Harrison, R. L., and Lewellen, T. K. (1991). The use of importance sampling techniques to improve the efficiency of photon tracking in emission tomography simulations. *Medical Physics*, 18(5) :990–1001. 108
- Herman, G. T. (1980). *Image Reconstruction from Projections : The Fundamentals of Computerized Tomography*. Academic Press, New York. 23
- Hesse, B., Tägil, K., Cuocolo, A., Anagnostopoulos, C., Bardiés, M., Bax, J., Bengel, F., Sokole, E. B., Davies, G., Dondi, M., et al. (2005). EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 32(7) :855–897. 26
- Hesterman, J. Y., Kupinski, M. A., Furenlid, L. R., Wilson, D. W., and Barrett, H. H. (2007). The multi-module, multi-resolution system (M3R) : a novel small-animal SPECT system. *Medical physics*, 34(3) :987. 28
- Hirayama, H., Namito, Y., Nelson, W. R., Bielajew, A. F., Wilderman, S. J., and Michigan, U. (2005). The EGS5 code system. Technical report, United States. Department of Energy. 51
- Hissoiny, S., Ozell, B., Bouchard, H., and Després, P. (2011). GPUMCD : a new GPU-oriented Monte Carlo dose calculation platform. *Med. Phys.*, 38 :754–764. 82
- Hoffman, E., Cutler, P., Digby, W., and Mazziotta, J. (1990). 3-D phantom to simulate cerebral blood flow and metabolic images for PET. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 37(2) :616–620. 98

- Hofmann, M., Steinke, F., Scheel, V., Charpiat, G., Farquhar, J., Aschoff, P., Brady, M., Schölkopf, B., and Pichler, B. J. (2008). MRI-based attenuation correction for PET/MRI : a novel approach combining pattern recognition and atlas registration. *Journal of Nuclear Medicine*, 49(11) :1875–1883. 80
- Hofstadter, R. (1948). Alkali Halide Scintillation Counters. *Phys. Rev.*, 74 :100–101. 1
- Hofstadter, R. (1949). The Detection of Gamma-Rays with Thallium-Activated Sodium Iodide Crystals. *Phys. Rev.*, 75 :796–810. 1
- Hudson, H. M. and Larkin, R. S. (1994). Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 13 :601–609. 26
- Hutton, B. F., Buvat, I., and Beekman, F. J. (2011). Review and current status of SPECT scatter correction. *Physics in medicine and biology*, 56(14) :R85. 27, 28, 29, 30, 31, 82, 83
- Hwang, A. and Hasegawa, B. (2005). Attenuation correction for small animal SPECT imaging using x-ray CT data. *Med. Phys.*, 32 :2799–2804. 27, 28, 100, 124
- Hwang, A. B., Franc, B. L., Gullberg, G. T., and Hasegawa, B. H. (2008). Assessment of the sources of error affecting the quantitative accuracy of SPECT imaging in small animals. *Physics in medicine and biology*, 53(9) :2233. 27, 28, 100, 124
- Hwang, A. B., Taylor, C. C., VanBrocklin, H. F., Dae, M. W., and Hasegawa, B. H. (2006). Attenuation correction of small animal SPECT images acquired with 125 I-Iodine. *IEEE transactions on nuclear science*, 53(3) :1213–1220. 28
- Ichihara, T., Ogawa, K., Motomura, N., Kubo, A., and Hashimoto, S. (1993). Compton scatter compensation using the triple-energy window method for single-and dual-isotope SPECT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 34(12) :2216–2221. 30
- Incerti, S., Ivanchenko, a., Karamitros, M., Mantero, a., Moretto, P., Tran, H. N., Mascialino, B., Champion, C., Ivanchenko, V. N., Bernal, M. a., Francis, Z., Villagrasa, C., Baldacchin, G., Guèye, P., Capra, R., Nieminen, P., and Zacharatou, C. (2010). Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water. *Med. Phys.*, 37(9) :4692–4708. 85
- Islamian, J. P., Azazrm, A., Mahmoudian, B., and Gharapapagh, E. (2015). Advances in Pinhole and Multi-Pinhole Collimators For Single Photon Emission Computed Tomography Imaging. *World journal of nuclear medicine*, 14(1) :3. 16
- Israel-Jost, V. (2006). *Optimisation de la reconstruction en tomographie d'émission monophotonique avec collimateur sténopé*. PhD thesis, Université de Strasbourg. 17
- Israel-Jost, V., Choquet, P., Blondet, C., Namer, I., Slim, I., Elkadri, N., Monassier, L., Sonnendrücker, E., and Constantinesco, A. (2003). Théorie et état de l'art de l'imagerie scintigraphique du petit animal avec collimateur pinhole simple et multi-trous. *Med Nucl*, 27 :557–67. 17
- Ivanchenko, V., Apostolakis, J., Bagulya, a., Abdelouahed, H., Black, R., Bogdanov, a., Burkhard, H., Chauvie, S., Cirrone, P., Cuttone, G., Depaola, G., Di Rosa, F., Elles, S., Francis, Z., Grichine, V., Gumplinger, P., Gueye, P., Incerti, S., Ivanchenko, a., Jacquemier, J., Lechner, a., Longo, F., Kadr, O., Karakatsanis, N., Karamitros, M., Kokoulin, R., Kurashige, H., Maire, M., Mantero, a., Mascialino, B., Moscicki, J., Pandola, L., Perl, J., Petrovic, I., Ristic-Fira, a., Romano, F., Russo, G., Santin, G., Schaelicke, a., Toshito, T., Tran, H., Urban, L., Yamashit, T., and Zacharatou, C. (2011). Recent Improvements in Geant4 Electromagnetic Physics Models and Interfaces. *3th Monte Carlo Conf. MC2010*, 2 :898–903. 85
- Ivashchenko, O., van der Have, F., Goorden, M. C., Ramakers, R. M., and Beekman, F. J. (2015a). Ultra-high-sensitivity submillimeter mouse SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(3) :470–475. 33, 35, 36
- Ivashchenko, O., van der Have, F., Villena, J. L., Groen, H. C., Ramakers, R. M., Weinans, H. H., and Beekman, F. J. (2015b). Quarter-millimeter-resolution molecular mouse imaging with U-SPECT+. *Molecular imaging*, 14(1) :7290–2014. 35, 36
- Jahnke, L., Fleckenstein, J., Wenz, F., and Hesser, J. (2012). GMC : a GPU implementation of a Monte Carlo dose calculation based on Geant4. *Phys. Med. Biol.*, 57 :1217–1229. 82
- James, F. (1990). A review of pseudorandom number generators. *Comput. Phys. Commun.*, 60 :329–344. 47, 83

