Étude et développement d'un imageur TEP ambulatoire pour le suivi thérapeutique individualisé en cancérologie

Vincent Vandenbussche

▶ **To cite this version:**

Vincent Vandenbussche. Étude et développement d'un imageur TEP ambulatoire pour le suivi thérapeutique individualisé en cancérologie. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA112249 . tel-01089144

HAL Id: tel-01089144
https://theses.hal.science/tel-01089144

Submitted on 1 Dec 2014

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

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

Université Paris-Sud

École Doctorale 517 :
Particules, Noyaux, Cosmos

Laboratoire IMNC

Thèse de doctorat

Discipline : Physique

par

Vincent Vandenbussche

Étude et développement d'un imageur TEP ambulatoire pour le suivi thérapeutique individualisé en cancérologie

Thèse soutenue le 30 septembre 2014 devant le jury composé de :

M.	Fabien Cavalier	LAL	Président du jury
M.	Gérard Montarou	LPC	Rapporteur
M^{me}	Alessandra Tonazzo	APC	Rapporteur
M.	Sébastien Jan	SHFJ	Examinateur
M.	Alain Prigent	Hôpital Bicêtre	Examinateur
M.	Yves Charon	IMNC	Directeur de thèse

Remerciements

Voilà la meilleure partie, la seule qui ne sera pas corrigée, pas censurée, qui ne parlera pas de science, et que pourtant tout le monde va lire : les remerciements !

Évidemment je me dois de remercier les membres du jury : Fabien Cavalier, Alain Prigent, Sébastien Jan, Alessandra Tonazzo et Gérard Montarou (Yves, tu auras un paragraphe spécial, ça arrive !). Ils ont été d'une bienveillance rare à mon égard, tant dans les rapports et commentaires concernant le manuscrit que pour la soutenance.

Maintenant, concernant le labo ! Tout le labo a vraiment été d'un soutien énorme, d'autant plus sur la fin de thèse ! Je ne me supportais plus moi-même pendant la dernière période de rédaction, ou juste avant la soutenance, mais tout le laboratoire a toujours été là à m'encourager et à m'aider ("VV J-30", merci Albertine et Cécile !), à supporter mon humour pourri et mes humeurs exécrables. J'ai pas de mots pour vous remercier suffisamment, mais je peux dire que je ne garde pas du tout un mauvais souvenir de la fin de thèse grâce à vous ! Je voudrais remercier plus particulièrement des personnes avec qui j'ai échangé au jour le jour ou qui m'ont marqué.

Pour rester politiquement correct, commençons par le directeur du laboratoire, Yves. Et ça tombe bien, c'est en même temps mon directeur de thèse ! En général, les remerciements concernant le directeur de thèse sont là par politesse... Pas de ça ici, tout ce qui est écrit est pensé et assumé. Par où commencer, si ce n'est par le commencement ? Impossible d'oublier cette première rencontre, ce jour où tu m'as secoué tellement fort que j'en avais les larmes aux yeux ! Apparemment ça m'a aidé à "commuter" (comme tu dis), ça m'a surtout montré une personne qui dit ce qu'elle pense, et ça c'est quand même agréable pour bosser tous les jours ! Après il y a également nos nombreuses discussions sur la politique, sur l'éducation, sur la recherche, ou même parfois sur les femmes, ces petits moments inoubliables. Toujours à l'écoute, même pour parler de mes questionnements métaphysiques, jusqu'à la fin de la thèse ! Alors que franchement, t'avais bien d'autres choses (hautement plus importantes) à faire. Et quand même, le plus important (c'est une thèse de physique après tout), nos discussions scientifiques : j'ai tout de suite eu beaucoup de respect pour toi, et tout au long de la thèse ce respect scientifique n'a cessé d'augmenter. Tant sur la rigueur (que j'ai un peu détesté durant la rédaction... Mes virgules avant les "et", mes "afin de" et mes "et" en début de phrase, ça va pas te manquer !), l'étendue de tes connaissances, ta façon de réflechir à mille choses en même temps, d'avoir des idées sans cesse nouvelles ! Ta pédagogie unique aussi lors des présentations, ton effort de toujours vouloir fluidifier et clarifier au mieux les propos, tu m'as impressionné pour tout ça ! Un dernier point, la facilité et la rapidité avec laquelle tu m'as cerné : tu as tout de suite compris ma personnalité, tu as toujours su à quel moment me secouer et à quel moment m'aider, avec une justesse qui a rendu cette thèse facile à vivre, et le travail avec toi toujours agréable. Bref, j'ai pas de mot assez fort pour te remercier.

Continuons sur la direction du laboratoire, avec le directeur adjoint Phillipe. Merci pour d'avoir été si accessible, toujours d'accord pour me recevoir et parler de science, de stratégie pour l'avenir, de postdoc, ou de l'amérique du nord bien sûr ! Merci beaucoup pour ces heures de discussions très intéressantes où tu as su me conseiller avec justesse et sagesse. J'ai pas écouté tous tes conseils, je suis un peu têtu hélas, mais nos discussions m'ont toujours aidé et éclairci les idées.

On descend encore d'un cran dans la hiérarchie avec Laurent, mon cher chef d'équipe. Tu es probablement avec Yves la personne que j'ai le plus admiré professionnellement durant cette thèse. Ton énergie (infinie ?) et ta passion pour la science rayonnent autour de toi. Tu es un scientifique incroyable, un instrumentaliste hors pair, avec qui travailler devient un pur bonheur lorsqu'on arrive à te suivre (c'est la partie la plus compliquée : tu vas trop vite pour nous pauvres mortels). Ces quelques semaines à travailler sur MAGICS en particulier ont été vraiment très stimulantes, et j'ai beaucoup appris à ton contact. Dernier point, tes petites chamailleries avec Yves font partie des moments les plus drôles de ma thèse !

Un grand merci à Marc-Antoine, qui m'a beaucoup aidé et m'a très bien conseillé tout au long de cette thèse et lors de la rédaction ("le photon est fourbe !"). J'aime beaucoup ta force tranquille, qui amène un peu de calme (nécessaire) dans l'équipe lors des réunions et en général !

Albertine : ma maman du labo, je te dois énormément. Tant scientifiquement qu'humainement ! Toujours gentille, que ça soit au labo, comme en conf, toujours à prendre soin des autres (même parfois au détriment de ton propre bien-être, fais attention à toi quand même...), j'aime beaucoup ton altruisme. Je suis désolé de t'avoir malmené sur la fin de thèse, à cause des relectures incessantes, ou pour les répétitions de soutenance... Merci pour tout ça ! Je regrette juste qu'on ne travaille ensemble qu'à la fin de mon séjour au labo, parce que c'est un bonheur de collaborer avec toi. Merci aussi à Florent au passage, pour m'avoir ramené chez moi au retour de Séoul, et qui malgré lui m'a beaucoup aidé lors de la rédaction à travers son propre manuscrit de thèse.

Passons aux thésards du labo, maintenant. Petite Amandine, tant de choses à dire sur toi ! Je vais pas trop balancer en public ! Plus sérieusement, même si je n'ai fait que la moitié de ma thèse en ta compagnie, ta bonne humeur permanente a été décisive pour mon bien-être. T'es un petit soleil à toi toute seule, qui rayonne d'optimisme et d'énergie, c'est un vrai bonheur de t'avoir comme amie. Et au-delà de ça, t'es une des personnes qui m'ont le plus touché par ta force et ta fragilité (bien cachée celle-là, certes !). Ça va beaucoup me manquer de plus te voir tous les jours !

Cécile, toi aussi je te remercie pour les petites pauses le matin, pour m'avoir écouté sans jamais me juger (c'est toujours très agréable de parler avec toi), et pour avoir apporté ton rire à mes journées. J'espère qu'on pourra encore beaucoup parler de bouquins (et en échanger), de science et de religion, et de plein d'autres choses ! Même si tu as tendance à ne pas voir tes nombreuses qualités, t'es une personne brillante et tu m'impressionnes sur de nombreux points ! Je regrette juste que tu sois arrivée si tard au labo, un an c'est court !

Sara, la dernière de la super équipe des thésardes de 1ère année (2ème année maintenant, je vieillis !). Merci pour toutes ces disputes très marrantes, tu pars toujours au quart de tour et ça m'amuse au plus haut point ! Reste comme tu es, continue la thèse comme ça, le prix du meilleur poster n'était que le commencement :) Merci de m'avoir soutenu et aidé pendant ces nombreux mois.

Yan, le dernier mec thésard du labo, désolé de te lâcher ! Merci pour les petites discussions du soir qu'on avait (souvent quand on était les 2 derniers au labo !), parler avec toi a toujours été rafraîchissant, que ça soit par ton humour massacrant et trash (tu me fais tellement rire parfois !), tes explications scientifiques fascinantes autour de ton sujet, les petits moments jeux vidéo, ou encore par ta sensibilité et ta gentillesse !

Merci Fanny de nous montrer ce qu'est un thésard qui a la force tranquille, mais n'oublies pas de prendre des pauses parfois ! Et travaille sur le check ! ;)

Enfin merci ma cobureau, Pauline, avec qui j'ai probablement passé plus de temps que quiconque pendant ces 3 ans de thèse, et avec qui j'ai eu quelques disputes, de nombreuses discussions scientifiques et politiques (qui me manquent), et surtout d'innombrables fou

rires ! Merci de m'avoir tenu compagnie et supporté tout ce temps ! Quand même, tu m'as bien manqué sur la fin de thèse, le bureau était bien vide sans toi !

Morgane (je sais que t'es plus une thésarde mais c'est pas grave !), j'ai appris tardivement à te connaître. Mais plus on te connais, plus on a envie d'en apprendre, tu es vraiment une belle personne pleine de qualités humaines et professionnelles. Je te remercie pour tes nombreux conseils éclairés (et les cake pops !), ta disponibilité et ta patience (notamment pour les répétitions !).

Il y a également des anciens du labo qui ont été décisifs, et que je veux remercier. En premier lieu Estelle, qui m'a donné envie de faire une thèse dans ce labo. Tu es la gentillesse personnifiée, et tu m'as toujours impressionné par ta vivacité, ta capacité à faire plein de choses en même temps (en les faisant toutes super bien...), et ton sang-froid en toute situation. Tu es et resteras un modèle pour moi sur beaucoup de points !

Nicolas, l'exemple à suivre à mes yeux en instrumentation et en manips. T'es juste excellent, tu sais tout faire, je peux te dire que c'est pas toujours facile de passer après toi dans l'équipe ! Merci de m'avoir expliqué tant de choses sur les SiPM, en électronique, en LabVIEW, et en instrumentation en général ! J'ai beaucoup appris à ton contact.

Merci aussi à Barbara, Chloé, Didier, Jacques-Antoine, Simon...

Parmi le service instrumentation, commençons par Lool, l'homme qui comprend tout, l'homme qui sait tout faire : mécanique, électronique, instrumentation, physique, valorisation (et j'en oublie plein, désolé !)... T'es juste impressionnant, et pourtant super modeste ! Merci de m'avoir aidé à de nombreuses (innombrables devrais-je dire ?) reprises ! Et toujours comme il fallait, tu te trompais pas ! Et en plus, ton humour (qu'on aime détester) est tellement croustillant, t'es juste trop marrant !

Je remercie également Batiste qui, bien que toujours occupé, passait me voir dès que j'étais à l'atelier ! Toujours de bon conseil, prêt à m'aider et me conseiller quand je faisais des bêtises avec le tour, ou avec la fraiseuse par exemple... Ça m'a beaucoup aidé !

Cédric, tu es arrivé tard dans ma thèse, mais j'ai beaucoup apprécié de travailler avec toi ! Tu as toujours le sourire, tu fais toujours tout ce que tu peux pour aider, et t'es super sympa ! Bref c'est toujours cool d'aller te voir !

L'équipe administrative du labo a également été d'un grand soutien pour moi tout au long de ces trois années. Vous m'avez tous beaucoup aidé, même si je vous l'ai certainement jamais (assez) dit, et j'en suis désolé. Christiane, merci pour ta bonne humeur et ton accueil toujours chaleureux. Même quand je venais te voir pour des broutilles (genre trouver une pile LR44 en urgence...), tu faisais toujours tout ton possible pour m'aider, c'était vraiment super. Merci Alexandra, pour m'avoir aidé à de nombreuses reprises, malgré toutes mes bêtises dans les demandes d'achat, d'ordre de mission, et j'en passe... Merci Nathalie, tu es également un modèle pour moi, toujours patiente, gentille, prête à aider, avec le sourire, et à me passer parfois des commandes en urgence à 18h alors que tu étais sur le départ... Bref, tu as beaucoup facilité ces trois années ici, je pense que je ne t'ai pas assez remerciée pour ça. Christian, bien qu'arrivé il y a peu, j'aime beaucoup parler et travailler avec toi ! Tu m'accueilles également toujours avec un grand sourire, prêt à m'aider en toute situation, vraiment tu rendais plus légère la partie administrative, et crois moi c'est pas rien comme compliment venant de moi !

Il y a également de nombreux stagiaires et non permanents avec qui j'ai passé beaucoup de bons moments. Sans être exhaustif (spécial dédicace pour toi Amandine !) il y a Zack, Dorian (pour le bowling !), Sriram, Nicolas (pour le tennis !), Michael, Julia (qui a été décisive pour rendre le manuscrit !), Caroline (et ses clics innombrables !), Farnoosh, Julien, Benjamin, Julie, Émilie (bienvenue pour la thèse !), David, Sara...

Merci à Frédéric (un stagiaire à part), qui a effectué son stage avec moi, et avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler. Tu as toujours tout compris avec une rapidité impressionnante ! Je te souhaite bon courage pour ta thèse qui démarre maintenant !

En dehors du labo, il y a également des personnes qui ont été fondamentales durant ces trois années.

D'un point de vue assez formel, mais pas tant que ça, je tiens à remercier Elias et Achille. Après tout, c'est en partie grâce à vous que je suis là aujourd'hui. Il y a quelque chose en vous qui m'a inspiré en M1 et M2, et m'a donné envie de faire une thèse et de continuer dans ce domaine.

Guillaume alias Guigui, membre fondateur (et auto-proclamé) de la Dream Team ! Après la licence et surtout un master inoubliable ensemble, on peut dire qu'on a eu pendant ces 3 années de thèse une vie privée (pas ensemble, je précise !) digne des meilleurs épisodes des feux de l'amour ! Cette première année de thèse sympa, puis la deuxième année où tu m'as laché pour Londres, et cette troisième année pleine d'imprévus... tout restera gravé à vie en moi ! Je te remercie pour ton soutien, pour m'avoir secoué parfois (souvent ?), pour m'avoir récupéré à la petite cuillère (comme tu le dis si bien) de nombreuses fois, et ce malgré le fait que je refais toujours les mêmes erreurs ! Promis, un jour ça va se calmer ! Et le plus tôt sera le mieux ! Oublies pas, un jour on monte notre startup, on va tout déchirer ! Bref, pour te remercier au mieux j'ai presque envie de dire : "puisqu'à deux on est invincibles", "un ami comme toi" ça ne s'oublie pas ! ;)

Je veux aussi remercier l'équipe NPAC (dont fait partie Guillaume d'ailleurs !) : Agnès, Asénath, Estelle, Jérémy, Marco, Pierre et Samuel (c'est par ordre alphétique les gars, cherchez pas à savoir qui je préfère !). Les repas ensemble (entre autres) étaient toujours un moment bonheur en votre compagnie. Agnès, merci pour ton humour infini, ta passion de la cosmo que j'admire, et tes coups de main quand j'avais besoin de toi (genre l'insertion professionnelle en M2 NPAC !). Asénath, Miss L'Oréal, merci de me faire toujours autant rire avec tes "pourquoi" à répétitions ! Estelle, tu feras une carrière brillante, merci de m'avoir toujours soutenu dans les moments de galère (comme m'accueillir chez toi plusieurs jours...). Jérémy, mon cher collègue de stage de L3 ! T'es tellement marrant comme mec, toujours cool, jamais stressé, et pourtant juste efficace ! Ce stage de L3, où on frisait le record du monde au spider solitaire, ça c'était la classe ! Je te félicites encore pour tes accomplissements tant professionnels que personnels (il est trop mignon ton petit bébé !), mais nous oublie pas pour le mariage ! Marco, sacré Marco ! J'avoue t'avoir parfois un peu détesté (comme le jour de ton déménagement...), mais je t'adore quand même au final ! Tu m'as tué en me faisant courir, tu m'as fait mourir de rire avec ton canapé dans l'ascenseur de l'IAS... Bref, merci pour tous ces moments ! Pierre, vraiment faut que t'arrêtes de grandir, tu me déprimes à chaque fois que je te vois, je me sens petit ! Ces repas NPAC étaient toujours pimentés par ton sens de l'humour, et ta façon d'emmerder Guigui ! Enfin Samuel, mon camarade représentant des doctorants (entre autres) ! Merci pour ces innombrables discussions politiques et métaphysiques, ainsi que pour ton sens de l'humour décalé ! Ah, l'équipe NPAC, merci aussi à vos +1 ! Je prends pas de risque pour le futur, je mets pas de noms ! :p

Céline ma sister préférée ! Je sais pas comment te remercier ! J'aime que tu me dises toujours ce que tu penses, je sais toujours à quoi m'en tenir avec toi ! Merci pour m'avoir aéré l'esprit de très nombreuses fois (au ciné, au resto, dans des expos...), pour m'avoir écouté me plaindre, pour m'avoir aidé à trouver des solutions à mes problèmes, et plein d'autres choses aussi ! Pour résumer, je sais que tu seras toujours là pour moi, et c'est inestimable pour moi ! Merci aussi à François, qui a notamment relu ma thèse pour traquer les fautes d'orthographe !