- Jan, S., Benoit, D., Becheva, E., Carlier, T., Cassol, F., Descourt, P., Frisson, T., Grevillot, L., Guigues, L., Maigne, L., Morel, C., Perrot, Y., Rehfeld, N., Sarrut, D., Schaart, D. R., Stute, S., Pietrzyk, U., Visvikis, D., Zahra, N., and Buvat, I. (2011). GATE V6 : a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 56 :881–901. 51, 52
- Jan, S., Santin, G., Strul, D., Staelens, S., Assié, K., Autret, D., Avner, S., Barbier, R., Bardiès, M., Bloomfield, P. M., Brasse, D., Breton, V., Bruyndonckx, P., Buvat, I., Chatziioannou, A. F., Choi, Y., Chung, Y. H., Comtat, C., Donnarieix, D., Ferrer, L., Glick, S., Groiselle, C. J., Guez, D., Honore, P.-F., Kerhoas-Cavata, S., Kirov, A. S., Kohli, V., Koole, M., Krieguer, M., van der Laan, D. J., Lamare, F., Langeron, G., Lartizien, C., Lazaro, D., Maas, M., Maigne, L., Mayet, F., Melot, F., Merheb, C., Pennacchio, E., Perez, J., Pietrzyk, U., Rannou, F., Rey, M., Schaart, D. R., Schmidtlein, C., Simon, L., Song, T., Vieira, J.-M., Visvikis, D., De Walle, R., Wieërs, E., and Morel, C. (2004). GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys. Med. Biol.*, 49 :4543–4561. 51
- Jansen, F. P. and Vanderheyden, J.-L. (2007). The future of SPECT in a time of PET. *Nuclear medicine and biology*, 34(7) :733–735. 164
- Jaszczak, R., Li, J., Wang, H., Zalutsky, M., and Coleman, R. (1994). Pinhole collimation for ultra-high-resolution, small-field-of-view SPECT. *Physics in Medicine and Biology*, 39(3) :425. 1, 27, 33
- Jaszczak, R. J., Chang, L.-T., Stein, N. A., and Moore, F. E. (1979). Whole-body single-photon emission computed tomography using dual, large-field-of-view scintillation cameras. *Physics in medicine and biology*, 24(6) :1123. 1
- Jaszczak, R. J., Coleman, R. E., and Lim, C. B. (1980). SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 27(3) :1137–1153. 1
- Jia, X., Gu, X., Sempau, J., Choi, D., Majumdar, A., and Jiang, S. (2010). Development of a GPU-based Monte Carlo dose calculation code for coupled electron–photon transport. *Phys. Med. Biol.*, 55 :3077–3086. 82
- Jolliffe, I. (2002). *Principal component analysis*. Wiley Online Library. 156
- Kadmas, D. J., Frey, E. C., Karimi, S. S., and Tsui, B. M. (1998). Fast implementations of reconstruction-based scatter compensation in fully 3D SPECT image reconstruction. *Physics in medicine and biology*, 43(4) :857. 28, 31
- Kallmann, H. (1949). Quantitative Measurements with Scintillation Counters. *Phys. Rev.*, 75 :623–626. 1
- Kamphuis, C., Beekman, F. J., van Rijk, P. P., and Viergever, M. A. (1998). Dual matrix ordered subsets reconstruction for accelerated 3D scatter compensation in single-photon emission tomography. *European journal of nuclear medicine*, 25(1) :8–18. 81, 82
- Kangasmaa, T., Kuikka, J., and Sohlberg, A. (2012). Optimisation of simultaneous  $^{201}\text{Tl}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  dual isotope reconstruction with Monte-Carlo-based scatter correction. *International journal of molecular imaging*, 2012. 30
- Kappadath, S. C. (2011). Effects of voxel size and iterative reconstruction parameters on the spatial resolution of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  SPECT/CT. *Journal of applied clinical medical physics/American College of Medical Physics*, 12(4) :3459. 164
- Karamat, M. I. and Farncombe, T. H. (2011). Simultaneous  $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{111}\text{In}$  SPECT image reconstruction using convolution based forced detection. In *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2011 IEEE*, pages 2625–2631. IEEE. 30
- Karamat, M. I. and Farncombe, T. H. (2015). Simultaneous  $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{111}\text{In}$  SPECT reconstruction using accelerated convolution-based forced detection Monte Carlo. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 62(5) :2085–2095. 30
- Kastis, G., Barber, H., Barrett, H., Gifford, H., Pang, I., Patton, D., Sain, J., Stevenson, G., and Wilson, D. (1998). High resolution SPECT imager for three-dimensional imaging of small animals. In *Journal of Nuclear Medicine*, volume 39, pages 9P–9P. SOC NUCLEAR MEDICINE INC 1850 SAMUEL MORSE DR, RESTON, VA 20190-5316 USA. 38
- Kastis, G. A., Furenlid, L. R., Wilson, D. W., Peterson, T. E., Barber, H. B., and Barrett, H. H. (2004). Compact CT/SPECT small-animal imaging system. *IEEE transactions on nuclear science*, 51(1) :63–67. 35

- Kawrakow, I. (2000). Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I.EGSnrc, the new EGS4 version. *Parallel Computing*, 27 :485–499. 51
- Kawrakow, I. and Rogers, D. (2002). The EGSnrc Code System : Monte Carlo simulation of electron and photon transport. *Rapport RCC PIRS-701*. 51
- Kearfott, K. J. and Hill, S. E. (1990). Simulated annealing image reconstruction method for a pinhole aperture single photon emission computed tomograph (SPECT). *IEEE transactions on medical imaging*, 9(2) :128–143. 33
- Kessler, R. M., Ellis Jr, J. R., and Eden, M. (1984). Analysis of emission tomographic scan data : limitations imposed by resolution and background. *Journal of computer assisted tomography*, 8(3) :514–522. 27
- Khalil, M. M., Tremoleda, J. L., Bayomy, T. B., and Gsell, W. (2011). Molecular SPECT imaging : an overview. *International journal of molecular imaging*, 2011. 7, 8, 16, 33
- Kim, H., Furenlid, L. R., Crawford, M. J., Wilson, D. W., Barber, H. B., Peterson, T. E., Hunter, W. C., Liu, Z., Woolfenden, J. M., and Barrett, H. H. (2006). SemiSPECT : a small-animal single-photon emission computed tomography (SPECT) imager based on eight cadmium zinc telluride (CZT) detector arrays. *Medical physics*, 33(2) :465–474. 7, 34, 35, 38
- King, M., Pan, T.-S., Pretorius, P., Case, J., et al. (1997). An investigation of the filtering of TEW scatter estimates used to compensate for scatter with ordered subset reconstructions. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 44(3) :1140–1145. 30
- Konik, A. B. (2010). *Evaluation of attenuation and scatter correction requirements in small animal PET and SPECT imaging*. PhD thesis, University of Iowa. 110
- Koubar, K. (2013). *Amélioration du calcul de la masse osseuse par micro-tomodensitométrie X : prise en compte des phénomènes physiques*. PhD thesis, Université de Strasbourg. 41
- Kuhl, D. E. and Edwards, R. Q. (1963). Image Separation Radioisotope Scanning 1. *Radiology*, 80(4) :653–662. 1
- Kuhl, D. E. and Edwards, R. Q. (1964). Cylindrical and Section Radioisotope Scanning of the Liver and Brain 1. *Radiology*, 83(5) :926–936. 1
- Kuhl, D. E. and Edwards, R. Q. (1968). Reorganizing Data from Transverse Section Scans of the Brain Using Digital Processing 1. *Radiology*, 91(5) :975–983. 1
- Kuhl, D. E. and Edwards, R. Q. (1970). The Mark III Scanner : A Compact Device for Multiple-View and Section Scanning of the Brain 1. *Radiology*, 96(3) :563–570. 1
- Kuhl, D. E., Edwards, R. Q., Ricci, A. R., and Reivich, M. (1973). Quantitative section scanning using orthogonal tangent correction. *Journal of Nuclear Medicine*, 14(4) :196–200. 1
- Kuhl, D. E., Edwards, R. Q., Ricci, A. R., Yacob, R. J., Mich, T. J., and Alavi, A. (1976). The Mark IV System for Radionuclide Computed Tomography of the Brain 1. *Radiology*, 121(2) :405–413. 1
- Kuhl, D. E., Hale, J., and Eaton, W. L. (1966). Transmission Scanning : A Useful Adjunct to Conventional Emission Scanning for Accurately Keying Isotope Deposition to Radiographic Anatomy 1. *Radiology*, 87(2) :278–284. 1
- Kume, H., Muramatsa, S., and Iida, M. (1986). Position sensitive photomultiplier tubes for scintillation imaging. Technical report, Hamamatsu Photonics KK, 1126-1 Ichino-cho, Hamamatsu. 20
- Kyushima, H., Shimoi, H., Atsumi, A., Ito, M., Oba, K., and Yoshizawa, Y. (2000). The development of flat panel PMT. In *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2000 IEEE*, volume 1, pages 7–3. IEEE. 20
- Lalush, D. and Tsui, B. (2005). Performance of ordered-subset reconstruction algorithms under conditions of extreme attenuation and truncation in myocardial SPECT. *J. Nucl. Med.*, 41 :737–744. 26
- Lange, K., Bahn, M., and Little, R. (1987). A theoretical study of some maximum likelihood algorithms for emission and transmission tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 6(2) :106–114. 25
- Lange, K. and Carson, R. (1984). EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 8 :306–316. 25

- Larsson, A., Ljungberg, M., Mo, S. J., Riklund, K., and Johansson, L. (2006). Correction for scatter and septal penetration using convolution subtraction methods and model-based compensation in 123I brain SPECT imaging—a Monte Carlo study. *Physics in medicine and biology*, 51(22) :5753. 26
- Laurette, I., Zeng, G. L., Welch, A., Christian, P., and Gullberg, G. (2000). A three-dimensional ray-driven attenuation, scatter and geometric response correction technique for SPECT in inhomogeneous media. *Physics in medicine and biology*, 45(11) :3459. 28, 79, 83
- Lazaro, D. (2003). *Validation de la plate-forme de simulation GATE en Tomographie d'Émission Monophotonique et application au développement d'un algorithme de reconstruction 3D complète*. PhD thesis, Université Blaise Pascal. 79, 81
- Lazaro, D., El Bitar, Z., Breton, V., and Buvat, I. (2004). Effect of Noise and Modeling Errors on the Reliability of Fully 3D Monte Carlo Reconstruction in SPECT. *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2004 IEEE*, 4 :2534–2537. 79
- Lazaro, D., El Bitar, Z., Breton, V., Hill, D., and Buvat, I. (2005). Fully 3D Monte Carlo reconstruction in SPECT : a feasibility study. *Phys. Med. Biol.*, 50 :3739–3754. 30, 79
- Lemaréchal, Y., Bert, J., Falconnet, C., Després, P., Valeri, A., Schick, U., Pradier, O., Garcia, M.-P., Boussion, N., and Visvikis, D. (2015). GGEMS-Brachy : GPU GEant4-based Monte Carlo simulation for brachytherapy applications. *Physics in medicine and biology*, 60(13) :4987. 82
- Leong, L., Kruger, R., and O'Connor, M. (2001). A Comparison of the Uniformity Requirements for SPECT Image Reconstruction Using FBP and OSEM Techniques. *J. Nucl. Med. Technol.*, 29 :79–83. 71
- Leroux, K. (2008). *Optimisation d'un micro-tomodensitomètre X pour la détection des métastases chez le petit animal*. PhD thesis, Université de Strasbourg. 41
- Lewellen, T., Harrison, R., and Vannoy, S. (1998). The SimSET program. 52
- Lewitt, R. M. and Matej, S. (2003). Overview of methods for image reconstruction from projections in emission computed tomography. *Proceedings of the IEEE*, 91(10) :1588–1611. 23
- Lippuner, J. and Elbakri, I. (2011). A GPU implementation of EGSNRC's Monte Carlo photon transport for imaging applications. *Phys. Med. Biol.*, 56 :7145–7162. 82
- Liu, S., King, M. A., Brill, A. B., Stabin, M. G., and Farncombe, T. H. (2008). Accelerated SPECT Monte Carlo simulation using multiple projection sampling and convolution-based forced detection. *IEEE transactions on nuclear science*, 55(1) :560–567. 30, 82
- Liu, Z., Stevenson, G. D., Barrett, H. H., Kastis, G. A., Bettan, M., Furenlid, L. R., Wilson, D. W., Woolfenden, J. M., and Pak, K. Y. (2004). <sup>99m</sup>Tc glucarate high-resolution imaging of drug sensitive and drug resistant human breast cancer xenografts in SCID mice. *Nuclear medicine communications*, 25(7) :711. 38
- Liu, Z., Zhao, M., Zhu, X., Furenlid, L. R., Chen, Y.-C., and Barrett, H. H. (2007). In vivo dynamic imaging of myocardial cell death using <sup>99m</sup>Tc-labeled C2A domain of synaptotagmin I in a rat model of ischemia and reperfusion. *Nuclear medicine and biology*, 34(8) :907–915. 9
- Ljungberg, M. (2012). The SIMIND Monte Carlo program. *Monte Carlo calculations in nuclear medicine : Applications in diagnostic imaging*. 52
- Ljungberg, M., Strand, S., and King, M. (2013). *Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine, Second Edition : Applications in Diagnostic Imaging*. CRC Press. 50, 51
- Lux, I. and Koblinger, L. (1991). *Monte Carlo Particle Transport Methods : Neutron and Photon Calculations*. CRC Press. 50
- L'Ecuyer, P. and Simard, R. (2003). TESTU01 : a software library in ANSI C for empirical testing of random number generators. pages 1–206. 47
- Ma, T., Yao, R., and Shao, Y. (2007). Determination of geometrical parameters for slit-slat SPECT imaging on MicroPET. In *2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, volume 6, pages 4285–4288. IEEE. 34
- MacDonald, L. R., Patt, B. E., Iwanczyk, J. S., Tsui, B. M., Wang, Y., Frey, E. C., Wessell, D. E., Acton, P. D., and Kung, H. F. (2001). Pinhole SPECT of mice using the LumaGEM gamma camera. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 48(3) :830–836. 33