Enfin un grand merci à ma petite Maman, avec qui on se prend beaucoup la tête mais que j'aime beaucoup, et qui est toujours là dans les moments difficiles, sans jamais me juger ! Tu m'as toujours soutenu à ta façon, sans vraiment comprendre mes choix (moi non plus je les comprends pas toujours en même temps !). Et un merci groupé avec Patrick, le pot de thèse était génialissime !

Table des matières

Remerciements **v**

Table des matières **ix**

Introduction **1**

I L'imagerie médicale : indications et modalités **5**
A Imagerie anatomique . . . 7
1 Tomodensitométrie . . . 7
1.1 Principe et évolution . . . 7
1.2 Exploitation dans un cadre clinique . . . 10
2 Imagerie par résonance magnétique anatomique . . . 12
2.1 Principe et évolution . . . 13
2.2 Exploitation dans un cadre clinique . . . 15
3 Conclusions sur l'imagerie anatomique . . . 16
B Imagerie fonctionnelle . . . 16
1 Tomographie d'émission monophotonique . . . 16
1.1 Principe et évolution . . . 16
1.2 Exploitation dans un cadre clinique . . . 18
2 Tomographie par émission de positron . . . 19
2.1 Principe . . . 19
2.1.1 Traceur . . . 20
2.1.2 Détection . . . 21
2.1.3 Principe de la reconstruction tomographique . . . 22
2.2 Histoire . . . 23
2.3 Exploitation dans un cadre clinique . . . 25
3 Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle . . . 25
3.1 Principe . . . 26
3.2 Exploitation dans un cadre clinique . . . 26
4 Conclusions sur l'imagerie fonctionnelle . . . 27
C Imagerie multimodale . . . 27
1 SPECT/CT . . . 28
2 PET/CT . . . 28
3 PET/MRI . . . 29
4 Conclusions sur la multi-modalité . . . 31
Conclusion du chapitre . . . 31

II L'émergence d'imageurs PET dédiés : le projet MoniPET **33**
A L'imagerie PET : indications cliniques et limites . . . 35
1 Les indications . . . 35
1.1 Neurologie . . . 35
1.1.1 Maladies neurodégénératives . . . 35
1.1.2 Bilan préopératoire d'une épilepsie pharmacorésistante 36

1.2 Cardiologie . . . 36
1.2.1 Perfusion myocardique . . . 37
1.2.2 Viabilité myocardique . . . 38
1.3 Cancérologie . . . 38
1.3.1 Diagnostic . . . 39
1.3.2 Suivi thérapeutique . . . 40
1.3.3 Radiothérapie et Hadronthérapie . . . 41
2 Évolution du contexte clinique actuel : vers une nouvelle génération d'imageurs PET . . . 42
B Le tomographe MoniPET : principe d'imagerie et caractéristiques . . . 44
1 Le cahier des charges et les solutions instrumentales . . . 44
2 Étude préliminaire de faisabilité . . . 45
2.1 Division de lumière : Résolution spatiale potentielle par division de lumière . . . 46
2.1.1 Modélisation de la division de lumière . . . 46
2.1.2 Résolution spatiale . . . 47
2.2 Géométrie du détecteur et faisabilité de la reconstruction tomographique . . . 48
2.2.1 Géométries étudiées . . . 48
a La référence : GEMINI GXL . . . 48
b Géométrie demi-cylindrique . . . 49
c Géométrie rectangulaire . . . 49
d Géométrie hexa . . . 50
e Géométrie trapèze . . . 50
2.2.2 Le protocole de simulations . . . 51
a Les caractéristiques instrumentales . . . 51
b Le fantôme de type Derenzo . . . 51
2.2.3 Performances spatiales . . . 51
Conclusion du chapitre . . . 55

III Le composant élémentaire de détection de MoniPET : principe et performances **57**
A Notions d'interaction du rayonnement gamma avec la matière 59
1 Les interactions du rayonnement gamma . . . 59
1.1 Effet Photoélectrique . . . 59
1.2 Production de paire . . . 59
1.3 Diffusion Compton . . . 59
1.4 Diffusion Rayleigh . . . 60
2 La détection de rayonnement gamma . . . 60
2.1 Détection directe : les semi-conducteurs . . . 61
2.2 Détection indirecte : les scintillateurs et photodétecteurs . 61
2.2.1 Le cristal scintillateur . . . 61
a Principe de fonctionnement . . . 61
b Fabrication de cristaux . . . 63
c État de surface et revêtement . . . 65
d Comparaison des scintillateurs : applications et caractéristiques . . . 65
2.2.2 Le photodétecteur . . . 67
a La technologie du vide . . . 67
b Les semi-conducteurs . . . 68
B Principe du détecteur élémentaire . . . 70

1 Principe de la localisation par division de lumière 70
1.1 Le concept original de la localisation par division de lumière 70
1.2 L'application à l'imagerie PET 70
1.2.1 La division de lumière pour la mesure de la DOI . . 71
1.2.2 La division de lumière pour la mesure de la position axiale 71
1.2.3 La division de lumière dans le cadre du projet MoniPET 71
2 Les choix instrumentaux 72
2.1 Le scintillateur : LYSO et GAGG 72
2.2 Le photodétecteur 73
2.2.1 Principe de fonctionnement des SiPM 73
2.2.2 Propriétés et caractéristiques des SiPM 77
a Le gain 77
b Bruit d'obscurité 77
c Bruit corrélé 78
d Efficacité de photodétection 80
e Dynamique de réponse 81
f Influence de la température 82
2.3 L'électronique de lecture : EASIROC 83
C Caractérisation des performances du détecteur élémentaire . 84
1 Matériels et méthodes 84
1.1 Dispositif expérimental 84
1.1.1 Réglages de l'électronique 86
1.1.2 Réglages des SiPM 87
1.2 Outils de simulations 88
1.3 Méthodes de localisation 89
1.3.1 Méthode linéaire 90
1.3.2 Méthode logarithmique 90
1.3.3 Méthode du contraste 90
1.3.4 Méthode du maximum likelihood 91
1.3.5 Méthode hyperbolique 91
1.3.6 Méthode du projet AX-PET 92
2 Résultats et performances expérimentales 92
2.1 Introduction 92
2.2 Influence du revêtement 95
2.2.1 Revêtement spéculaire 95
a Résultats 95
b Limites expérimentales 96
2.2.2 Revêtement diffusant 97
a Simulations et limites rencontrées 97
b Résultats expérimentaux 98
2.3 Influence du matériau scintillateur 100
2.4 Influence de la longueur du cristal 102
2.5 Influence de l'énergie collectée dans le barreau scintillateur : coupure en énergie 103
2.6 Influence de la section des cristaux 104
2.7 Influence de l'algorithme de localisation 106
3 Considérations statistiques sur la division de lumière 106
4 Discussion 109
Conclusion du chapitre 110

A Imagerie PET : principe et grandeurs caractéristiques 113
1 Acquisition des données : nature des événements 113
1.1 Coïncidences 113
1.1.1 Coïncidences vraies 113
1.1.2 Coïncidences diffusées 113
1.1.3 Coïncidences fortuites 113
1.1.4 Coïncidences multiples 114
1.2 Singles 114
1.3 Hits 115
1.4 Stockage des données 115
2 Limites physiques et instrumentales 116
2.1 Limites sur la résolution spatiale 116
2.1.1 Limites physiques intrinsèques 116
2.1.2 Limites liées au système de détection 117
2.1.3 Limite inférieure sur la résolution spatiale 117
2.2 Diffusions Compton inter-cristaux 118
2.2.1 Position du problème : cas simple 118
a Distribution des interactions 118
b Effet de la coupure sur la délocalisation de l'événement 119
B Caractéristiques d'un module 121
1 Les différentes méthodes d'encodage 121
2 Les exemples de PET commerciaux et en développement 122
2.1 Quelques exemples de tomographes industriels 122
2.2 Quelques exemples de tomographes en développement . . 123
3 Étude des propriétés d'un module du projet MoniPET 124
3.1 Arrangement des cristaux 124
3.2 Dispositif expérimental 125
3.2.1 Enrobage des cristaux 126
3.2.2 Mise en œuvre des SiPM 126
3.2.3 Lecture et traitement des événements 126
3.3 Homogénéité des réponses spatiale et énergétique 127
3.3.1 Profil en lumière 127
3.3.2 Résolution en énergie 128
3.3.3 Réponse spatiale 128
3.3.4 Discussion sur les performances du module 128
3.4 Influence des diffusions inter-cristaux 129
3.4.1 Cas d'une source d'incidence normale 130
3.4.2 Cas d'une source d'incidence quelconque 131
3.4.3 Discussion 131
C Reconstruction d'image 132
1 Méthode 132
1.1 Paramétrisation de l'image 133
1.2 Modélisation de la matrice système 133
1.3 Choix du projecteur 134
1.4 Maximum Likelihood Expectation Maximization (MLEM) 134
1.5 Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM) . . . 135
2 Corrections et raffinements 136
2.1 Normalisation 136
2.2 Correction d'atténuation 136
2.3 Correction des coïncidences fortuites 136
2.4 Correction des coïncidences diffusées 137

2.5 Modélisation dans l'espace image : Point Spead Function (PSF) . . . 137
2.6 Mesure du TOF . . . 137
3 Conclusion sur la reconstruction tomographique . . . 138
D Mise en coïncidence de deux modules : formation de la première image . . . 138
1 Matériels et méthodes . . . 138
1.1 Dispositif expérimental : mise en coïncidence de deux modules . . . 138
1.2 Traitement des données . . . 139
2 Formation de la première image . . . 140
Conclusion du chapitre . . . 141

V Performances de l'imageur MoniPET **143**
A L'imageur MoniPET : configuration finale et simulations . . . 145
1 Arrangement des cristaux et géométrie . . . 145
2 Simulations et traitement des données . . . 146
3 Algorithme de reconstruction tomographique pour MoniPET . . . 149
B Performances de l'imageur MoniPET . . . 149
1 Conditions de simulations . . . 149
2 Résolution spatiale intrinsèque : mire de points sources . . . 150
3 Fantôme de type Derenzo . . . 150
4 Protocole NEMA NU 2 : évaluation standardisée des performances de MoniPET . . . 152
4.1 Résolution spatiale . . . 152
4.2 Scatter Fraction et Noise Equivalent Count Rate . . . 153
4.2.1 Scatter Fraction . . . 153
4.2.2 NECR . . . 154
4.3 Sensibilité . . . 156
4.4 Qualité d'image et quantification . . . 157
5 Performances de MoniPET : résumé comparatif . . . 161
C Introduction à la quantification en suivi thérapeutique . . . 164
1 Les différents indicateurs et critères . . . 164
2 Discussion . . . 165
Conclusion du chapitre . . . 166

Conclusion générale et perspectives **167**

Bibliographie **171**

Introduction

Depuis le début du XX^{e} siècle, des avancées scientifiques et techniques issues de la Physique, fondées sur la transmission de rayons X, la radioactivité, les ultrasons ou encore la résonance magnétique ont nourri l'essor de l'imagerie médicale. Combinée à l'émergence d'outils informatiques toujours plus puissants, ces instruments permettent aujourd'hui de générer et traiter des images de plus en plus précises et riches en informations, au plus grand bénéfice du praticien hospitalier et des patients.

La tomographie par émission de positrons (PET pour Positron Emission Tomography) est un des fruits de cette dynamique scientifique conjuguant interdisciplinarité et recherche translationnelle. Cette modalité d'imagerie assez récente - l'apparition des premiers prototypes à anneaux remonte à la fin des années soixante dix - est de nature radioisotopique et rend compte de l'activité métabolique d'une structure biologique ou d'un organe. De par sa haute sensibilité, son caractère fonctionnel et quantitatif, sa large gamme de traceurs et sa complémentarité avec la tomodensitométrie (ou CT pour Computed Tomography) ou encore l'imagerie par résonance magnétique (IRM), elle s'impose comme un outil d'imagerie incontournable. Son exploitation s'étend sur une large gamme de cas cliniques : de la cancérologie (pour le diagnostic, le suivi thérapeutique ou encore le contrôle de dose en hadronthérapie) à la cardiologie, en passant par la neurologie. Hélas et en dépit d'une forte croissance du nombre d'équipements, son accessibilité au sein de l'Hôpital reste encore limitée, notamment en France. Environ 3000 tomographes PET sont aujourd'hui recensés ainsi dans le monde. À titre indicatif, 27000 IRM et 43000 CT sont recensés dans ce même périmètre. Outre l'approvisionnement en radiotraceurs, le prix d'achat élevé des systèmes PET semble aujourd'hui constituer le frein principal à une plus large exploitation de ces imageurs.

La réduction du coût des systèmes PET, au-delà de l'amélioration de leurs performances, constitue donc un véritable enjeu sanitaire et motive aujourd'hui l'émergence de nouveaux positionnements cliniques : PET corps entier "basses performances" exploitant des éléments reconditionnés à l'aide de techniques récentes, PET compacts à champ de vue réduit, dédiés à l'examen d'un organe ou d'une problématique de diagnostic... L'intérêt des PET dédiés repose notamment sur un constat simple : dans certains cas cliniques, une tomographie limitée à la région d'intérêt peut se substituer périodiquement (totalement dans certains cas spécifiques) à l'examen corps entier, qui n'est donc pas systématiquement nécessaire. C'est notamment le cas du suivi thérapeutique en cancérologie pour lequel, en dehors des métastases potentielles, c'est l'évolution de la tumeur (et sa structure interne) qui est placée au cœur de l'examen. Il en va de même en cardiologie où dans la plupart des cas, seule la zone du myocarde est d'intérêt. L'expression d'un besoin de tomographes dédiés, compacts et à coût réduit, est donc aujourd'hui établie sous réserve que ceux-ci se positionnent essentiellement comme des outils complémentaires des PET actuels. L'émergence de nouvelles approches instrumentales directement issues des recherches en physique des hautes énergies constitue aujourd'hui l'axe principal de réponse à ce défi.

C'est dans ce contexte, que le laboratoire "Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie" (IMNC UMR 8165) a décidé de s'engager dans le développement d'un imageur PET compact, coût réduit (avec pour objectif la moitié d'un PET classique) et transportable. Cette étude s'inscrit dans le cœur de métier de ce laboratoire interdisciplinaire qui a déjà développé avec succès des outils d'imagerie portables, tels qu'une gamma caméra miniaturisée dans le cadre du protocole du ganglion sentinelle pour le cancer du sein [Netter 2011], ou encore une sonde beta pour assister le geste chirurgical lors de l'exérèse de tumeurs cérébrales [Hudin 2013]. Pour mener ce projet, le laboratoire IMNC mobilise une expertise en instrumentation nucléaire (et la photodétection associée), des compétences en reconstruction tomographique (et les méthodologies associées) ainsi que des partenariats hospitaliers.