- Maddahi, J. and Berman, D. (1994). Comparative feasibility of separate or simultaneous rest  $^{201}\text{Tl}$ /stress  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi dual-isotope myocardial perfusion SPECT. 9
- Madsen, M. T. (2007). Recent advances in SPECT imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(4) :661–673. 34
- Magota, K., Kubo, N., Kuge, Y., Nishijima, K.-i., Zhao, S., and Tamaki, N. (2011). Performance characterization of the Inveon preclinical small-animal PET/SPECT/CT system for multimodality imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 38(4) :742–752. 34, 36
- Maigne, L., Hill, D., Calvat, P., Breton, V., and Lazaro, D. (2004a). Parallelization of Monte Carlo simulations and submissions to a grid environment. *HealthGRID 2004*, 14 :177–196. 82
- Maigne, L., Hill, D., Calvat, P., Breton, V., Reuillon, R., Lazaro, D., Legre, Y., and Donnarieix, D. (2004b). Parallelization of Monte Carlo simulations and submission to a grid environment. *Parallel processing letters*, 14(02) :177–196. 105
- Malakoff, D. (2000). The rise of the mouse, biomedicine's model mammal. *Science*, 288(5464) :248–253. 7
- Marchand, P., Ouadi, A., Pelliccioli, M., and Brasse, D. (2014). Cyréc, un cyclotron pour la recherche et l'enseignement en Alsace. *L'Actualité Chimique*, 386 :9–14. 41
- Markets and Markets (2012). Small Animal Imaging (In Vivo) Market : Competitive Analysis & Global Forecasts to 2017. Technical report. 7
- Mascagni, M. and Srinivasan, A. (2004). Parameterizing parallel multiplicative lagged-Fibonacci generators. *Parallel Computing*, 30 :899–916. 47
- Mashlan, M., Jancik, D., and Kholmetskii, A. (2002). YAG : Ce and YAP : Ce—Suitable Fast Detectors for Transmission Mössbauer Spectroscopy. In *Industrial Applications of the Mössbauer Effect*, pages 673–678. Springer. 19
- Matej, S. and Lewitt, R. M. (1996). Practical considerations for 3-D image reconstruction using spherically symmetric volume elements. *IEEE transactions on medical imaging*, 15(1) :68–78. 23
- Matsumoto, M. and Nishimura, T. (1998). Mersenne Twister : a 623-dimensionally equidistributed uniform pseudo-random number generator. *ACM T. Model. Comput.*, 8 :3–30. 47
- Matsunari, I., Miyazaki, Y., Kobayashi, M., Nishi, K., Mizutani, A., Kawai, K., Hayashi, A., Komatsu, R., Yonezawa, S., and Kinuya, S. (2014). Performance evaluation of the eXplore speCZT preclinical imaging system. *Annals of nuclear medicine*, 28(5) :484–497. 34, 36
- Matthieu, M. (2014). *Reconstruction tomographique 3D complète par modélisation Monte Carlo de la matrice système en TEP pré-clinique à l'iode 124*. PhD thesis, Faculté de Médecine et des Techniques Médicales-Nantes. 135, 145
- McElroy, D. P., MacDonald, L. R., Beekman, F. J., Wang, Y., Patt, B. E., Iwanczyk, J. S., Tsui, B. M., and Hoffman, E. J. (2001). Evaluation of A-SPECT : a desktop pinhole SPECT system for small animal imaging. In *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2001 IEEE*, volume 3, pages 1835–1839. IEEE. 28, 38
- McElroy, D. P., MacDonald, L. R., Beekman, F. J., Wang, Y., Patt, B. E., Iwanczyk, J. S., Tsui, B. M., and Hoffman, E. J. (2002). Performance evaluation of A-SPECT : a high resolution desktop pinhole SPECT system for imaging small animals. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 49(5) :2139–2147. 28, 33, 38
- Meier, D., Wagenaar, D. J., Chen, S., Xu, J., Yu, J., and Tsui, B. M. W. (2011). A SPECT camera for combined MRI and SPECT for small animals. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, 652(1) :731–734. 9
- Meikle, S. R., Kench, P., Kassiou, M., and Banati, R. B. (2005). Small animal SPECT and its place in the matrix of molecular imaging technologies. *Phys. Med. Biol.*, 50(22) :R45–R61. 7
- Meikle, S. R., Wojcik, R., Weisenberger, A. G., Smith, M. F., Majewski, S., Kench, P., Eberl, S., Fulton, R., Lerch, M., and Rosenfeld, A. B. (2002). CoALA-SPECT : a coded aperture laboratory animal SPECT system for pre clinical imaging. In *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2002 IEEE*, volume 2, pages 1061–1065. IEEE. 38
- Meng, L., Rogers, W., Clinthorne, N., and Fessler, J. (2003). Feasibility study of Compton scattering enhanced multiple pinhole imager for nuclear medicine. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 50(5) :1609–1617. 34

- Metropolis, N. and Ulam, S. (1949). The Monte Carlo method. *J. Am. Stat. Assoc.*, 44 :335–341. 47
- Metzler, S., Greer, K., and Jaszczak, R. (2003). Helical pinhole SPECT for small-animal imaging : a method for addressing sampling completeness. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 50(5) :1575–1583. 34
- Metzler, S. D., Bowsher, J. E., Greer, K. L., and Jaszczak, R. J. (2002). Analytic determination of the pinhole collimator's point-spread function and RMS resolution with penetration. *IEEE transactions on medical imaging*, 21(8) :878–887. 28
- Metzler, S. D., Bowsher, J. E., Smith, M. F., and Jaszczak, R. J. (2001). Analytic determination of pinhole collimator sensitivity with penetration. *IEEE transactions on medical imaging*, 20(8) :730–741. 27
- Metzler, S. D., Jaszczak, R. J., Patil, N. H., Vemulapalli, S., Akabani, G., and Chin, B. B. (2005). Molecular imaging of small animals with a triple-head SPECT system using pinhole collimation. *IEEE transactions on medical imaging*, 24(7) :853–862. 28, 33, 61
- Metzler, S. D., Vemulapalli, S., Jaszczak, R. J., Akabani, G., and Chin, B. B. (2010). Feasibility of whole-body functional mouse imaging using helical pinhole SPECT. *Molecular Imaging and Biology*, 12(1) :35–41. 34
- Michel, C., Sibomana, M., Boi, A., Bernard, X., Lonneux, M., Defrise, M., Comtat, C., Kinahan, P., and Townsend, D. (1998). Preserving Poisson characteristics of PET data with weighted OSEM reconstruction. *IEEE Nucl. Sci. Symp. Med. Imaging*, 2 :1323–1329. 29, 75
- Miller, B. W., Furenlid, L. R., Moore, S. K., Barber, H. B., Nagarkar, V. V., and Barrett, H. H. (2009). System integration of FastSPECT III, a dedicated SPECT rodent-brain imager based on BazoookaSPECT detector technology. In *2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*, pages 4004–4008. IEEE. 38
- Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes (12/03/2015). Pénurie de  $^{99m}\text{Tc}$ . *JO Sénat*, page 551. 12
- Mok, G. S., Wang, Y., and Tsui, B. M. (2009). Quantification of the multiplexing effects in multi-pinhole small animal SPECT : a simulation study. *IEEE transactions on nuclear science*, 56(5) :2636–2643. 34
- Moretti, J. and Roussi, A. (1993). *Contrôle de qualité des gamma-caméras planaires et tomographiques*. RBM 15. 71
- Moses, W. W. and Shah, K. S. (2005). Potential for RbGd<sub>2</sub>Br<sub>7</sub> :Ce, LaBr<sub>3</sub> :Ce, LaBr<sub>3</sub> :Ce, and LuI<sub>3</sub> :Ce in nuclear medical imaging. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, 537(1-2) :317–320. 19
- Nadeau, J. H., Balling, R., Barsh, G., Beier, D., Brown, S., Bucan, M., Camper, S., Carlson, G., Copeland, N., Eppig, J., et al. (2001). Functional annotation of mouse genome sequences. *Science*, 291(5507) :1251–1255. 7
- Nickolls, J. and Dally, W. (2010). The GPU computing era. *IEEE Micro*, 30 :56–69. 82
- Nuyts, J., Vunckx, K., Defrise, M., and Vanhove, C. (2009). Small animal imaging with multi-pinhole SPECT. *Methods*, 48(2) :83–91. 33
- Nyquist, H. (1928). Certain topics in telegraph transmission theory. *AIEE Transactions*. 81
- Ogawa, K., Harata, Y., Ichihara, T., Kubo, A., and Hashimoto, S. (1991). A practical method for position-dependent Compton-scatter correction in single photon emission CT. *IEEE transactions on medical imaging*, 10(3) :408–412. 28, 30
- Ouyang, J., El Fakhri, G., and Moore, S. C. (2007). Fast Monte Carlo based joint iterative reconstruction for simultaneous  $^{99m}\text{Tc}$  /  $^{123}\text{I}$  SPECT imaging. *Medical physics*, 34(8) :3263–3272. 30
- Paix, D. (1967). Pinhole imaging of gamma rays. *Physics in medicine and biology*, 12(4) :489. 27
- Patton, J. a. and Turkington, T. G. (2008a). SPECT/CT physical principles and attenuation correction. *J. Nucl. Med. Technol.*, 36(1) :1–10. 9, 29, 80, 110
- Patton, J. a. and Turkington, T. G. (2008b). SPECT/CT physical principles and attenuation correction. *J. Nucl. Med. Technol.*, 36(1) :1–10. 109
- Perez-Ponce, H., El Bitar, Z., Boursier, Y., Vintache, D., Bonissent, A., Morel, C., Brasse, D., Visvikis, D., and Bert, J. (2011). Implementing Geant4 on GPU for medical applications. *Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*, pages 2703–2707. 82

- Peterson, T., Kim, H., Crawford, M. J., Gershman, B. M., Hunter, W. C., Barber, H. B., Furenlid, L. R., Wilson, D. W., Woolfenden, J. M., and Barrett, H. H. (2002). SemiSPECT : A small-animal imaging system based on eight CdZnTe pixel detectors. In *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2002 IEEE*, volume 3, pages 1844–1847. IEEE. 35, 38
- Peterson, T. E. and Shokouhi, S. (2012). Advances in preclinical SPECT instrumentation. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(6) :841–844. 7
- Peyré, J. (2015). Scintillateurs & détecteurs de lumière. <http://www.in2p3.fr/actions/formation/TechBaseDet15>. 19
- Powsner, R. A. and Powsner, E. R. (2008). *Essential nuclear medicine physics*. John Wiley & Sons. 20
- Prekeges, J. et al. (2012). *Nuclear Medicine instrumentation*. Jones & Bartlett Publishers. 26
- Pretorius, P., King, M., Pan, T., De Vries, D., Glick, S., and Byrne, C. (1998). Reducing the influence of the partial volume effect on SPECT activity quantitation with 3D modelling of spatial resolution in iterative reconstruction. *Physics in medicine and biology*, 43(2) :407. 28
- Qi, J. and Huesman, R. H. (2004). Effect of errors in the system matrix on iterative image reconstruction. In *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2004 IEEE*, volume 5, pages 2854–2858. IEEE. 81, 126
- Qi, J. and Huesman, R. H. (2005). Effect of errors in the system matrix on maximum a posteriori image reconstruction. *Physics in medicine and biology*, 50(14) :3297. 81
- Radon, J. (1917). On determination of functions by their integral values along certain multiplicities. *Ber. der Sachische Akademie der Wissenschaften Leipzig, (Germany)*, 69 :262–277. 21
- Radon, J. (1986). On the determination of functions from their integral values along certain manifolds. *IEEE transactions on medical imaging*, 5(4) :170–176. 21
- Rahmim, A., Tang, J., Lodge, M., Lashkari, S., Ay, M. R., Lautamäki, R., Tsui, B., and Bengel, F. (2008). Analytic system matrix resolution modeling in PET : an application to Rb-82 cardiac imaging. *Physics in medicine and biology*, 53(21) :5947. 30
- Rault, E., Vandenberghe, S., Van Hoken, R., De Beenhouwer, J., Staelens, S., and Lemahieu, I. (2007). Comparison of image quality of different iodine isotopes ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ , and  $^{131}\text{I}$ ). *Cancer Biother. Radiopharm.*, 22 :423–430. 26
- Riauka, T. and Gortel, Z. (1994). Photon propagation and detection in single-photon emission computed tomography : an analytical approach. *Med. Phys.*, 23 :1311–1321. 31
- Riauka, T., Hooper, H., and Gortel, Z. (1996). Experimental and numerical investigation of the 3D SPECT photon detection kernel for non-uniform attenuating media. *Phys. Med. Biol.*, 41 :1167–1189. 31
- Richards, P. (1966). The  $^{99m}\text{Tc}$  generator. In *Radioactive pharmaceuticals*, volume 65111, page 323. USAEC/Div. Techn. Inform. Extension. 12
- Richards, P., Tucker, W. D., and Srivastava, S. C. (1982).  $^{99m}\text{Tc}$  : an historical perspective. *The International journal of applied radiation and isotopes*, 33(10) :793–799. 12
- Ritt, P., Vija, H., Hornegger, J., and Kuwert, T. (2011). Absolute quantification in SPECT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 38(1) :69–77. 30
- Rockmore, A. J. and Macovski, A. (1976). A maximum likelihood approach to emission image reconstruction from projections. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 23(4) :1428–1432. 24
- Roelants, V., Delgaudine, M., Walrand, S., Lhommel, R., Beguin, Y., Jamar, F., and Vanoverschelde, J.-L. (2012). Myocardial infarct size quantification in mice by SPECT using a novel algorithm independent of a normal perfusion database. *EJNMMI Res*, 2(1) :64. 9
- Rowe, R. K., Aarsvold, J. N., Barrett, H. H., Chen, J.-C., Klein, W. P., Moore, B. A., Pang, I. W., Patton, D. D., and White, T. A. (1993). A stationary hemispherical SPECT imager for three-dimensional brain imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 34(3) :474–480. 33
- Rowell, N., Glaholm, J., Flower, M., Cronin, B., and McCready, V. (1992). Anatomically derived attenuation coefficients for use in quantitative single photon emission tomography studies of the thorax. *European journal of nuclear medicine*, 19(1) :36–40. 80