Le projet MoniPET (pour Monitoring PET) vise donc le développement d'un imageur "bon marché" mais offrant des performances spatiales au niveau des imageurs actuels (typiquement une résolution spatiale de l'ordre de 5 mm) et une quantification de la fixation en radiotraceur compatible avec une estimation fiable de paramètres métaboliques, par exemple ceux caractérisant l'évolution d'une tumeur. L'originalité du projet repose aussi sur des enjeux d'ergonomie : pour optimiser son exploitation, MoniPET se veut également ambulatoire et capable d'imager le patient dans son lit si nécessaire. Enfin, les deux cibles thérapeutiques ont été identifiées : la cardiologie (perfusion et viabilité myocardique) et la cancérologie (suivi thérapeutique).

Pour atteindre ses objectifs fondés sur un compromis coût/performances/ergonomie, le projet MoniPET conjugue une géométrie originale et des solutions instrumentales optimisées. La priorité est donnée à la réduction du coût de réalisation en minimisant les principaux postes de dépenses d'un PET : nombre de cristaux scintillateurs, photodétecteurs et voies de lecture. Outre la dimension axiale réduite (MoniPET n'a pas vocation a réaliser des images corps entier), la diminution du nombre de détecteurs nécessaires a été obtenue grâce à l'étude d'une géométrie compacte. Sur le plan instrumental, cet objectif s'est traduit par la mise en œuvre de la méthode de localisation par division de lumière sur des longs barreaux scintillateurs. Ce sont donc au final quatre leviers (géométrie originale, dimension axiale réduite, division de lumière et photodétection pixellisée avancée) qui structurent le projet MoniPET. L'objectif de cette thèse a donc été d'explorer puis de montrer la faisabilité de ce tomographe sur la base de tels choix instrumentaux. Après avoir situé les enjeux thérapeutiques du projet, posé les grandes lignes de son cahier des charges, décrit l'approche instrumentale et la méthodologie de l'étude, ce manuscrit présentera donc l'essentiel des résultats (par simulations et expérimentaux) qui ont permis de conclure quant à la faisabilité de MoniPET.

Plus précisément, une première partie sera consacrée à la présentation du contexte. Le chapitre I introduira les modalités actuelles d'imagerie corps entier donnant une image 3D et exploitées en routine dans les hôpitaux (CT, IRM, SPECT et PET). Après avoir défini le principe et l'historique liés à chacune de ces modalités, des exemples d'indications cliniques seront présentés, ce qui nous conduira à discuter de la multi-modalité, combinaison de ces différentes modalités d'imagerie. Le chapitre II se focalisera sur l'imagerie PET et ses indications cliniques, jusqu'à l'identification du besoin d'imageurs PET dédiés. A partir de ce constat, le cahier des charges du projet MoniPET sera défini et les choix instrumentaux seront explicités. En particulier, une première étude exploratoire bornant la plage d'exploitation de la localisation gamma par division de lumière et la formation d'une image 3D en fonction de la géométrie de l'anneau sera exposée, jetant les bases du développement de MoniPET.

Une seconde partie sera dédiée à la présentation des résultats de la thèse, ceux structurant l'étude de faisabilité. Le chapitre III traitera ainsi extensivement de la localisation division de lumière dans un cristal scintillateur et la photodétection associée. Outre le fonctionnement, les caractéristiques et les limites des SiPM, nous discuterons de l'optimisation expérimentale des performances par division de lumière à partir de toute une gamme de paramètres, tels que le matériau scintillateur, la longueur des barreaux, ou encore l'algorithme de localisation. Une attention particulière sera apportée à l'étude des revêtements optiques, critiques pour les performances de la localisation par division de lumière. Sur la base de ces résultats, le chapitre IV sera consacré aux conditions de formation de la première image : robustesse des performances (réponse spatiale et résolution en énergie) à l'échelle d'un module (assemblage de 8 barreaux), étude par simulations des effets de la diffusions inter-cristaux, présentation des méthodes de reconstruction tomographique... Ces tests sur un module seront illustrés par une première image 2D d'une source de ^{22}Na obtenue avec deux modules MoniPET. Ces données expérimentales nous conduiront à l'estimation des performances globales de l'imageur MoniPET en configuration complète qui fera l'objet du chapitre V. À partir de simulations Monte Carlo réalisées sur la plateforme GATE et calées sur les résultats expérimentaux présentés aux chapitres III et IV, nous présenterons une évaluation des performances à l'aide du protocole standardisé pour les imageurs PET : le protocole NEMA NU 2. Une comparaison avec les imageurs PET cliniques actuels sera proposée, afin de situer les performances de l'imageur MoniPET par rapport au marché actuel. L'exposé de ces résultats sera étendu à une discussion préliminaire sur les conditions de quantification nécessaires au suivi thérapeutique en cancérologie.

Enfin, nous conclurons par une synthèse de l'ensemble des résultats obtenus ouvrant sur les performances de l'imageur et son potentiel clinique, avant de détailler les perspectives du projet, tant instrumentales que cliniques à court, et moyen termes.

I L'imagerie médicale : indications et modalités

- Engage le jeu que je le gagne !
- L'âme sûre ruse mal !

Extrait de la joute oratoire entre Caracole et Sélème, La Horde du Contrevent, [Damasio 2004]

Sommaire

A Imagerie anatomique 7
1 Tomodensitométrie 7
2 Imagerie par résonance magnétique anatomique 12
3 Conclusions sur l'imagerie anatomique 16
B Imagerie fonctionnelle 16
1 Tomographie d'émission monophotonique 16
2 Tomographie par émission de positron 19
3 Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle 25
4 Conclusions sur l'imagerie fonctionnelle 27
C Imagerie multimodale 27
1 SPECT/CT 28
2 PET/CT 28
3 PET/MRI 29
4 Conclusions sur la multi-modalité 31
Conclusion du chapitre 31

L'imagerie médicale est un terme générique désignant les moyens de former l'image (à visée médicale) d'une structure anatomique ou fonctionnelle à partir d'une acquisition de données, grâce à des outils de détection de natures différentes. Le principe fondateur est de mettre à disposition du praticien, de manière rapide et efficace, une représentation visuelle d'informations à caractère médical. On attribue généralement l'invention de l'imagerie médicale à Wilhelm Röntgen, en 1895, avec notamment la célèbre image de la main de sa femme (cf Figure I.1).

FIGURE I.1 – *Première image radiographique : la main de la femme de Wilhelm Röntgen*

Cette image est l'une des premières images radiographiques, sur laquelle on peut distinguer le squelette, ici les os d'une main. À partir de rayons X en transmission, détectés à l'aide d'un film photographique, une image est produite. Les os étant plus denses que les tissus mous, les rayons X sont davantage atténués lorsqu'ils traversent les os que les tissus mous. Ainsi, la radiographie donne une image des os de la main, représentés en noir sur cette photo. Ce sont les prémices de l'imagerie médicale, et en un siècle, c'est un domaine qui a beaucoup évolué. En effet, beaucoup d'autres modalités d'imagerie vont apparaître au fil du temps, chacune offrant des avantages et des inconvénients vis-à-vis des autres, et élargissant de plus en plus le champ des possibles.

L'imagerie médicale est aujourd'hui utilisée dans des domaines allant des neurosciences à la physique, de l'évaluation préclinique au contexte clinique, du diagnostic au suivi thérapeutique. C'est un outil indispensable au quotidien de la pratique clinique, et dont le potentiel de progrès pour la médecine reste immense au rythme actuel compte tenu des avancées scientifiques et technologiques.

L'imagerie médicale peut se diviser en deux grandes catégories : l'imagerie anatomique et l'imagerie fonctionnelle. La première offre une bonne localisation spatiale, et permet d'identifier des structures anatomiques. La seconde offre quant à elle une information fonctionnelle, reflétant une activité particulière du métabolisme. Nous allons, sans être exhaustif, présenter ces deux catégories, et donner des exemples de modalités associées. Toutes les modalités d'imagerie médicale ne seront pas détaillées, mais nous allons nous focaliser sur une famille particulière : celles qu'on peut trouver typiquement en service de médecine nucléaire et en service de radiologie dans les hôpitaux, et permettant d'effectuer des images tridimensionnelles et corps entier de patients. En particulier, ces modalités sont associées à la tomographie par émission de positron, à travers la multi-modalité qui sera finalement abordée.

A Imagerie anatomique

De nombreuses modalités d'imagerie anatomique existent et sont aujourd'hui utilisées en routine clinique. L'objectif ici n'est pas de faire une liste exhaustive de ces modalités, mais plutôt de présenter les modalités d'imagerie associées a l'imagerie PET : en particulier la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique.

1 Tomodensitométrie

La tomodensitométrie (en anglais CT pour X-ray Computed Tomography) est une méthode d'imagerie anatomique basée sur la transmission de rayons X, ayant une résolution spatiale inférieure ou de l'ordre du millimètre. La durée typique d'un examen corps entier est de l'ordre de quelques dizaines de secondes. Parmi les modalités que l'on va aborder, c'est la plus répandue avec environ 43000 appareils à travers le monde.

Le CT est rendu possible dans les années 60 avec le développement d'ordinateurs de plus en plus puissants. C'est Cormack qui aurait développé le premier une méthode permettant de calculer la distribution d'absorption des radiations dans le corps humain, par transmission de rayons X [Cormack 1963]. Cependant, l'idée sous-jacente est beaucoup plus ancienne. En effet, c'est Radon qui, dès 1917, montra que la distribution d'un matériau dans une zone pouvait être déterminée par les projections passant par cette zone [Radon 1917]. La première application connue du théorème de Radon ne fût pas dans le domaine de l'imagerie médicale, mais dans le domaine de l'astronomie, dès 1956, avec les travaux de Bracewell [Bracewell 1956]. Mais c'est finalement la contribution de Hounsfield qui fera de la tomodensitométrie ce qu'elle est aujourd'hui. En tant qu'ingénieur dans la compagnie britannique EMI, il est en effet reconnu comme l'inventeur du premier imageur par tomodensitométrie [Hounsfield 1973]. En 1979, le prix Nobel de médecine est décerné à Cormack et Hounsfield, pour le développement de cette modalité d'imagerie. Depuis lors, des avancées technologiques ont été réalisées, et les temps d'acquisition ou la résolution spatiale ont été améliorés notamment, comme nous allons le voir dans les paragraphes suivants.

1.1 Principe et évolution

Le principe de base du CT est de mesurer l'atténuation d'un faisceau de rayon X, à travers un patient, sous différents angles, afin d'en déduire une image de la densité des tissus. En pratique, un faisceau de rayons X en émission tourne autour d'un patient et est couplé à un détecteur permettant de mesurer l'atténuation à travers les tissus. Soit un faisceau incident d'intensité I_{inc} connue, et une distribution de l'atténuation dans le corps du patient $\mu(x, y, z)$. Alors, l'intensité transmise I_{trans} peut s'exprimer sous la forme suivante :

$$I_{trans} = I_{inc} e^{-\int_L \mu(x,y,z) dL} \tag{I.1}$$

où L est la ligne sur laquelle le faisceau X est émis. Physiquement, l'atténuation est liée aux interactions du photon X avec la matière, notamment les effets photoélectriques, Compton et Rayleigh.

On peut aisément calculer le coefficient d'atténuation linéique intégré sur une ligne, grâce au rapport des intensités incidente et transmise :

$$\int_L \mu(x, y, z) dL = ln\left(\frac{I_{inc}}{I_{trans}}\right) \tag{I.2}$$

Une projection est alors la mesure de ce coefficient linéique intégré pour toutes les lignes parallèles à L dans le champ de vue. Même si une projection permet de savoir grossièrement quels tissus sont traversés (plutôt osseux ou mous), cela ne permet pas de

remonter au coefficient d'atténuation local $\mu(x, y, z)$. Pour ce faire, une possibilité est de déplacer la source par rapport à l'objet. Après quelques tâtonnements, notamment avec les travaux de Oldendorf en 1961 qui faisait tourner la source autour de l'objet [Oldendorf 1961], c'est historiquement Cormack qui est reconnu comme ayant proposé la radiographie 2D en 1963, en formalisant le problème et sa solution. En faisant tourner la source autour de l'objet, et à l'aide de la transformée de Radon, il est possible de remonter à la distribution du coefficient d'atténuation. L'image de cette distribution offre alors une image structurelle de l'objet. Une fois la preuve de concept démontrée dans les années 60, la technologie utilisée a très vite évolué dans les années 70. Les principaux enjeux cliniques ayant guidé les développements technologiques sont la diminution du temps d'acquisition et l'amélioration de la résolution spatiale.

Diminution du temps d'acquisition

En moins d'une décennie, le temps d'acquisition d'une image est passé de quelques heures à quelques secondes pour une image. La première technologie, mise au point en

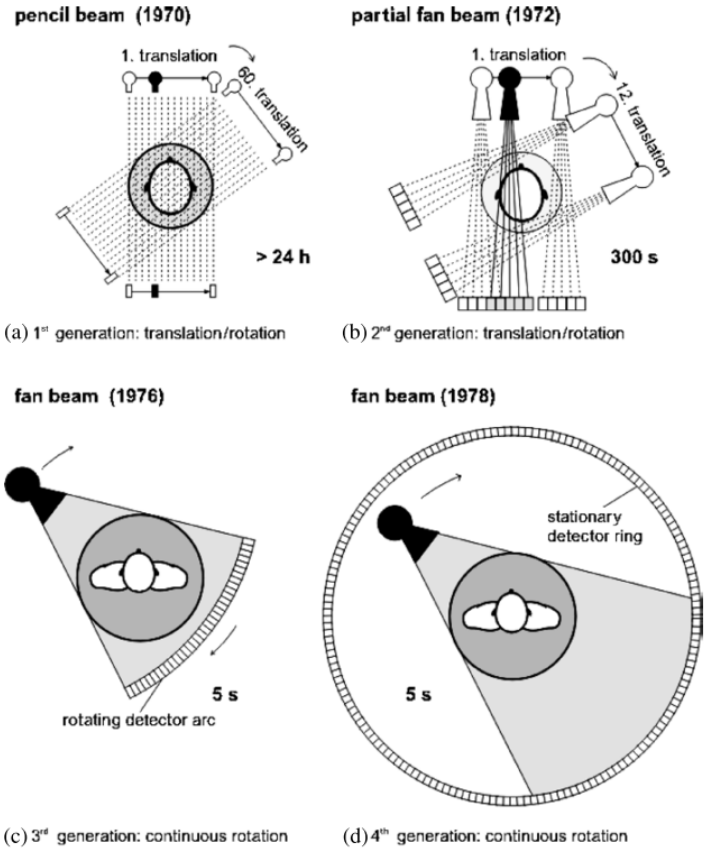


FIGURE I.2 – *Les quatre générations de scanner proposées dans les années 70, et leur temps d'acquisition approximatif associé (source [Kalender 2006])*

1970 par Cormack, consiste en un faisceau X monodirectionnel, couplé à un détecteur en vis-à-vis. Ce couple faisceau-détecteur va alors effectuer une série de translations, afin de sonder tout le champ de vue, puis effectuer une rotation et recommencer le même processus. Après plusieurs heures, et plusieurs projections, il est possible d'obtenir une carte de la distribution d'atténuation 2D. Dès 1972, Cormack modifie son dispositif, et échange le faisceau monodirectionnel contre un faisceau légèrement divergent en éventail, afin de couvrir un plus grand angle solide. D'ores et déjà, cette technique lui permettra de diminuer le temps d'acquisition : de plusieurs heures auparavant à environ 300 secondes

avec cette méthode. Très vite, une $3^{ème}$ génération va voir le jour. Dès 1976, un système basé uniquement sur la rotation (et non translation puis rotation) a été mis en place. Cette fois, il s'agit d'avoir un faisceau en éventail suffisamment divergent pour englober tout le champ de vue, couplé au détecteur de dimensions idoines. Ainsi, la source et le détecteur effectuent une rotation en phase autour du patient. Un mouvement de rotation est alors suffisant, permettant de réduire encore le temps d'acquisition : une image 2D est réalisée à partir d'une acquisition de 5 à 10 secondes environ. Très vite, en 1978, la 4ème génération est réalisée. Elle consiste en un anneau complet de détection stationnaire, au lieu d'un arc de détection en rotation avec le faisceau émetteur. En pratique, c'est la technologie dite de troisième génération qui est la plus répandue, car moins coûteuse.

Avec l'arrivée du collecteur tournant à la fin des années 80, les limites en terme de vitesse de rotation sont repoussées, permettant de diminuer le temps d'acquisition d'une image à environ 1 seconde.