- Russo, P. and Del Guerra, A. (2014). Solid-state detectors for small-animal imaging. In *Molecular Imaging of Small Animals*, pages 23–82. Springer. 20
- Sajedi, S., Zeraatkar, N., Moji, V., Farahani, M. H., Sarkar, S., Arabi, H., Teymoorian, B., Ghafarian, P., Rahmim, A., and Ay, M. R. (2014). Design and development of a high resolution animal SPECT scanner dedicated for rat and mouse imaging. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 741 :169–176. 38
- Salvador, S. (2009). *Conception et réalisation d'un module de détection d'un tomographe à émission de positrons dédié à l'imagerie du petit animal*. PhD thesis, Université de Strasbourg. 41
- Sandhu, G., Solorio, L., Broome, A., Salem, N., Kolthammer, J., Shah, T., Flask, C., and Duerk, J. (2010). Whole animal imaging. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, 2(4) :398–421. 7
- Scheiber, C. and Giakos, G. C. (2001). Medical applications of CdTe and CdZnTe detectors. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 458(1) :12–25. 20
- Schlesinger, T., Toney, J., Yoon, H., Lee, E., Brunett, B., Franks, L., and James, R. (2001). Cadmium zinc telluride and its use as a nuclear radiation detector material. *Materials Science and Engineering : R : Reports*, 32(4) :103–189. 20
- Schramm, N., Ebel, G., Engeland, U., Schurrat, T., Behe, M., and Behr, T. (2003). High-resolution SPECT using multipinhole collimation. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 50(3) :315–320. 33, 34
- Schwochau, K. (2000). Technetium : Chemistry and Radiopharmaceutical Applications. 12
- Seaborg, G. and Segrè, E. (1939). Nuclear isomerism in element 43. *Phys. Rev.*, 55. 12
- Segars, W. P., Tsui, B. M., Frey, E. C., Johnson, G. A., and Berr, S. S. (2004). Development of a 4-D digital mouse phantom for molecular imaging research. *Molecular Imaging & Biology*, 6(3) :149–159. 163
- Segrè, E. and Seaborg, G. (1938). Nuclear isomerism in element 43. *Physical Review*, 54(9) :772. 12
- Sempau, J., Fernández-Varea, J., Acosta, E., and Salvat, F. (2003). Experimental benchmarks of the Monte Carlo code PENELOPE. *Nucl. Instrum. Meth. B.*, 207 :107–123. 51
- SFPM (2012). Contrôle de qualité et mesure des performances des gamma caméras. Technical report, Rapport S.F.P.M. numéro 28. 72
- Shannon, C. E. (1949). Communication in the Presence of Noise. *Proceedings of the IRE*, 37(1) :10–21. 81
- Shcherbinin, S., Celler, A., Trummer, M., and Humphries, T. (2009). An APD-based iterative reconstruction method for simultaneous  $^{99m}\text{Tc}/^{123}\text{I}$  SPECT imaging. *Physica Medica*, 25(4) :192–200. 30, 31
- Shepp, L. A. and Vardi, Y. (1982). Maximum likelihood estimation for emission tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 1 :113–121. 25, 79
- Siddon, R. L. (1985). Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array. *Medical physics*, 12(2) :252–255. 27, 90, 109
- Siebelink, H.-M. J., Natale, D., Sinusas, A. J., Frans, J. T., et al. (1996). Quantitative comparison of single-isotope and dual-isotope stress-rest single-photon emission computed tomographic imaging for reversibility of defects. *Journal of Nuclear Cardiology*, 3(6) :483–493. 9
- Sled, J. G., Celler, A., Barney, J. S., and Ivanovic, M. (1994). Monte Carlo simulation in SPECT : a comparison of two approaches. In *Medical Imaging 1994*, pages 350–360. International Society for Optics and Photonics. 84, 124
- Smith, M. and Jaszczak, R. (1998). An analytic model of pinhole aperture penetration for 3D pinhole SPECT image reconstruction. *Phys. Med. Biol.*, 43(4) :761–775. 27, 61, 62
- Smith, M. F. and Jaszczak, R. J. (1997). The effect of gamma ray penetration on angle-dependent sensitivity for pinhole collimation in nuclear medicine. *Medical physics*, 24(11) :1701–1709. 27
- Song, X., Segars, W., Du, Y., Tsui, B., and Frey, E. (2005). Fast modelling of the collimator–detector response in Monte Carlo simulation of SPECT imaging using the angular response function. *Physics in medicine and biology*, 50(8) :1791. 83