Acquisition spiralée

Jusqu'à la fin des années 80, l'image se faisant coupe par coupe, une acquisition complète pouvait encore durer quelques dizaines de minutes. Les mouvements potentiels du patient sur un tel laps de temps, ainsi que le principe d'imagerie par coupe, entrainaient parfois des coupes non contigües.

C'est pourquoi dans les années 90 (et même dès la fin des années 80), l'idée d'une méthode permettant l'imagerie non pas coupe par coupe mais directement en volume commença à émerger : l'acquisition spiralée [Kalender et al. 1990b]. Cette évolution répond en particulier au besoin clinique d'avoir une meilleure résolution spatiale. En effet, lors d'imagerie CT, les images sont acquises par coupe afin d'obtenir une image 3D. Ces coupes, d'une épaisseur non négligeable (de 2 jusqu'à 10 mm à la fin des années 80), entraînent parfois la perte d'informations. On peut citer l'exemple des nodules pulmonaires, qui sont parfois très difficiles à localiser, car de petite taille. Malgré des efforts particuliers (avec des patients coopératifs ne bougeant que très peu), il est très difficile de localiser avec une bonne reproductibilité ces structures [Kalender et al. 1990a]. L'acquisition spiralée (continue, par rotation combinée au mouvement de translation dans la direction axiale du patient, comme le montre la Figure I.3) semble offrir une solution à ce problème. Dès

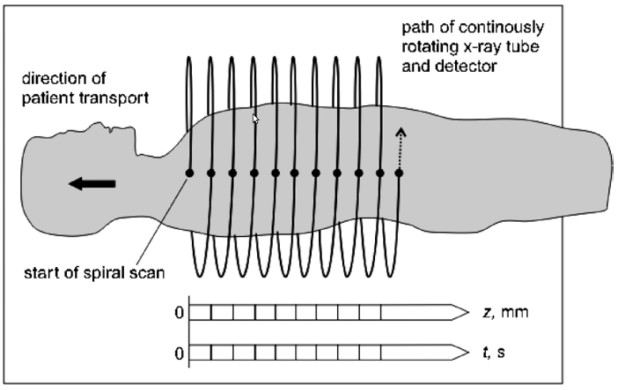


FIGURE I.3 – *Schéma explicatif de l'acquisition spiralée (source [Kalender 2006])*

1992, les fournisseurs annoncent des CT avec acquisition spiralée. Il s'en est suivi des développements très rapides sur cette technologie, qui ont également aidé à diminuer encore le temps d'acquisition.

Pour d'autres indications, notamment en cardiologie, un temps d'acquisition d'une coupe plus petit était encore nécessaire. Lors d'une angiographie coronaire en particulier,

malgré des images d'une grande qualité, le diagnostic pouvait être erroné dans 10 à 20 % des cas [Kalender 2006]. En cause, le temps d'acquisition d'une coupe trop élevé (environ 500 ms fin des années 90 voire 330 ms en 2004). Augmenter la vitesse devient technologiquement compliqué : le système atteint déjà une accélération de 30 g, et augmenter la puissance du faisceau X devient compliqué.

Une solution alternative fût alors proposée : le Dual Source CT (DSCT). Cela consiste

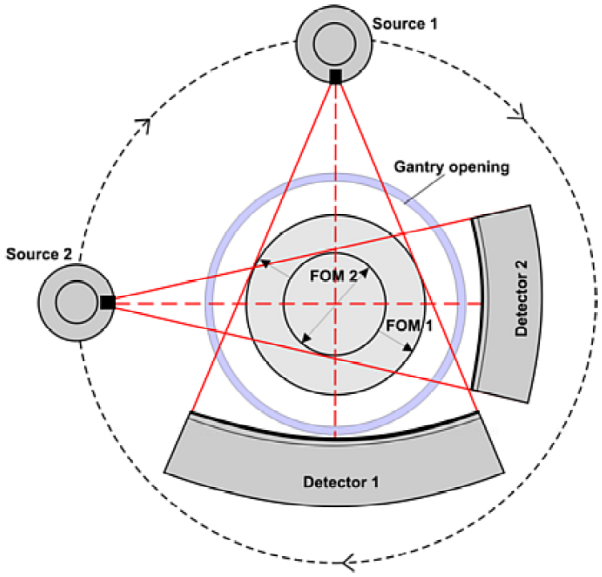


FIGURE I.4 – *Schéma illustrant le dual source CT (source [Kalender 2006])*

en l'utilisation de deux sources et deux détecteurs associés, placées à 90 ° (voir Figure I.4). Le champ de vue est restreint pour la deuxième paire faisceau X-détecteur, mais permet en revanche d'obtenir une image partielle en 80 ms environ. Ce qui est suffisamment rapide pour obtenir des images de bonne qualité en cardiologie, y compris de l'artère coronaire dès 2006 [Flohr et al. 2006].

Augmentation du nombre de rangées

Un autre levier d'évolution est l'augmentation du nombre de rangées de détecteurs, ainsi que la réduction de leur dimension. En 1998, un CT à 4 rangées est mis sur le marché, avec un temps d'acquisition pour une coupe de 0.5 s. Ainsi, 4 rangées de détecteurs sont utilisées en parallèle, ce qui diminue le temps d'acquisition. Dans la continuité, le début des années 2000 est marqué encore par la progression du nombre de rangées sur les CT : 16 rangées en 2001, 64 rangées en 2004. Jusqu'à atteindre quelques centaines actuellement (par exemple 192 chez Siemens ou 320 chez Toshiba). Parallèlement, en adéquation avec le nombre de rangées croissant, le faisceau X utilisé est non plus un faisceau en éventail, mais un faisceau conique. Cela permet de couvrir une plus grande zone et d'optimiser l'utilisation de la source X en admettant un plus grand angle solide, et donc de diminuer encore le temps d'acquisition. Mais la course à l'augmentation du nombre de rangées semble aujourd'hui terminée, et ce pour plusieurs raisons [Kalender 2005] : le coût, les artefacts liés à la dispersion du faisceau, et la dose reçue par le patient. À titre indicatif, la dose typique reçue lors d'un CT thoracique est de l'ordre de 7 mSv [Kalender 2014].

1.2 Exploitation dans un cadre clinique

Le domaine d'exploitation clinique du CT est vaste. Il comprend la cardiologie et la neurologie notamment, mais il est difficile de faire une liste exhaustive de toutes les

situations cliniques où cette modalité est employée. Néanmoins, on peut noter que son champ d'application se restreint au diagnostic. Le CT peut être exploité avec ou sans utilisation d'agent de contraste, selon les cas cliniques. Nous allons, à titre illustratif, donner un exemple dans chaque cas.

Exemple d'exploitation sans agent de contraste

On l'a souligné dans l'historique, le CT peut être utilisé pour localiser des nodules pulmonaires. La Figure I.5 illustre bien les possibilités du CT en terme de résolution spa-

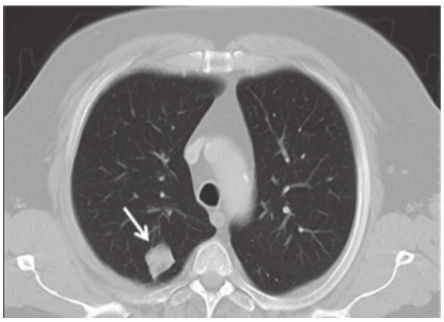


FIGURE I.5 – *Coupe provenant d'une image 3D obtenue par CT, avec nodule pulmonaire pointé par la flèche (source [Kalender 2014])*

tiale. On observe parfaitement, sur cette image CT, la présence d'un nodule pulmonaire, pointé par une flèche.

Exemple d'exploitation avec agent de contraste

L'imagerie CT est également utilisée pour l'imagerie cérébrale, notamment en cas d'hémorragie cérébrale. Grâce à l'injection d'iode dans le système vasculaire, on peut atténuer le flux incident de rayons X, et donc opacifier les vaisseaux sanguins sur l'image. Une hyperatténuation soulignera donc la présence d'hémorragie cérébrale, comme le montre la Figure I.6. On distingue aisément en blanc, avant injection de l'agent de contraste, un

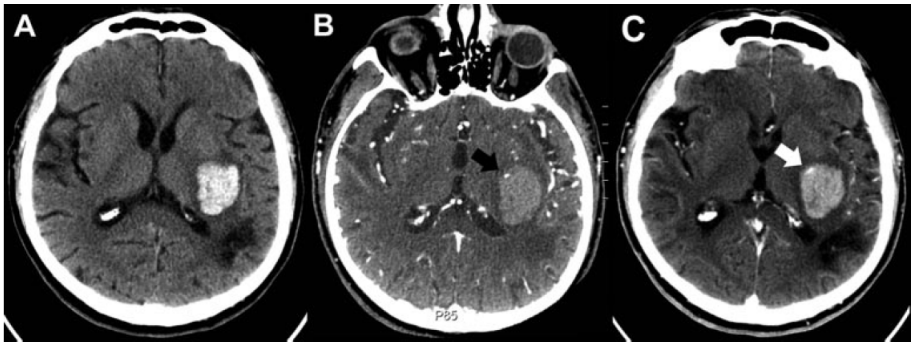


FIGURE I.6 – *Examen CT d'un patient atteint d'hémorragie cérébrale : juste avant injection de l'agent de contraste (A), immédiatement après injection de l'agent de contraste (B), quelques minutes après injection de l'agent de contraste (C) (source [Wada et al. 2007])*

hématome cérébral. Immédiatement après injection, on observe une zone hyperatténuée pointée par la flèche noire. Enfin, quelques minutes après injection, on observe un élargissement de la zone hyperatténuée. Cela montre alors la présence et la propagation de l'hémorragie.

Néanmoins, le CT reste une modalité non fonctionnelle, ionisante, et de faible contraste dans les tissus mous (comme le cerveau par exemple). En l'absence de contre-indication

(comme un pacemaker ou en cas de claustrophobie par exemple), l'IRM lui est donc préférée, car cette dernière n'est pas ionisante et offre un meilleur contraste, comme nous allons le voir.

2 Imagerie par résonance magnétique anatomique

L'IRM, pour Imagerie par Résonance Magnétique, est une modalité d'imagerie qui offre une résolution spatiale inférieure ou de l'ordre du millimètre, et une sensibilité à partir d'environ 10^{-6} à 10^{-7} moles de proton [Meikle et al. 2005]. Le temps d'acquisition corps entier à l'aide d'un scanner IRM est de l'ordre de 20 minutes typiquement. Elle est très répandue, avec environ 27000 appareils recensés dans le monde en 2012. C'est une technique d'imagerie qui dérive de la résonance magnétique nucléaire (RMN), découverte par Purcell [Purcell et al. 1946] et Bloch [Bloch 1946] en 1946. Ils recevront d'ailleurs le prix nobel de Physique en 1952 "pour leur développement de nouvelles méthodes de mesures magnétiques nucléaires de précision et leurs découvertes corrélatives". La RMN, très utilisée en chimie, permet d'étudier la composition moléculaire et atomique de composés chimiques. Mais d'autres applications vont apparaître au fil du temps, pour arriver à l'IRM. Dès 1954, sous la supervision de Purcell, Carr va mettre en place les prémices de l'IRM durant son doctorat [Carr et Purcell 1954]. En 1969, Damadian a l'idée de concevoir un scanner par résonance magnétique. Il observe en 1971 des différences dans les temps de relaxation magnétiques entre les cellules saines et les celulles cancéreuses, à l'aide de mesures effectuées sur des rats [Damadian 1971]. Il dépose d'ailleurs en 1972 une demande de brevet sur son invention. Pendant ce temps, Lauterbur propose en 1973 le premier système offrant une image 2D, à partir de quatre projections d'un fantôme composé de deux cylindres [Lauterbur 1973]. Il s'inspire en particulier des travaux de Carr. Dès 1974, il réalise une image 2D de la cage thoracique d'une souris vivante [Lauterbur 1974]. À la même époque, l'équipe de Mansfield développe de son côté une technique permettant d'effectuer des images de coupes plus rapidement que Lauterbur [Garroway et al. 1974]. En 1975, l'équipe d'Ernst propose d'utiliser la transformée de Fourier pour analyser le codage fréquentiel du signal [Kumar et al. 1975]. Ernst était un expert de l'analyse spectrale de signaux RMN, il a d'ailleurs obtenu le prix Nobel de chimie en 1991 "pour ses contributions au développement de la méthodologie de la spectroscopie de la résonance magnétique nucléaire à haute définition". Peu de temps après, en 1977, la première image d'un corps humain est réalisée par IRM, par l'équipe de Damadian. Puis en 1978, les premières images de patients atteints d'un cancer sont réalisées, toujours par Damadian (Figure I.7), et publiées en 1980 [Damadian 1980]. En 2003, Lauterbur et

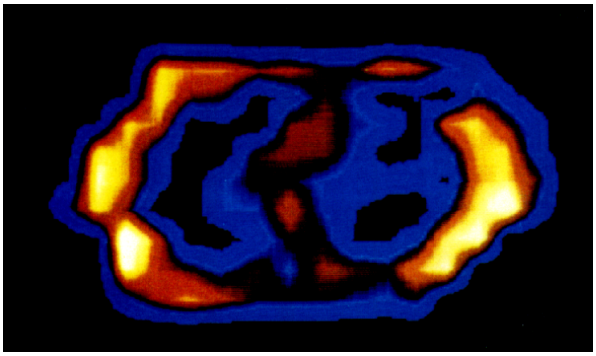


FIGURE I.7 – *Une des premières images d'un patient atteint de cancer du poumon : la tumeur est perceptible en bleu dans le poumon droit (source [Damadian 1980])*

Mansfield recoivent le prix Nobel de médecine pour "leurs découvertes concernant l'imagerie par résonance magnétique", créant au passage la polémique en raison de l'oubli de

Damadian.

L'IRM peut notamment être exploitée de façon anatomique ou fonctionnelle. Nous allons nous restreindre dans cette partie à l'exploitation anatomique.

2.1 Principe et évolution

Le scanner IRM utilise la combinaison de deux champs magnétiques : un champ uniforme et statique, et un champ avec gradient. À ces deux champs s'ajoutent des antennes qui vont produire et/ou capter un signal radiofréquence. Nous allons en décrire ici le fonctionnement sans entrer dans les détails techniques ni théoriques, afin d'offrir le minimum requis pour la compréhension de l'exploitation clinique.

Champ statique et aimantation

Le champ magnétique uniforme et statique, d'intensité 1.5 T pour la majorité des IRM cliniques actuels (on trouve également des IRM 3 et 7 T), peut être généré par plusieurs moyens. Historiquement, un aimant ferromagnétique fût la première solution technologique, et équipait donc tous les premiers IRM. Cette technologie a l'avantage de ne consommer aucune énergie, d'offrir un champ uniforme et d'être relativement peu coûteuse. Elle amène en contrepartie de nombreux inconvénients : un poids élevé, un champ non désactivable, et un champ peu intense (< 1 T en général). À présent, la majorité des IRM commercialisés utilisent des aimants supraconducteurs, même si ces derniers sont plus coûteux, tant à l'achat qu'à la maintenance. Ces aimants supraconducteurs sont généralement constitués d'un alliage de niobium-titane, à l'instar des aimants supraconducteur du LHC (Large Hadron Collider). Avec une telle technologie, on peut obtenir des champs magnétiques jusqu'à 10 T et plus.

Ce champ magnétique uniforme, souvent noté $\vec{B_0}$, est orienté dans la longueur de l'aimant, qui correspond à l'axe du patient. Placé dans un tel champ magnétique, le spin des protons des noyaux atomiques présents dans le corps du patient va alors suivre un mouvement de précession parallèlement (ou antiparallèlement) à l'axe de $\vec{B_0}$. Macroscopiquement, l'alignement des spins va provoquer l'apparition d'une aimantation. C'est cette aimantation qui va être mesurée en IRM. Concrètement, l'aimantation $\vec{M}$ suit l'équation fondamentale de la dynamique :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B_0} \tag{I.3}$$

Cette aimantation $\vec{M}$ est dépendante de la densité de protons notée ρ. Intuitivement, plus il y a une forte densité de protons, plus l'aimantation est élevée.

Champ impulsionnel et équation de Bloch

L'effet de résonance magnétique est lié à l'application d'un champ impulsionnel, noté $\vec{B_1}$, polarisé normalement à $\vec{B_0}$. La résonance magnétique apparaît pour une fréquence précise et connue, par exemple 63.9 MHz pour un proton plongé dans un champ $\vec{B_0}$ d'intensité 1.5 T. L'aimantation va alors suivre un mouvement de précession autour de ce champ $\vec{B_1}$. Si ce dernier est coupé, alors le système va relaxer jusqu'au niveau fondamental, à savoir la précession des spins sur le champ $\vec{B_0}$, en suivant l'équation de Bloch :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B_0} + \frac{1}{T1}(\vec{M_0} - \vec{M_{\parallel}}) - \frac{1}{T2}\vec{M_{\perp}} \tag{I.4}$$

Cette relaxation a deux constantes de temps caractéristiques, communément appelées T1 et T2. T1 est la constante de relaxation exponentielle de la composante longitudinale de l'aimantation, T2 est la constante de relaxation exponentielle de la composante

transversale de l'aimantation. Sur la Figure I.8, on peut observer comment se comporte l'aimantation après relaxation, ainsi que les normes de $\vec{M}_{\parallel}$ et $\vec{M}_{\perp}$, donnant accès aux temps caractéristiques de relaxation. Physiquement, le temps T1 est le temps de relaxa-

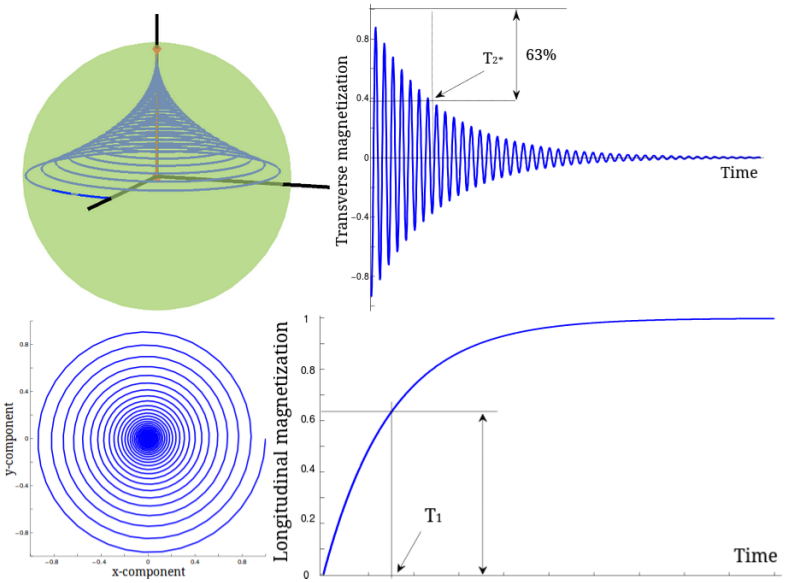


FIGURE I.8 – *Représentation de l'évolution dans le temps de l'aimantation juste après relaxation (en haut à gauche), avec évolution de $\vec{M}_{\perp}$ (en haut à droite) et $\vec{M}_{\parallel}$ (en bas à droite)*

tion spin-réseau, c'est-à-dire le temps de réalignement de l'aimantation avec $\vec{B}_0$. Le temps T2, quant à lui, est le temps de relaxation spin-spin, lié au déphasage entre spins.

Les trois grandeurs caractéristiques mesurées en IRM sont alors ρ, T1 et T2, et permettent de jouer sur les contrastes dans l'image IRM, comme l'illustre le tableau I.1. En effet, les différents tissus vont avoir des valeurs particulières pour chacun de ces paramètres. De plus, ces valeurs T1 et T2 évoluent différement lorsque le champ $\vec{B}_0$ est

Tissu	T1	T2	ρ
Matière blanche frontale	588 ± 74	65 ± 10	661 ± 29
Matière blanche occipitale	638 ± 83	70 ± 10	671 ± 31
Splenium	692 ± 65	63 ± 7	721 ± 29
Putamen	870 ± 89	62 ± 9	823 ± 26
Thalamus	935 ± 95	71 ± 20	810 ± 22

TABLE I.1 – *Temps de relaxations T1 et T2, et densité de proton (avec référence 1000 pour l'eau) mesurées avec un IRM 1.5 T pour quelques tissus [Warntjes et al. 2007]*

plus intense, ce qui a tendance à améliorer le contraste des images acquises avec un IRM à champ plus intense [Stanisz et al. 2005]. En pratique, selon les séquences d'impulsions choisies (temps d'écho, temps de répétition), on pourra effectuer une image T1, T2 ou densité de protons. De nombreux types de séquences et de méthodes sont possibles, afin d'éliminer la contribution de tissus particuliers, comme les graisses (Fat Sat), ou le liquide cérébro-spinal (FLAIR pour Fluid Attenuated Inversion Recovery), pour ne citer qu'eux.

Champ avec gradient

Afin de former une image, un gradient de champ magnétique est produit dans chaque direction (x, y et z), par 3 bobines. Chacune de ces bobines est capable de produire un champ à gradient constant. Ces gradients, de valeur connue, vont permettre d'encoder la

localisation spatiale lors de la mesure de l'aimantation.

2.2 Exploitation dans un cadre clinique

L'IRM étant une modalité d'imagerie polyvalente, son champ d'application est relativement large. Elle est très largement utilisée en neurologie, grâce à son grand contraste dans les tissus par rapport au CT. Sans être exhaustif, on peut citer des utilisations telles que la diagnostic de la sclérose en plaques, de l'angiographie ou encore la détection de tumeurs cérébrales [Mikulis et Roberts 2007]. L'IRM est également utilisée en cardiologie, de par sa bonne résolution spatiale et le fait qu'elle est non ionisante [Pouleur et al. 2008].

Pour chaque application, certaines méthodes, voire la combinaison de différentes méthodes, vont être privilégiées. À l'instar du CT, l'exploitation peut se faire avec ou sans agent de contraste, comme nous allons l'illustrer.

Exemple d'exploitation sans agent de contraste

En neurologie par exemple, l'IRM est recommandée pour le diagnostic de sclérose multiple [Loevblad et al. 2010]. De par les différents contrastes offerts par ses nombreuses

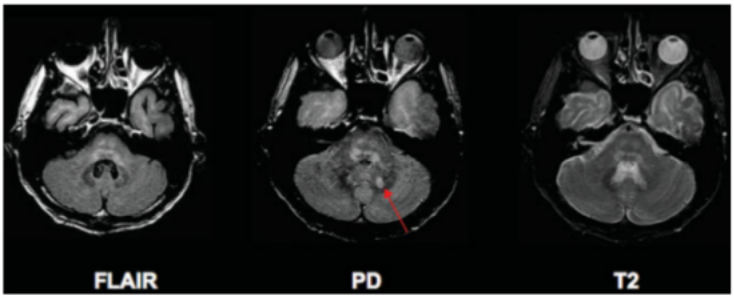


FIGURE I.9 – *Image obtenue à l'aide d'un IRM avec différentes séquences, montrant une plaque dans le noyau dentelé pointée par la flèche sur la séquence en densité de protons (source [Mikulis et Roberts 2007])*

séquences, elle permet de distinguer des plaques de sclérose cérébrale, comme on peut le voir sur la Figure I.9. En effet, si les séquences FLAIR et pondérée T2 ne montrent pas d'anomalie, la séquence densité de proton (PD) permet de mettre en évidence une plaque pointée par la flèche.

Exemple d'exploitation avec agent de contraste

Pour effectuer une angiographie par exemple, il est fréquent d'administrer du gadolinium, qui a pour effet de raccourcir le temps de relaxation T1 du sang. Cela permet de différencier le sang plus facilement des autres tissus, et d'offrir une image des vaisseaux avec un meilleur contraste. On observe parfaitement sur la Figure I.10 le système vasculaire cervicocérébral grâce au gadolinium, et en particulier des occlusions pointées par les flèches, suspectées d'être la cause d'un infarctus cérébral.

Mais l'IRM n'est pas seulement une méthode d'imagerie structurelle, elle peut également être fonctionnelle, et offrir d'autres avantages, comme nous allons le voir dans la section suivante.

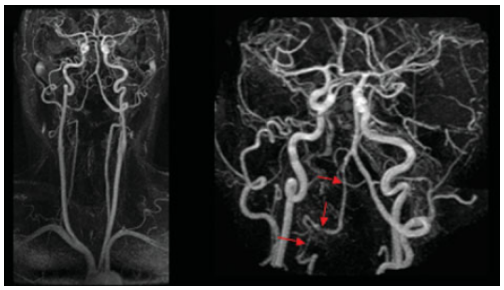


FIGURE I.10 – *Angiographie par IRM, avec utilisation de gadolinium comme agent de contraste (source [Mikulis et Roberts 2007])*

3 Conclusions sur l'imagerie anatomique

L'imagerie anatomique offre des images de grande qualité, et permet de déceler des anomalies structurelles, jusqu'à de petites dimensions. En effet, le CT comme l'IRM ont une résolution spatiale submillimétrique et isotrope. L'imagerie par IRM a l'avantage d'être non ionisante, et d'offrir généralement de meilleurs contrastes. Le CT quant à lui, a l'avantage d'avoir un temps d'acquisition plus faible, et peut être utilisé pour les patients ayant un pacemaker, les patients claustrophobes, ou encore les personnes ne pouvant rester immobiles (comme les enfants par exemple). C'est également un dispositif moins coûteux, et donc plus facilement accessible. Néanmoins, dans l'étude de certaines pathologies, l'imagerie structurelle est insuffisante. L'imagerie anatomique seule ne donne pas d'indices métaboliques, nécessaires à la compréhension de pathologies. Notamment, il existe des cas où des changements métaboliques ou fonctionnels surviennent sans changement anatomique associé. Mais ces modalités peuvent également apporter un repérage, combiné à un imageur fonctionnel. L'imagerie fonctionnelle peut quant à elle apporter une description plus précise de certaines pathologies, en particulier en offrant la possibilité d'une quantification précise.

B Imagerie fonctionnelle

Alors que l'imagerie anatomique délivre une image à caractère structurel de la zone étudiée, l'imagerie fonctionelle, quant à elle, offre une image décrivant une activité métabolique. Selon les cas cliniques, différents types d'activités métaboliques peuvent être caractérisés à l'aide de différents traceurs, et par différentes modalités d'imagerie, comme nous allons le voir.

1 Tomographie d'émission monophotonique

La Tomographie d'Émission MonoPhotonique (ou SPECT, pour Single Photon Emission Computed Tomography) est l'une des plus anciennes modalités d'imagerie radioisotopique. Elle offre une résolution spatiale de quelques millimètres, pour une sensibilité à partir d'environ 10^{-12} moles de radiotraceur. Pour un examen SPECT corps entier, le temps d'acquisition est typiquement de l'ordre de 60 minutes. C'est également une modalité très répandue, avec plus de 22000 appareils SPECT dans le monde. Nous allons voir ici son historique, ainsi que des exemples d'exploitation en contexte clinique.

1.1 Principe et évolution

Le principe du SPECT peut grossièrement se décomposer en trois étapes majeures. La première étape consiste en l'injection d'un radiotraceur dans un patient. Ce traceur, porteur d'une spécificité moléculaire ciblée en raison de son lien avec une pathologie,

est couplé à un marqueur radioactif, souvent du ^{99m}Tc ou de l'^{111}In. Le traceur va se fixer préférentiellement sur un organe ciblé (imliqué dans une pathologie donnée), et la concentration de ^{99m}Tc sera en conséquence plus forte dans cette zone. Le ^{99m}Tc est émetteur de photons gamma de 140 keV. La deuxième étape consiste alors à détecter ces gammas.

En ce qui concerne la détection, l'imageur SPECT est composé premièrement d'un collimateur (généralement en plomb ou en tungstène). Ce collimateur va permettre de focaliser l'image à l'infini (collimateur à trous parallèles) ou bien dans une zone définie (collimateur focal). Les gammas traversant le collimateur sont alors détectés par un cristal scintillateur suivi d'un photomultiplicateur (ou bien d'un semi-conducteur, selon la technologie choisie). Cet ensemble va convertir le gamma en signal électrique, et ainsi permettre la détection de l'événement. En effectuant plusieurs rotations, avec un pas défini selon les modèles, le détecteur planaire permettra d'imager la distribution de radiotraceur sous forme de projections.

À l'aide du principe de la transformée de Radon, l'image sera reconstruite à partir des différentes projections. C'est la dernière étape : la formation d'une image 3D de la distribution de radiotraceur dans le champ de vue. Parlons maintenant plus en détail des avancées effectuées concernant cette technologie depuis ses débuts.

Depuis la gamma caméra...

Une étape déterminante est la célèbre gamma-caméra de Anger, en 1958, qui a ouvert la voie à l'essor de l'imagerie nucléaire [Anger 1958]. Cette dernière est composée d'un scintillateur continu avec collimateur à trous parallèles, lu par une matrice de photomultiplicateurs. Ce qui permet la reconstruction de la position d'interaction du gamma par barycentrage. Plus tard, le principe de la gamma caméra a d'ailleurs été largement réutilisé dans la technologie du SPECT.

En 1963, Kuhl et Edwards publient un article sur l'un des premiers tomographes [Kuhl et Edwards 1963]. Il consiste en l'utilisation de deux scintillateurs couplés à des photomultiplicateurs (un de chaque côté du patient) pouvant effectuer des mouvements de rotation par pas régulier autour du patient. Une distribution de la radioactivité en deux dimensions était alors accessible.

Jusqu'à une image 3D

Lors d'un congrès en 65, Harper propose d'utiliser la technologie de la gamma-caméra d'Anger au service du principe de tomographie que Kuhl et Edwards avaient développé [Harper et al. 1965]. Le principe est identique, et consiste en l'utilisation d'une gamma-caméra tournant autour du patient avec un pas régulier. Mais à la différence de Kuhl, l'information spatiale est encodée avec la gamma-caméra, la distribution d'activité est alors connue en trois dimensions. En 1971, Muehllehner a d'ores et déjà mis en pratique le concept, avec une gamma-caméra fixe et une chaise rotative, il effectue alors huit positions de chaise, tous les 45 degrés [Muehllehner et Wetzel 1971]. Il produit alors des images craniennes d'une dizaine de patients, injectés avec du ^{99m}Tc. Les images sont peu résolues, et offrent assez peu d'informations, comme on peut le voir sur la Figure I.11. Les auteurs admettent eux-mêmes ne pas bien savoir interpréter les images, ni savoir attribuer les distributions à des artefacts ou bien à des concentrations différentes d'activité. Néanmoins, ils notent que la technologie devrait permettre d'obtenir des images de meilleure qualité dans le futur, et que l'expérience aidera à interpréter les images.

En 1977, les équipes de Jaszczak et Keyes vont prendre le choix opposé à Muehllehner : une caméra rotative autour de la tête d'un patient allongé [Jaszczak et al. 1977 ; Keyes et al. 1977]. Avec une technologie quasiment identique à Muehllehner, ils obtiennent une

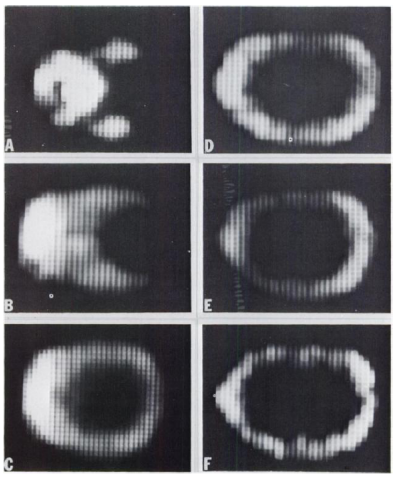


FIGURE I.11 – *L'une des premières images cliniques SPECT de la tête d'un patient (source [Muehllehner et Wetzel 1971])*

image à l'aide d'une centaine de positions angulaires. Ils obtiennent dès lors des images de qualité, qui permettent d'observer certaines pathologies, comme la présence d'une métastase sur la Figure I.12. Dans la continuité, à l'aide du système développé par Jaszczak,

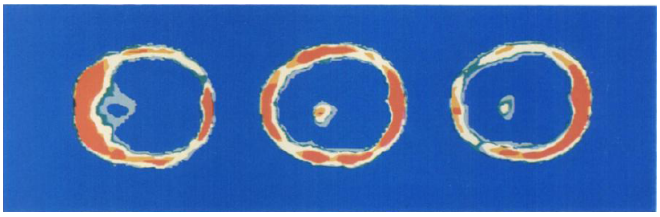


FIGURE I.12 – *Trois coupes obtenues par imagerie SPECT sur un patient présentant une métastase au cerveau [Jaszczak et al. 1977]*

une première étude clinique fût menée, et le nom de SPECT donné. Suite à ces premières démonstrations, de nombreuses équipes travaillèrent sur cette modalité d'imagerie, et ont amélioré ses performances tant hardware que software. À l'heure actuelle, la technologie est maîtrisée : elle offre une résolution spatiale de l'ordre de 5 mm et est largement commercialisée.