- Soret, M., Bacharach, S. L., and Buvat, I. (2007). Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J. Nucl. Med.*, 48 :932–945. 27
- Spinks, T., Karia, D., Leach, M., and Flux, G. (2014). Quantitative PET and SPECT performance characteristics of the Albira Trimodal pre-clinical tomograph. *Physics in medicine and biology*, 59(3) :715. 36
- Staelens, S., De Beenhouwer, J., Kruecker, D., Maigne, L., Rannou, F., Ferrer, L., D'Asseler, Y., Buvat, I., and Lemahieu, I. (2006). GATE : Improving the computational efficiency. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, 569(2 SPEC. ISS.) :341–345. 50, 52, 82
- Staelens, S., de Wit, T., and Beekman, F. (2007). Fast hybrid SPECT simulation including efficient septal penetration modelling (SP-PSF). *Physics in medicine and biology*, 52(11) :3027. 26
- Toossi, M. B., Islamian, J. P., Momenzhad, M., Ljungberg, M., Naseri, S., et al. (2010). SIMIND Monte Carlo simulation of a single photon emission CT. *Journal of Medical Physics*, 35(1) :42. 52
- Toth, B. and Magdics, M. (2010). Monte Carlo radiative transport on the GPU. *5<sup>th</sup> Hungarian Conf. on Computer Graphics and Geometry*, 55 :1–8. 82
- Traore, M. and Hill, D. (2001). The use of random number generation for stochastic distributed simulation : application to ecological modeling. *European Simulation Symposium*, pages 555–559. 83
- Tsui, B. M., Frey, E. C., LaCroix, K. J., Lalush, D. S., McCartney, W. H., King, M. A., and Gullberg, G. T. (1998). Quantitative myocardial perfusion SPECT. *Journal of Nuclear Cardiology*, 5(5) :507–522. 28, 29
- Tsui, B. M., Hu, H.-B., Gilland, D. R., and Gullberg, G. T. (1988). Implementation of simultaneous attenuation and detector response correction in SPECT. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 35(1) :778–783. 28, 29, 79, 83
- Ulam, S., Richtmyer, R., and Von Neumann, J. (1947). Statistical methods in neutron diffusion. *LAMS-551, Los Alamos National Laboratory*, pages 1–22. 47
- Van Audenhaege, K., Van Holen, R., Vandenberghe, S., Vanhove, C., Metzler, S. D., and Moore, S. C. (2015). Review of SPECT collimator selection, optimization, and fabrication for clinical and preclinical imaging. *Medical physics*, 42(8) :4796–4813. 16, 33, 34
- Van der Have, F., Vastenhouw, B., Ramakers, R. M., Branderhorst, W., Krah, J. O., Ji, C., Staelens, S. G., and Beekman, F. J. (2009). U-SPECT-II : an ultra-high-resolution device for molecular small-animal imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(4) :599–605. 34, 35, 36
- Van der Have, F., Vastenhouw, B., Rentmeester, M., and Beekman, F. J. (2005). System calibration and statistical image reconstruction for sub-mm stationary pinhole SPECT. In *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 2005*, volume 5, pages 2653–2657. IEEE. 28
- Van der Have, F., Vastenhouw, B., Rentmeester, M., and Beekman, F. J. (2008). System calibration and statistical image reconstruction for ultra-high resolution stationary pinhole SPECT. *IEEE transactions on medical imaging*, 27(7) :960–971. 28, 29, 33
- Van Holen, R., Vandenberghe, S., Staelens, S., and Lemahieu, I. (2008). Comparing planar image quality of rotating slit and parallel hole collimation : influence of system modeling. *Physics in medicine and biology*, 53(7) :1989. 34
- Van Noorden, R. et al. (2013). The medical testing crisis. *Nature*, 504(7479) :202–204. 12
- Vandervoort, E., Celler, A., and Harrop, R. (2007). Implementation of an iterative scatter correction, the influence of attenuation map quality and their effect on absolute quantitation in SPECT. *Physics in medicine and biology*, 52(5) :1527. 30, 31, 110
- Vandervoort, E., Celler, A., Wells, G., Blinder, S., Dixon, K., and Pang, Y. (2005). Implementation of an analytically based scatter correction in SPECT reconstructions. *IEEE transactions on nuclear science*, 52(3) :645–653. 30, 31
- Vanhove, C., Defrise, M., Bossuyt, A., and Lahoutte, T. (2009). Improved quantification in single-pinhole and multiple-pinhole SPECT using micro-CT information. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 36 :1049–1063. 28

- Vanhove, C., Defrise, M., Franken, P. R., Everaert, H., Deconinck, F., and Bossuyt, A. (2000). Interest of the ordered subsets expectation maximization (OS-EM) algorithm in pinhole single-photon emission tomography reconstruction : a phantom study. *European journal of nuclear medicine*, 27(2) :140–146. 33
- Vanhove, C., Lahoutte, T., Defrise, M., Bossuyt, A., and Franken, P. R. (2005). Reproducibility of left ventricular volume and ejection fraction measurements in rat using pinhole gated SPECT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 32(2) :211–220. 33
- Vastenhouw, B. and Beekman, F. (2007). Submillimeter total-body murine imaging with U-SPECT-I. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(3) :487–493. 35
- Vattulainen, I., Kankaala, K., Saarinen, J., and Ala-Nissila, T. (1995). A comparative study of some pseudo-random number generator. *Comput. Phys. Commun.*, 86 :209–226. 47
- Veklerov, E., Llacer, J., and Hoffman, E. (1988). MLE reconstruction of a brain phantom using a Monte Carlo transition matrix and a statistical stopping rule. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 35 :603–607. 79
- Von Neumann, J., Richtmyer, R. D., and ULAM, S. (1947). Statistical methods in neutron diffusion. *Complete Works of John von Neumann*, 5 :751–764. 47
- Vunckx, K., Bequé, D., Defrise, M., and Nuyts, J. (2008a). Single and multipinhole collimator design evaluation method for small animal SPECT. *IEEE transactions on medical imaging*, 27(1) :36–46. 34
- Vunckx, K., Suetens, P., and Nuyts, J. (2008b). Effect of overlapping projections on reconstruction image quality in multipinhole SPECT. *IEEE transactions on medical imaging*, 27(7) :972–983. 34
- Walrand, S., Jamar, F., de Jong, M., and Pauwels, S. (2005). Evaluation of novel whole-body high-resolution rodent SPECT (Linoview) based on direct acquisition of linogram projections. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(11) :1872–1880. 34, 35, 38
- Wang, W., Frey, E., and Tsui, B. (1999). Parameterization of Pb X-ray contamination in simultaneous  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  dual isotope SPECT. In *Nuclear Science Symposium, 1999. Conference Record. 1999 IEEE*, volume 2, pages 953–957. IEEE. 27
- Wang, W., Frey, E., and Tsui, B. (2002). Parameterization of Pb X-ray contamination in simultaneous  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  dual-isotope imaging. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 49 :680–692. 27
- Wang, Y., Luo, S., Lin, J., Qiu, L., Cheng, W., Zhai, H., Nan, B., Ye, W., and Xia, Y. (2011). Animal studies of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -i-PIDP : A new bone imaging agent. *Applied Radiation and Isotopes*, 69(9) :1169–1175. 9
- Weber, D. A. and Ivanovic, M. (1995). Pinhole SPECT : ultra-high resolution imaging for small animal studies. *Journal of Nuclear Medicine*, 36(12) :2287–2289. 33
- Weber, D. A., Ivanovic, M., Franceschi, D., Strand, S., Erlandsson, K., Franceschi, M., Atkins, H., Coderre, J., Susskind, H., and Button, T. (1994). Pinhole SPECT : an approach to in vivo high resolution SPECT imaging in small laboratory animals. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 35(2) :342–348. 1, 33
- Weiss, S. and Blumgart, H. L. (1927). STUDIES ON THE VELOCITY OF BLOOD FLOW : VIII. The Velocity of Blood Flow and Its Relation to Other Aspects of the Circulation in Patients with Pulmonary Emphysema 1. *Journal of Clinical Investigation*, 4(4) :555. 1
- Wells, R. G., Celler, A., and Harrop, R. (1998). Analytical calculation of photon distributions in SPECT projections. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 45(6) :3202–3214. 30, 31
- Wernick, M. N. and Aarsvold, J. N. (2004). *Emission tomography : the fundamentals of PET and SPECT*. Academic Press. 9, 15, 17, 19, 20, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 80, 81, 109
- Wilderman, S., Dewaraja, Y., and Koral, K. F. (1999). Accurate modeling of nuclear medicine collimators in Monte Carlo simulation of high-energy photons. *Nucl. Instr. Meth. A*, 422 :745–750. 27
- Willmann, J. K., van Bruggen, N., Dinkelborg, L. M., and Gambhir, S. S. (2008). Molecular imaging in drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(7) :591–607. 7
- Wu, C., van Andel, H. A. G., Laverman, P., Boerman, O. C., and Beekman, F. J. (2013). Effects of attenuation map accuracy on attenuation-corrected micro-SPECT images. *EJNMMI research*, 3(1) :1. 27, 110