1.2 Exploitation dans un cadre clinique

Le SPECT est exploité dans de nombreuses applications, notamment en cancérologie, cardiologie et neurologie. Nous pouvons citer deux exemples à titre illustratif.

Par exemple, en cardiologie, dans le contexte de l'imagerie de la perfusion myocardiaque, pour la détection de la maladie coronarienne. À l'aide d'un traceur tel que le ^{99m}Tc-tetrofosmin, et avec un protocole de stress cardiaque, des résultats prometteurs ont été obtenus avec plus de 83 % de bon diagnostic [Elhendy et al. 2002].

Cette modalité étant fonctionnelle, elle est également utilisée en neurologie. Le fait qu'elle soit ancienne, très répandue et donc facilement accessible n'est pas non plus sans avantage pour obtenir de grosses statistiques sur des questions cliniques. Le SPECT est par exemple utilisé pour diagnostiquer la démence avec un traceur tel que le ^{99m}Tc-HMPAO, ou encore différencier le type de démence (Alzheimer, corps de Lewy...) [Talbot et al. 1998].

Le SPECT est une modalité d'imagerie des plus anciennes. Malgré tout, elle est fonctionnelle, relativement peu coûteuse, et très répandue. Elle offre donc des avantages par

rapport à d'autres modalités. Néanmoins, sa résolution spatiale est limitée à quelques millimètres, et elle n'est pas d'une grande sensibilité en raison de son collimateur (typiquement 10^{-5}). Une modalité très proche permet de contourner ce problème de sensibilité lié au collimateur : la tomographie par émission de positron.

2 Tomographie par émission de positron

La tomographie par émission de positron (PET pour Positron Emission Tomography) est une modalité d'imagerie par émission, fonctionnelle et quantitative. Elle est dotée d'une grande sensibilité (jusqu'à 10^{-13} moles de radiotraceur [Meikle et al. 2005]), et d'une résolution spatiale de l'ordre de 5 mm. Le temps d'acquisition d'une image corps entier est typiquement de quelques dizaines de minutes. C'est une modalité de choix en raison de sa spécificité et de sa grande sensibilité. De plus, un large panel de traceurs permettant d'étudier une large gamme de pathologies en fait une modalité en plein essor, presque incontournable actuellement en imagerie médicale. Néanmoins, c'est une modalité peu répandue en comparaison du SPECT, CT ou IRM, avec environ 3000 imageurs PET recensés dans le monde en 2012.

2.1 Principe

Le principe de fonctionnement du PET ressemble en de nombreux points à celui du SPECT : la collimation n'est plus mécanique, mais électronique par mise en coïncidence. Nous allons toutefois entrer un peu plus dans les détails pour cette modalité d'imagerie, étant donné qu'elle est au cœur de cette thèse. On peut identifier trois étapes majeures. La première étape consiste en l'injection du traceur dans le patient. Les radioisotopes utilisés sont émetteurs β^+, dont l'annihilation avec un électron produira deux photons de 511 kev. Ce sont ces deux photons qui sont alors détectés en coïncidence, c'est la deuxième étape. Enfin, à partir d'un grand nombre de coïncidences, la reconstruction de la distribution de ce traceur est effectuée, cela constitue la troisième étape. La Figure I.13 résume ces trois étapes. Les deux dernières étapes seront abordées plus en détail tout au long du manuscrit.

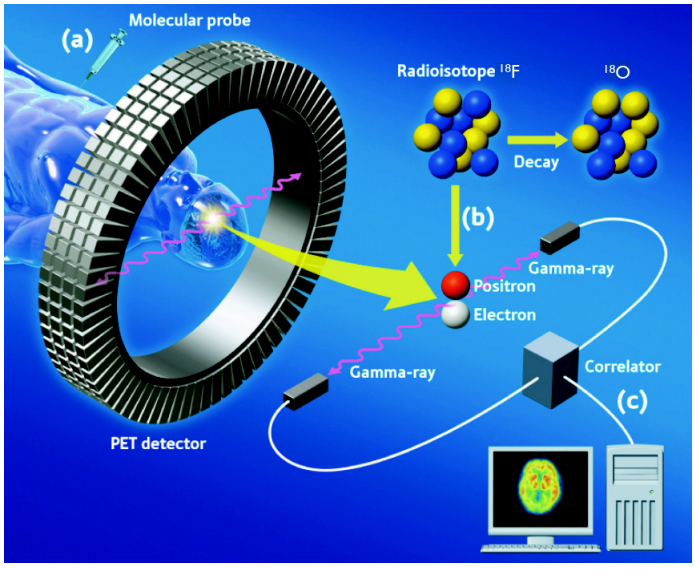


FIGURE I.13 – *Schéma illustratif des trois étapes majeures de l'imagerie PET*

2.1.1 Traceur

Un traceur est constitué d'une molécule spécifique à un phénomène physiologique ou biochimique, et d'un radionucléide, émetteur de positrons.

Une fois injecté dans le patient, le traceur va se fixer préférentiellement sur les sites dont il est spécifique, et ainsi marquer une activité métabolique donnée. Le patient est ensuite placé dans l'imageur PET, après un temps plus ou moins long (selon le protocole et l'application). Le radioisotope est émetteur β^+, et va donc émettre des positrons. Ces positrons ayant une énergie relativement élevée (plusieurs centaines de keV voire quelques MeV selon les isotopes), il est très improbable qu'ils effectuent en première interaction une annihilation avec un électron. C'est pourquoi ils ont un libre parcours moyen non nul avant annihilation dépendant de leur énergie (voir Tableau I.2). De cette annihilation avec un électron sont produits deux photons gamma de 511 keV, émis en coïncidence à environ 180 ° l'un de l'autre. La Figure I.14 résume ces différentes étapes. Ce sont ces

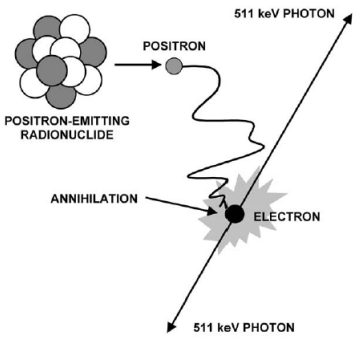


FIGURE I.14 – *Schéma récapitulatif des étapes depuis le radioisotope émetteur β^+ jusqu'à la paire de gammas de 511 keV*

deux photons de 511 keV qui sont ensuite détectés.

Il existe différents types de traceurs, et différents types d'isotopes. Les isotopes les plus couramment utilisés en imagerie PET, ainsi que leurs caractéristiques principales, sont résumés dans le tableau I.2. On comprend alors que certains isotopes ne sont pas indiqués

Isotope	demi-vie	E_{mean} (keV)	E_{max} (keV)	R_{mean} (mm)	R_{max} (mm)	Disponibilité
^{11}C	20 min	390	970	1.1-1.27	4.46	cyclotron sur site
^{13}N	11 min	488	1190	1.5-1.73	5.57	cyclotron sur site
^{15}O	2 min	730	1720	2.5-2.96	9.13	cyclotron sur site
^{18}F	110 min	252	635	0.6-0.66	2.63	cyclotron hors site
^{62}Cu	9.7 min	1281	2926	6.08	16.15	générateur
^{68}Ga	68 min	844	1899	2.9-3.56	10.27	générateur
^{82}Rb	75 s	1551	3378	5.9-7.49	18.60	générateur

TABLE I.2 – *Caractéristiques des isotopes les plus utilisés en PET : demi-vie, énergie moyenne et max, parcours moyen et maximum du positron dans l'eau, disponibilité [Partridge et al. 2006 ; Jodal et al. 2012 ; Muehllehner et Karp 2006]*

pour des applications nécessitant une faible résolution spatiale, comme par exemple le ^{82}Rb, avec un parcours moyen du positron supérieur à 5 mm. À l'inverse, le ^{18}F, avec un parcours moyen du positron inférieur à 0.7 mm, offre un très bon potentiel en terme de résolution spatiale. Ainsi, selon l'application, certains isotopes seront privilégiés, comme nous allons le voir par la suite.

Ces isotopes doivent ensuite être couplés à des molécules, qui vont être spécifiques d'une activité métabolique. C'est le travail du radiochimiste, qui consiste à substituer un

atome stable d'une molécule par le radiomarqueur : on obtient alors un traceur radioisotopique. Il existe toute une gamme de traceurs, dédiés à des applications particulières,

Traceur	Application
^{18}F-NaF	Scintigraphie osseuse
^{18}F-Fluorodeoxyglucose (FDG)	métabolisme du glucose
^{18}F-L-Fluorodopa	Stockage de la dopamine
^{18}F-Fluorothymidine (FLT)	prolifération tumorale
^{18}F-Choline	cellules tumorales
^{15}O-H_2O	perfusion cardiaque et cérébrale
^{15}O-Butanol	volume sanguin
^{13}N-Ammonia	perfusion cardiaque et cérébrale
^{11}C-Flumazenil	caractérisation des neurorécepteurs
^{11}C-Raclopride	maladies neurodégénératives
^{11}C-Methylspiperone (MSP)	récepteurs dopaminergiques
^{82}Rb-RbCl	perfusion cardiaque

TABLE I.3 – *Liste non exhaustive des traceurs les plus couramment utilisés en PET [Saha 2005 ; DeGrado et al. 2000]*

comme la détection de tumeurs ou la perfusion cardiaque, comme l'illustre le tableau I.3 [Saha 2005 ; DeGrado et al. 2000].

Un traceur en particulier a conditionné l'essor du PET : le ^{18}F-FDG. Il est synthétisé en 1978 [Ido et al. 1978] et mis en application dans l'imagerie cérébrale dès l'année suivante par la même équipe [Reivich et al. 1979]. L'imagerie PET a alors un traceur plein de promesses, qui offre des nouvelles perspectives en terme d'imagerie cérébrale à l'époque.

2.1.2 Détection

La deuxième étape consiste donc en la détection de ces deux gammas de 511 keV, émis en coïncidence. L'arrangement cylindrique de détecteurs autour du patient permet de détecter des couples de gammas en coïncidence. Alors, connaissant la position des détecteurs, l'annihilation du positron a eu lieu a priori dans l'élément de volume reliant ces deux détecteurs (voir Figure I.15). En pratique, cet élément de volume est souvent assimilé

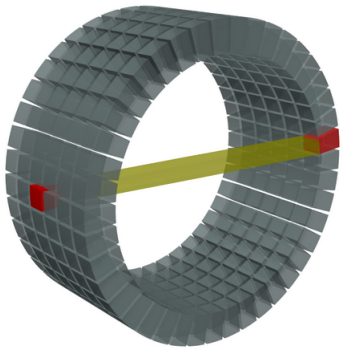


FIGURE I.15 – *Principe de la détection et localisation de coïncidence : deux détecteurs sont touchés, l'annihilation du positron a eu lieu dans le tube reliant ces deux détecteurs*

à une ligne de réponse, communément appelée LOR (pour Line Of Response). Cette LOR étant identifiée pour chaque événement, reste à localiser la position de l'annihilation du positron le long de la LOR. En théorie, en connaissant précisément le temps de détection

de chacun des détecteurs, la position tridimensionnelle est connue avec précision. C'est le principe du TOF-PET (Time-Of-Flight PET ou PET temps de vol). Or, à l'heure actuelle, la résolution temporelle est souvent trop élevée pour connaître avec précision la position de l'annihilation le long de cette ligne, et seule une estimation est possible. Nous y reviendrons par la suite.

La détection des photons consiste en la conversion de ces derniers en signal électrique mesurable, et proportionnel à l'énergie absorbée par le détecteur. Si dans une fenêtre temporelle suffisamment courte (généralement 4 à 8 ns) deux gammas sont détectés, alors on considère qu'il y a coïncidence. Des explications détaillées concernant la détection de gamma et l'agencement des détecteurs seront données dans les chapitres III et IV. Par conséquent, seules des explications relativement générales sont fournies ici, afin d'offrir une compréhension globale de la détection des gammas.

Après avoir détecté toutes les coïncidences d'une acquisition donnée, vient l'étape de la reconstruction tomographique.

2.1.3 Principe de la reconstruction tomographique

La reconstruction tomographique permet, à partir des coïncidences détectées et donc des LOR caractérisant la localisation de chaque événement, de remonter à la distribution quantitative de radiotraceur en trois dimensions.

Le principe de la reconstruction tomographique est d'utiliser la multitude de coïncidences afin de remonter à une distribution tridimensionnelle de radiotraceur. Les différents ensembles de LOR sont équivalents à des projections depuis différents points de vue. À partir de méthodes héritées de la transformée de Radon, il est alors possible de remonter à une image à partir de ses projections.

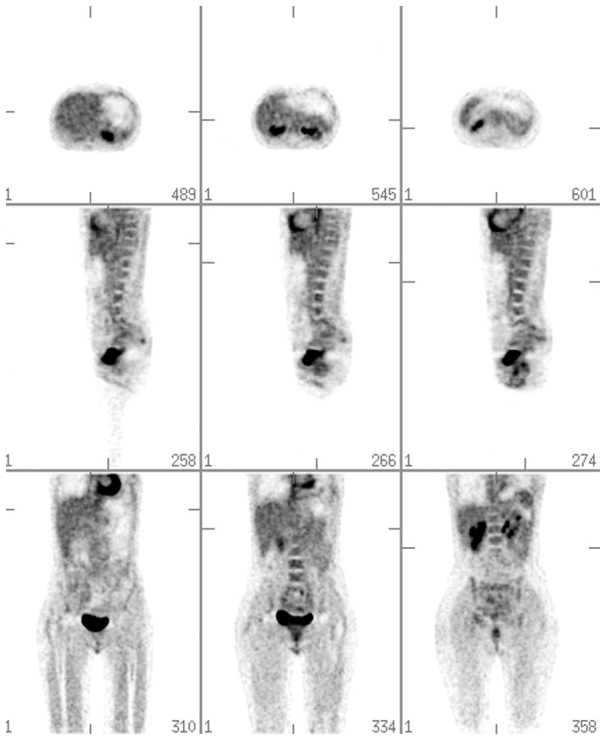


FIGURE I.16 – *Différentes coupes obtenues avec un Philips Allegro 60 minutes après injection de ^{18}F-FDG d'un patient de 55 kg : on observe une lésion au foie, ainsi qu'une fixation élevée dans le thorax [Surti et Karp 2004]*

La Figure I.16 présente une image PET typique, sur un patient de 55 kg, 60 minutes après injection de ^{18}F-FDG [Surti et Karp 2004]. Dans cet exemple, la fixation du traceur

est un indicateur d'une forte concentration de sucres. Une fixation anormalement élevée de ce traceur est visible au niveau du foie. Elle révèle une surconsommation de glucose et indique la présence d'une lésion.

Nous avons à ce stade à peine abordé le principe de la reconstruction tomographique. Sans trop entrer dans les détails de ce qui constitue une spécialité de recherche à part entière, nous aborderons plus en détail ce principe dans le chapitre IV.

2.2 Histoire

L'histoire de l'imagerie PET remonte à la fin des années 1920, si l'on considère que la découverte du positron fait partie de l'histoire du PET, et peut remonter jusqu'à aujourd'hui, tant ce domaine de recherche est en effervescence à l'heure actuelle.

De la découverte du positron au premier traceur

En effet, dès la fin des années 1920, à partir de la mécanique quantique Dirac prétend que l'électron peut également avoir une charge positive [Dirac 1928]. Admettant lui-même qu'une telle transition n'a jamais été observée, il théorise alors une anti-particule de l'électron, de charge positive. Il pense en premier lieu à une particule bien connue de charge positive : le proton [Dirac 1930]. Oppenheimer, non convaincu par une telle interprétation, argumente que dans une telle situation, un atome ne pourrait être stable, et s'annihilerait de lui-même par la rencontre des électrons et des protons du noyau. En 1931, convaincu par les arguments avancés par Oppenheimer, Dirac théorise une particule encore non observée, l'anti-électron, connue aujourd'hui sous le nom de positron (ou positon) [Dirac 1931].

Il ne faut pas longtemps aux expérimentateurs pour mettre en évidence l'existence d'une telle particule. C'est en 1933 qu'Anderson publie l'article "l'électron positif" [Anderson 1933]. Il observa les rayons cosmiques avec une chambre à brouillard, plongée dans un champ magnétique servant à courber la trajectoire des particules, en fonction de leur charge. Dès lors il observe des particules comme les électrons, mais avec une charge opposée comme on peut le voir sur la célèbre image Figure I.17 : c'est la découverte du positron. Pour ses travaux, Anderson fût récompensé du Prix Nobel de physique en 1936

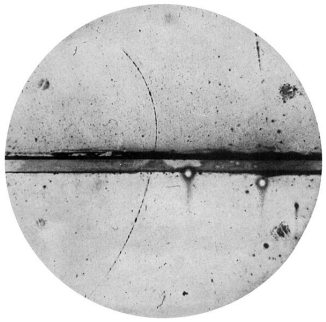


FIGURE I.17 – *Photo prise dans une chambre à brouillard plongée dans un champ magnétique. La fine plaque de plomb permet de prouver que la particule va bien du haut vers le bas : elle perd de l'énergie durant la traversée [Anderson 1933]*

"pour sa découverte du positron". Les mesures expérimentales continuent, et montrent que conformément aux prédictions de Dirac, les positrons s'annihilent avec les électrons pour donner deux gammas de 511 keV [Joliot, F. 1934], et qu'ils sont émis dans des directions opposées [Beringer et Montgomery 1942].

De son côté, de Hevesy montre l'intérêt d'utiliser la radioactivité comme indicateur d'un processus chimique ou biologique, avec l'utilisation du plomb pour suivre l'absorp-

tion des racines et des feuilles d'une plante [de Hevesy 1923]. Le Prix Nobel de chimie lui sera décerné en 1943 pour ses travaux. Quelques années plus tard, ces deux découvertes sont associées. Dès 1951, l'équipe de Wrenn, ainsi que Sweet proposent indépendamment d'utiliser un traceur émetteur de positron afin de détecter les tumeurs cérébrales [Wrenn et al. 1951 ; Sweet 1951]. Ils justifient cette idée par le fait que, contrairement aux émetteurs de gamma, aucun collimateur n'est nécessaire, car la coïncidence permet de connaître la direction de provenance de l'émetteur. Déjà, les premiers systèmes apparaissent constitués, de part et d'autre d'une source émettrice de β^+, d'un cristal scintillateur de NaI :Tl couplé à un tube photomultiplicateur.

Les premiers développements autour du PET

Les premiers résultats sur patients sont publiés dès 1953 par l'équipe de Sweet [Brownell et Sweet 1953]. Le système de détection est composé de deux cristaux de NaI :Tl couplés à des PMT de part et d'autre de la tête du patient. Pendant quelques années, seule l'équipe de Brownell continue les développements, sans avancée majeure. Le manque de connaissance sur la reconstruction d'images, combiné aux faibles puissances de calcul des ordinateurs de l'époque, en font une technique peu développée. Il faut attendre le début des années 70 pour voir les développements autour du PET s'intensifier. La reconstruction d'image à base de méthodes itératives progresse, avec les développements autour du SPECT [Muehllehner et Wetzel 1971], offrant des solutions pour le PET par la même occasion. Mais c'est surtout l'apparition du CT, et de la rétroprojection filtrée associée (moins gourmande en ressources de calcul que les méthodes itératives) qui va profiter à l'essor du PET. C'est notamment Chesler qui propose d'adapter cette méthode au PET [Chesler 1972]. Dès lors, les développements instrumentaux vont connaître une forte croissance, en résonance avec les avancées sur la technologie SPECT. Principalement avec des cristaux de NaI, chacun couplé à un PMT (tube photomultiplicateur) à travers un guide de lumière [Burnham et Brownell 1972]. Puis un arrangement hexagonal des cristaux de NaI, chacun toujours couplé à un photodétecteur [Phelps et al. 1976]. Ceci imposait alors des cristaux de grandes dimensions, par exemple de 5 cm de large en 1976 pour l'équipe de Phelps. Derenzo, de son côté, travaille aussi sur l'encodage de plusieurs cristaux par PMT, et obtient dès 1975 un encodage 4 :1 (4 cristaux pour 1 PMT), en répartissant judicieusement les photons de scintillation d'un cristal sur plusieurs PMT à l'aide de guides de lumière [Derenzo et al. 1975]. Mais la forte perte de lumière, et donc la mauvaise résolution en énergie, les font hélas abandonner cette technique [Derenzo et al. 1977]. La logique de la gamma caméra d'Anger arriva immédiatement après, et permit ainsi de réduire la taille des cristaux pour gagner en résolution spatiale [Ter-Pogossian et al. 1978].

Les raffinements autour du système de photodétection

À cette époque, l'idée de ne plus utiliser du NaI commence à émerger, avec un premier article prospectif de Cho en 1977 [Cho et Farukhi 1977]. La mise en pratique sur un système complet ne se fait pas attendre avec l'équipe de Derenzo [Derenzo et al. 1981], qui compare un système basé sur des cristaux de NaI et un système basé sur des cristaux de BGO. Par la même occasion Derenzo met au point le fantôme éponyme, comme moyen visuel de caractériser la résolution spatiale. Une autre avancée notable est l'utilisation de "bloc" de détection, indépendant et composé d'une matrice de cristaux et de PMT, proposée par Casey et Nutt en 1986 [Casey et Nutt 1986]. Un encodage de 8 :1 est réalisé, avec 4 PMT pour 32 cristaux. Au début des années 90, un nouveau concept apparaît alors : le PET 3D. Au départ, les PET étaient constitués d'une couronne de détecteurs, qui image une coupe du patient. Puis plusieurs couronnes, séparées entre elles

par des septa (de plomb ou de tungstène), pour que chaque couronne ne détecte que des événements dans son propre champ de vue. En 1991, les premiers PET avec septa rétractables sont introduits [Mazoyer et al. 1991], avec les premières évaluations [Spinks et al. 1992]. Le gain en sensibilité est alors significatif, mais le prix à payer est un nombre plus élevé de diffusés. Ainsi il devient évident que la discrimination en énergie gagne en importance, afin de rejeter le plus efficacement possible les événements diffusés [Karp et al. 1977]. Le BGO ayant un rendement de scintillation très faible, il n'est pas optimal pour une telle application. En 1992, vient la découverte du LSO [Melcher et Schweitzer 1992] (et le LYSO un peu plus tard), qui offre un bon compromis, avec un rendement de scintillation proche du NaI, une densité élevée, et une constante de temps courte. Il fallut néanmoins plusieurs années avant que les PET commerciaux soient équipés de tels scintillateurs.

L'émergence du temps de vol

Un autre avantage lié à l'apparition du LSO est l'utilisation du temps de vol (TOF pour Time Of Flight), qui consiste à mesurer la différence de temps entre les deux gammas en coïncidence, pour contraindre la position de l'annihilation dans la LOR. Le concept de TOF est envisagé depuis les débuts de l'imagerie PET. Dès 1969, Brownell considère cette technique, mais conclut très rapidement (non sans humour) qu'avec la technologie alors accessible, cela serait utile pour un éléphant, mais pas encore pour un humain [Brownell et al. 1969]. Les premiers développements sont réalisés dans les années 80, avec l'utilisation de cristaux scintillateurs rapides tels que le CsF et le BaF_2 [Ter-Pogossian et al. 1982]. Mais ces cristaux ont un très faible rendement lumineux, et sont peu denses, donc ils sont d'une efficacité médiocre. Des résolutions temporelles de l'ordre de 750 ps étaient atteintes, mais étaient difficilement reproductibles. Les recherches sont alors stoppées fin des années 80. C'est donc avec la démocratisation de l'utilisation du LSO ainsi que les progrès dans le domaine de l'électronique, que le TOF revient dans les esprits dans les années 2000. Les premiers résultats sont présentés dès 2005 avec du LSO [Conti et al. 2005], et même avec du $LaBr_3$, affichant une résolution temporelle en dessous de 500 ps [Karp et al. 2005].

Les compagnies commercialisent à l'heure actuelle des imageurs PET avec des cristaux de LYSO, de dimensions proches de $4x4x20\,mm^3$ offrant une résolution spatiale de l'ordre de 5 mm, utilisant le temps de vol avec une résolution temporelle entre 500 et 600 ps, pour un encodage parfois supérieur à 50 :1 [Jakoby et al. 2011 ; Zaidi et al. 2011 ; Bettinardi et al. 2011].

2.3 Exploitation dans un cadre clinique

Les cas cliniques où le PET est exploité peuvent grossièrement se classer en trois catégories : neurologie, cardiologie, oncologie. En neurologie, le PET est entre autres utilisé dans le diagnostic de maladies neurodégénératives. En cardiologie, le PET est exploité pour deux indications : la réserve myocardique et la viabilité myocardique. En ce qui concerne la cancérologie, son champ d'exploitation s'étend du diagnostic au suivi thérapeutique, en passant par le contrôle de dose en ligne en hadronthérapie. Ces indications cliniques seront développées en détail dans le chapitre II.

3 Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

L'IRM, déjà décrit plus haut, permet également d'effectuer de l'imagerie fonctionnelle. On l'appelle alors IRM fonctionnelle (IRMf)

3.1 Principe

Le principe remonte aux travaux des équipes d'Ogawa et de Belliveau [Ogawa et al. 1990 ; Belliveau et al. 1991], qui tirent partie des caractéristiques magnétiques du sang. En effet, le niveau d'oxygénation du sang a une influence sur le signal IRM de ce dernier. Ainsi, suite à une stimulation visuelle, ils ont pu observer une augmentation significative du débit sanguin dans le cortex visuel. Physiquement, les molécules d'hémoglobine oxygénée contiennent de l'oxyhémoglobine, diamagnétique et donc peu sensible aux champs magnétiques. Les molécules d'hémoglobine désoxygénée contiennent quant à elles de la désoxyhémoglobine, paramagnétique et acquérant donc une aimantation sous l'effet du champ magnétique de l'IRM. On parle de signal BOLD (pour Blood-oxygen-level dependent), qui permet donc d'observer les variations d'oxygène dans l'hémoglobine.

3.2 Exploitation dans un cadre clinique

Le champ d'exploitation en routine clinique est pour le moment relativement restreint, mais de nombreux protocoles sont en cours d'investigation. L'IRMf est principalement utilisée en recherche, en psychologie cognitive et comportementale, afin d'observer la localisation des régions fonctionnelles, suite à des stimulations particulières (visuelle, comportementale, linguistique...).

L'IRMf peut s'avérer utile dans la recherche pharmacologique, afin de quantifier les effets d'un médicament par exemple [Matthews et al. 2006]. On peut voir Figure I.18

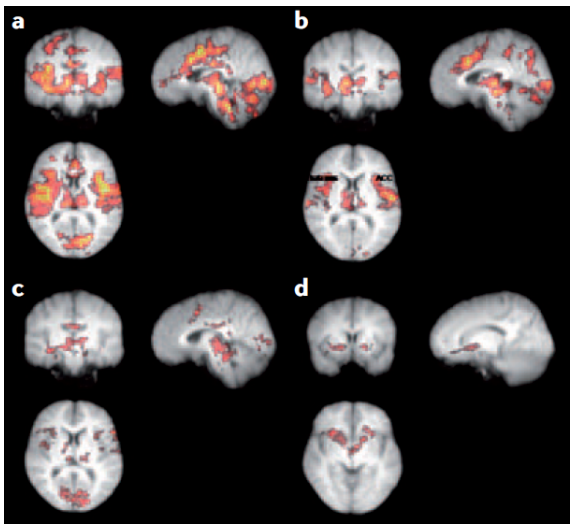


FIGURE I.18 – *Activité du cerveau liée à la douleur pour différentes doses d'analgésique : placébo (a) ; 0.5 ng/ml (b) ; 1 ng/ml (c) ; 2 ng/ml (d) (source [Wise et al. 2002])*

l'effet de la dose d'un analgésique sur l'activité du cerveau. Pour cette expérience, le sujet était soumis à une stimulation douloureuse, sous différentes doses d'analgésique. Ainsi, on observe une diminution de l'activité des aires liées à la douleur lors de l'augmentation de la dose d'analgésique [Wise et al. 2002].

Il y a également certains domaines d'indications cliniques qu'on peut citer, dans le cadre de bilan pré-opératoire par exemple. La recherche des zones cérébrales fonctionnelles peut s'avérer utile, afin d'évaluer les risques d'une opération chirurgicale [Sunaert 2006]. Une autre application est la recherche de réponse particulière liée à la schizophrénie [Hoptman et al. 2010], afin d'être en mesure de la diagnostiquer par la suite.

4 Conclusions sur l'imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle ouvre donc de nouvelles perspectives complémentaires de celles de l'imagerie structurelle. Notamment, elle donne des indices d'une activité biologique ou chimique, et la gamme de traceurs permet d'observer différents phénomènes physiopathologiques (utilisation du ^{18}F-FDG pour l'oncologie, ^{18}F-DOPA pour les maladies neurodénératives par exemple). De plus, elle offre une grande sensibilité, notamment par rapport à l'IRM, et est quantitative.

En revanche, l'imagerie anatomique offre une résolution spatiale généralement bien meilleure. Là où le SPECT et le PET atteignent difficilement 5 mm de résolution spatiale, le CT ou l'IRM ont des résolutions sub-millimétriques, donnant accès à des niveaux de détails bien plus élevés.

Conscients de cette rupture (entre imagerie structurelle avec bonne résolution spatiale d'un côté, et imagerie fonctionnelle avec résolution spatiale limitée de l'autre), une utilisation combinée des modalités semble offrir une solution évidente : c'est l'imagerie multimodale.

C Imagerie multimodale

Les perspectives de l'imagerie médicale sont en croissance, notamment avec le développement de nouveaux traceurs et les progrès technologiques des dernières décennies. Étant donné qu'il n'existe pas de modalité d'imagerie parfaite, afin de pallier les limites d'une modalité, il peut être intéressant de la combiner avec une autre. L'imagerie multimodale repose sur ce principe. La multimodalité, c'est l'utilisation combinée de plusieurs modalités, généralement afin de profiter de façon complémentaire des informations de chacune des modalités. Comme on l'a vu, l'imagerie structurelle est très précise, et assure une résolution spatiale inférieure au millimètre. Mais pour le diagnostic ou le contrôle de la réponse à une thérapie, une image anatomique ne suffit pas toujours. Des changements métaboliques ou fonctionnels peuvent apparaître en l'absence de tout changement anatomique associé. En conséquence, l'imagerie multimodale est à l'heure actuelle une approche privilégiée.

Les premiers essais de fusion de données PET, CT et IRM ont été effectués en 1988 [Levin et al. 1988]. C'était alors une fusion des données software, à partir d'examens séparés dans le temps. La fusion software (appelée également recalage d'images) est encore parfois utilisée, mais principalement dans le domaine de la neurologie ou de l'oncologie cérébrale. Pour le reste du corps humain, il n'y a pas assez de rigidité et il est difficile de recaler les images avec précision à partir de deux acquisitions obtenues séparément.

L'alternative est la fusion hardware, qui implique donc une acquisition simultanée (ou quasi-simultanée) des deux modalités d'imagerie. L'un des pionniers du domaine, Hasegawa, publia dès 1990 des travaux sur le développement d'un unique appareil d'imagerie capable de faire une acquisition CT et SPECT [Hasegawa et al. 1990]. Pour cela, il utilise des détecteurs à base de germanium ultra-pur, pour un imageur capable de fonctionner en émission comme en transmission. Une autre proposition notoire de Hasegawa est l'utilisation des données du CT en tant que carte d'atténuation pour la correction des données SPECT [Hasegawa et al. 1992]. C'est aujourd'hui une technique qui s'est généralisée, et c'est l'autre grand avantage de la multimodalité. Non seulement les images sont complémentaires, mais les informations de la modalité structurelle permettent d'améliorer la quantification obtenue à partir de la modalité fonctionnelle.

Malgré ces prouesses technologiques, Hasegawa admet de lui-même l'impasse technologique dans laquelle il se trouve, et change d'orientation instrumentale. Commence alors le développement d'outils combinés, mais séparés.

En imagerie médicale corps entier, il existe principalement trois associations multimodales, plus ou moins avancées dans leur développement : le SPECT/CT, le PET/CT, le PET/MRI. Nous allons expliquer plus en détail les spécificités de chacune de ces associations.