- Wu, M. C., Gao, D.-W., Sievers, R. E., Lee, R. J., Hasegawa, B. H., and Dae, M. W. (2003). Pinhole single-photon emission computed tomography for myocardial perfusion imaging of mice. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(3) :576–582. 33
- Wu, M. C., Tang, H. R., Gao, D., Ido, A., O'Connell, J. W., Hasegawa, B. H., and Dae, M. W. (2000). ECG-gated pinhole SPECT in mice with millimeter spatial resolution. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 47(3) :1218–1221. 33
- Xiao, J., de Wit, T. C., Staelens, S. G., and Beekman, F. J. (2006). Evaluation of 3D Monte Carlo-based scatter correction for  $^{99m}\text{Tc}$  cardiac perfusion SPECT. *J. Nucl. Med.*, 47(10) :1662–1669. 30, 31, 81, 82
- Xie, J., Yu, H., and Ma, K.-L. (2013). Interactive ray casting of geodesic grids. In *Computer Graphics Forum*, volume 32, pages 481–490. Wiley Online Library. 88
- Yu, A., Park, S.-J., Choi, Y., Kim, K., and Kim, H.-J. (2015). Performance characterization of a new CZT-based preclinical SPECT system : a comparative study of different collimators. *Journal of Instrumentation*, 10(09) :P09016. 28, 36
- Zaidi, H. (1999). Relevance of accurate Monte Carlo modeling in nuclear medical imaging. *Med. Phys.*, 26(4) :574–608. 50
- Zaidi, H. (2014). *Molecular Imaging of Small Animals : Instrumentation and Applications*. Springer-Verlag New York. 27
- Zaidi, H. et al. (2006). *Quantitative analysis in nuclear medicine imaging*, volume 368. Springer. 22, 28, 29, 32
- Zaidi, H. and Koral, K. F. (2004). Scatter modelling and compensation in emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31(5) :761–782. 29, 30, 83
- Zaidi, H., Montandon, M.-L., and Slosman, D. O. (2003). Magnetic resonance imaging-guided attenuation and scatter corrections in three-dimensional brain positron emission tomography. *Medical physics*, 30(5) :937–948. 29, 80
- Zaidi, H. and Sgouros, G. (2002). *Therapeutic applications of Monte Carlo calculations in nuclear medicine*. CRC Press. 80
- Zeng, G. L. and Gagnon, D. (2004). CdZnTe strip detector SPECT imaging with a slit collimator. *Physics in medicine and biology*, 49(11) :2257. 34, 35
- Zeng, G. L., Gullberg, G., Tsui, B., and Terry, J. (1991). Three-dimensional iterative reconstruction algorithms with attenuation and geometric point response correction. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 38(2) :693–702. 28, 79, 83
- Zeniya, T., Watabe, H., Aoi, T., Kim, K. M., Teramoto, N., Takeno, T., Ohta, Y., Hayashi, T., Mashino, H., Ota, T., et al. (2006). Use of a compact pixellated gamma camera for small animal pinhole SPECT imaging. *Annals of nuclear medicine*, 20(6) :409–416. 34
- Zhao, H. and Reader, A. J. (2003). Fast ray-tracing technique to calculate line integral paths in voxel arrays. In *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2003 IEEE*, volume 4, pages 2808–2812. IEEE. 90, 109, 110
- Zimmermann, R. (2012). *La médecine nucléaire : La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie*. EDP sciences. 8, 10, 11

# Modélisation et Caractérisation d'un système TEMP à collimation sténopée dédié à l'imagerie du petit animal

## Résumé

Le développement de plusieurs méthodes de reconstruction quantitatives dédiées à la Tomographie par Emission Mono Photonique du petit animal a été au cœur de cette thèse. Dans cette optique, une modélisation rigoureuse par simulation Monte Carlo du processus d'acquisition du système disponible, a été mise en place et validée.

La modélisation matricielle combinée à l'algorithme de reconstruction itératif OS-EM, a permis la caractérisation des performances du système. Les valeurs de sensibilité et de résolution spatiale tomographique sont respectivement de 0,027% au centre du champ de vue et de 0,87 mm. Les limitations majeures des méthodes Monte Carlo nous ont conduit à développer une génération matricielle efficace et simplifiée des effets physiques occurants dans le sujet.

Mon approche, basée sur une décomposition de la matrice système, associée à une base de données pré-calculées, a démontré un temps acceptable pour un suivi quotidien (1h), conduisant à une reconstruction d'images personnalisée. Les approximations inhérentes à l'approche mise en place ont un impact modéré sur les valeurs des coefficients de recouvrement, une correction d'environ 10% ayant été obtenue.

**Mots clés :** Simulations Monte Carlo – Matrice système – Reconstruction itérative 3D quantitative – Tomographie par Emission MonoPhotonique (TEMP) – Correction de l'atténuation et de la diffusion

## Résumé en anglais / Summary in English

My thesis focuses on the development of several quantitative reconstruction methods dedicated to small animal Single Photon Emission Computed Tomography. The latter is based on modeling the acquisition process of a 4-heads pinhole SPECT system using Monte Carlo simulations.

The system matrix approach, combined with the OS-EM iterative reconstruction algorithm, enabled to characterize the system performances and to compare it to the state of the art. Sensitivity of about 0,027% in the center of the field of view combined with a tomographic spatial resolution of 0,87 mm were obtained.

The major drawbacks of Monte Carlo methods led us to develop an efficient and simplified modeling of the physical effects occurring in the subject. My approach based on a system matrix decomposition, associated to a scatter pre-calculated database method, demonstrated an acceptable time for a daily imaging subject follow-up (1h), leading to a personalized imaging approach. The inherent approximations of the scatter pre-calculated approach have a moderate impact on the recovery coefficients results, nevertheless a correction of about 10% was achieved.

**Keywords:** Monte Carlo simulations – System Matrix – Quantitative Iterative 3D reconstruction – Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) – Attenuation and Scattering correction