1 SPECT/CT

Le SPECT/CT est le premier outil d'imagerie multimodale mis au point, toujours par l'équipe de Hasegawa, en 1996 [Blankespoor et al. 1996]. Il exploite alors un CT commercial de l'époque (le GE 9800 Quick), auquel il juxtapose physiquement un SPECT commercial (le GE 600 XR/T). Les acquisitions sont effectuées en quasi-simultané, et la carte de correction d'atténuation employée pour le SPECT est tirée du CT. En 2001, une étude clinique préliminaire est menée sur quelques patients, menant à des résultats prometteurs. Un exemple intéressant est montré Figure I.19, où toute la puissance de la

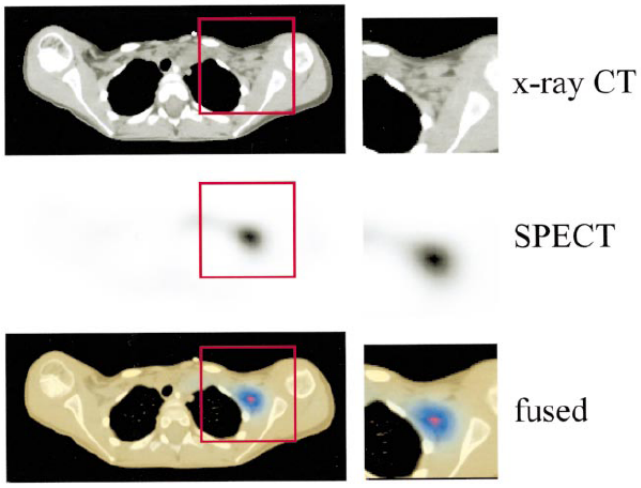


FIGURE I.19 – *Une des premières images montrant l'intérêt de la multimodalité : la fusion des images CT et SPECT permet à la fois une bonne localisation anatomique et une image fonctionnelle, montrant ici une fixation élevée de ^{131}I-MIBG au niveau de l'aisselle gauche, qui s'avère être un ganglion lymphatique [Tang et al. 2001]*

multimodalité apparaît. On voit que l'image CT seule ne permet pas de diagnostiquer une anomalie, et que l'image SPECT seule n'offre pas une localisation anatomique précise des variations de l'activité métabolique. Mais la fusion des images montre avec clarté une fixation élevée, et une localisation précise de cette fixation [Tang et al. 2001].

Les systèmes commerciaux apparurent peu à peu [Townsend 2008a]. D'abord GE, fort de son partenariat avec le pionnier Hasegawa, commercialise le Infinia Hawkeye en 1999. Mais ce dernier offre de piètres performances spatiales (résolution CT de plusieurs millimètres) et un temps d'acquisition de 15 minutes, avec l'utilisation de cristaux NaI pour la partie SPECT. Le système se voulait polyvalent à l'extrême (possibilité de mise en coïncidence pour imagerie PET), au détriment de la qualité. En 2004, Siemens commercialise le Symbia T2, avec un CT de résolution spatiale sub-millimétrique, et un temps d'acquisition de 100 s. Philips propose alors son propre appareil, le Precedence, ayant des performances proches du Siemens. La technologie est donc aujourd'hui maîtrisée et commercialisée. Cependant, une autre multi-modalité lui est souvent favorisée : le PET/CT.

2 PET/CT

Les premières suggestions de combiner PET et CT découlèrent naturellement des travaux de Hasegawa sur le SPECT/CT. De la même façon, le PET souffre de résolution

spatiale médiocre, et de manque de localisation anatomique. Le PET nécessite également l'utilisation d'une correction d'atténuation, qui pourrait être fournie par le CT. Le premier prototype est monté en 1998, il est constitué d'un CT (Somatom AR.SP, Siemens), sur lequel a été monté un PET sur la face arrière (ECAT ART, CTI). Les premières publications avec résultats cliniques sont disponibles dès 2000, avec des résultats et des images de qualité [Beyer et al. 2000]. On observe par exemple sur la Figure I.20 un exemple de

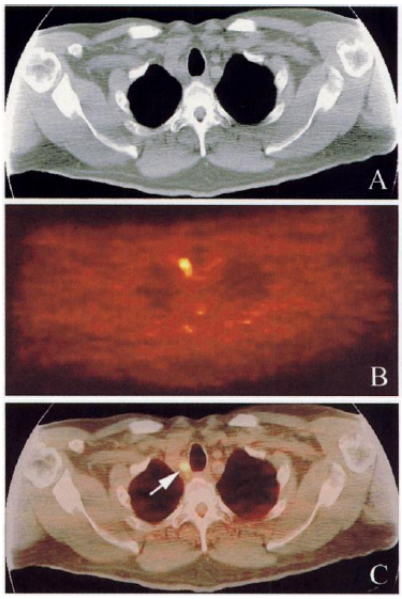


FIGURE I.20 – *Une des premières images fusionnées PET/CT, sur un homme de 69 ans atteint d'adénocarcinome à l'œsophage, injecté au ^{18}F-FDG. (A) image CT ; (B) image PET montrant une fixation anormale dans le thorax ; (C) image fusionnée montrant une fixation anormale dans un ganglion lymphatique [Beyer et al. 2000]*

l'intérêt du PET/CT. L'image anatomique du CT ne permet pas de détecter une quelconque anomalie dans ce cas, tandis que l'image PET montre une fixation anormale, mais avec une localisation peu précise. La fusion des deux images permet alors d'avoir les deux avantages combinés : la localisation anatomique et l'information fonctionnelle, pour en déduire la présence d'un ganglion lymphatique qui fixe anormalement les sucres tels que le glucose. Sans oublier que l'image PET seule bénéficie déjà de la correction d'atténuation apportée par les informations du CT.

Très rapidement, les premiers systèmes hybrides PET/CT sont commercialisés. Dès 2001 GE et Siemens mettent sur le marché les premiers PET/CT, suivis quelques mois après par Philips. Tous ont suivi de près les avancées technologiques, tant sur le PET (avec l'abandon des cristaux BGO pour du LSO/LYSO et le développement du temps de vol) que sur le CT avec l'augmentation du nombre de rangées de détecteurs. Depuis 2006, il n'existe plus de PET vendu seul sur le marché, le standard est maintenant le PET couplé à un CT.

3 PET/MRI

Le développement d'imageurs hybrides PET/MR est technologiquement beaucoup plus compliqué que le PET/CT ou le SPECT/CT. En effet, les PMT utilisés de façon massive dans les PET sont sensibles aux champs magnétiques. Le champ magnétique élevé ainsi que les changements de gradients nécessaires à l'acquisition d'une image IRM sont un véritable problème pour un système PET classique. À l'inverse, l'IRM demande un champ d'une grande uniformité, avec aussi peu de perturbations que possible. Les

champs induits par le fonctionnement d'un PET, de son électronique, de ses composants sont autant d'obstacles au bon fonctionnement de l'IRM.

Les premiers développements instrumentaux datent du milieu des années 1990, notamment par Christensen. Il propose en 1995 de placer à l'intérieur de l'aimant nécessaire à l'IRM les cristaux scintillateurs, mais de déporter le signal lumineux à l'extérieur à l'aide de guides de lumière [Christensen et al. 1995]. Ainsi les problèmes liés aux interférences magnétiques (dans les deux sens) sont en grande partie évités. Ils pointent un autre avantage lié au champ magnétique intense : le libre parcours moyen du positron est plus court. En conséquence, la résolution spatiale minimum atteignable est plus basse.

Par la suite, l'équipe de Cherry poursuit dans cette direction, sur un imageur petit animal [Shao et al. 1997 ; Slates et al. 1999]. Mais pour l'adaptation à un PET clinique, l'idée des guides de lumière sur de longues distances est difficilement applicable. Le nombre très élevé de cristaux amène à des appareils beaucoup trop encombrants. En toute logique, les recherches s'aiguillent vers une solution alternative au PMT : la photodiode à avalanche (APD pour Avalanche PhotoDiode). Il est démontré que ces détecteurs sont très peu sensibles aux champ magnétiques intenses, jusqu'à 9.4 T [Pichler et al. 1997].

Pour avoir les premières images sur patient humain, il faudra alors attendre une dizaine d'années, signe des prouesses technologiques mises en œuvre dans un tel dispositif. C'est notamment l'équipe de Pichler qui présente alors l'une des premières images cérébrales en juin 2007 à la conférence SNM [Schlemmer et al. 2007]. On peut voir l'une des premières images sur la Figure I.21. Bien que dans cette image l'intérêt de la fusion n'apparait pas

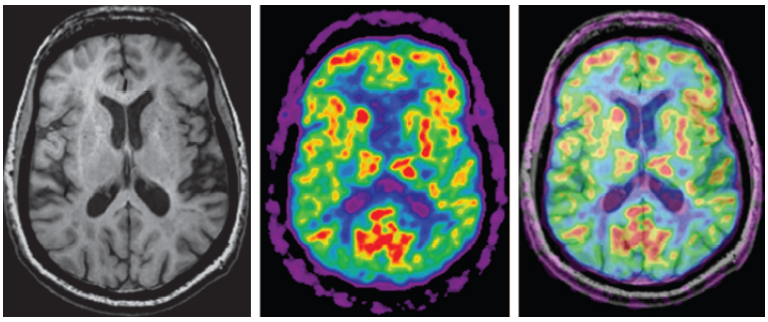


FIGURE I.21 – *Une des premières images fusionnées PET/MR d'un homme de 66 ans. À gauche l'image IRM simple, au centre l'image PET simple avec traceur ^{18}F-FDG, à droite l'image fusionnée PET/MR [Schlemmer et al. 2008]*

clairement, la polyvalence de l'IRM promet beaucoup d'applications à un tel imageur PET/MR.

Il faut attendre quelques années pour voir les premiers PET/MR commerciaux sur le marché. En 2011 Philips annonce le Ingenuity TF PET/MR, mais sans en réalité aller au bout du concept. Il commercialise son PET Ingenuity TF déjà connu, couplé habituellement au CT, mais en remplaçant le CT par l'IRM. C'est-à-dire qu'il n'intègre pas le PET dans l'IRM, mais bien à la suite, de façon à ce que le patient, sans bouger du lit, passe l'IRM puis le PET. En 2013, Siemens annonce quant à lui un PET/MR intégré, avec utilisation d'APDs pour le PET, bien à l'intérieur de l'IRM. L'examen est donc simultané. Quant à GE, un imageur trimodalité est annoncé : PET/CT+MR, mais n'est pas non plus basé sur une technologie intégrée, mais bien l'IRM à la suite du PET/CT conventionnel.

Une difficulté liée au couplage PET/MR est la correction d'atténuation PET. Le CT se prêtait parfaitement à l'exercice, en donnant une carte d'atténuation. Mais l'IRM donne peu d'information sur l'atténuation. Différentes méthodes sont proposées, et sont en cours d'évaluation. De plus, à part la réduction de la dose administrée au patient et la correction des mouvements respiratoires, l'intérêt clinique du PET/MR face au PET/CT n'est pas

clairement démontré à l'heure actuelle, malgré un coût très élevé.

4 Conclusions sur la multi-modalité

D'autres outils d'imagerie multimodale existent, ou sont en cours de développement. Comme l'utilisation d'ultrasons combinés avec le PET pour la mammographie, ou le développement de systèmes SPECT/MR.

L'imagerie multimodale est maintenant devenue un standard clinique. La combinaison d'une modalité structurelle, avec une localisation anatomique précise, et d'une modalité fonctionnelle délivrant des informations métaboliques, offre de nombreux avantages. Les applications sont nombreuses, notamment dans le diagnostic, dans la planification de traitement ou encore le contrôle de la réponse à une thérapie [Weber et Figlin 2007].

Depuis 2006, les imageurs PET ne sont plus disponibles dans le commerce, remplacés uniquement par des PET/CT. Les ventes du PET/CT sont proches de celles de l'IRM au début de sa commercialisation [Townsend 2008b], et il est probable que l'essor du PET/MR soit le même dans les années à venir. L'imagerie multimodale semble donc l'avenir de l'imagerie médicale dans le présent comme dans un futur proche.

Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre nous avons situé les différentes modalités d'imagerie médicale 3D corps entier utilisées dans les services de médecine nucléaire et de radiologie. Nous avons raconté la genèse de ces différentes modalités, décrit succintement leur fonctionnement ainsi que leur champ d'exploitation clinique. Bien que dans certaines situations cliniques l'imagerie anatomique soit encore utilisée seule, l'imagerie fonctionnelle (excepté l'IRMf) est en revanche toujours couplée à une modalité anatomique.

L'imagerie multimodale combinant le PET avec une modalité anatomique a un potentiel énorme, de par le grand panel de traceurs disponibles (ou en développement), la grande sensibilité du PET, et la bonne complémentaire du PET avec le CT comme avec l'IRM. Les aspects cliniques liés à l'imagerie PET ont été volontairement différés : ces derniers vont être détaillés dans le chapitre suivant, afin de saisir pleinement les enjeux de cette modalité et d'exposer le contexte dans lequel s'insère le projet MoniPET.

II L'émergence d'imageurs PET dédiés : le projet MoniPET

Of all the forms of inequality, injustice in health care is the most shocking and inhumane.

Martin Luther King, Jr.

Sommaire

A L'imagerie PET : indications cliniques et limites 35
1 Les indications 35
2 Évolution du contexte clinique actuel : vers une nouvelle génération d'imageurs PET 42
B Le tomographe MoniPET : principe d'imagerie et caractéristiques 44
1 Le cahier des charges et les solutions instrumentales 44
2 Étude préliminaire de faisabilité 45
Conclusion du chapitre 55

Ce chapitre se focalise plus particulièrement sur l'imagerie PET, enjeu et finalité de cette thèse. Après avoir situé le cadre clinique dans lequel l'imagerie PET est utilisée, ainsi que les performances et limites de cette modalité d'imagerie, nous allons tenter de montrer en quoi l'émergence d'une nouvelle génération d'imageurs est utile voire nécessaire dans le contexte actuel. Après avoir établi un cahier des charges motivant le lancement du projet MoniPET, des précisions sur les solutions instrumentales choisies seront données. Ce sera le point de départ du projet, sur lequel vont se baser tous les travaux ultérieurs.

A L'imagerie PET : indications cliniques et limites

Nous allons ici décrire dans un premier temps les indications cliniques de l'imagerie PET. Ensuite, nous allons tenter d'analyser quelles sont les limites cliniques que l'on peut rencontrer dans le contexte actuel, afin d'ouvrir la voie au projet MoniPET.

1 Les indications

Au premier ordre, on peut classer le champ d'exploitation clinique de l'imagerie PET en trois grands domaines : Neurologie, Cardiologie et Cancérologie. Il existe d'autres champs d'utilisation de l'imagerie PET, moins répandus (tels que la détection des inflammations par exemple), que nous ne développerons pas ici. Nous nous limiterons à présenter des exemples d'indications de chacun de ces trois domaines. Malgré une bibliographie qui date sur certains exemples, les performances PET s'améliorant et les traceurs se diversifiant, les résultats ne peuvent qu'être sous-estimés.

1.1 Neurologie

Historiquement, le PET est la modalité de choix pour l'étude fonctionnelle du cerveau, car elle permet de révéler des lésions pré-dysmorphiques ou situées dans des zones trop hétérogènes pour permettre une analyse purement structurelle. C'est un outil de diagnostic, voire parfois de diagnostic précoce ou différentiel. Nous allons ici détailler quelques exemples possibles d'exploitation du PET dans le domaine de la neurologie, notamment l'étude des maladies neurodégénératives et de l'épilepsie.

1.1.1 Maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives regroupent toute une famille de maladies, dont les plus connues sont la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy. Ces maladies sont généralement diagnostiquées à l'aide d'outils d'imagerie structurelle (CT ou IRM). Mais un examen PET, grâce à son caractère fonctionnel, peut fournir des informations supplémentaires voire complémentaires pour de telles pathologies.

Exemples de diagnostic : Parkinson et Alzheimer

La maladie de Parkinson se caractérise par une baisse du nombre de neurones dopaminergiques dans la *pars compacta* de la *substantia nigra* (également appelée substance noire). En conséquence, on peut observer un déficit de dopamine dans ces région du cerveau pour un patient atteint de la maladie de Parkinson. Le traceur ^{18}F-DOPA permet de cartographier la capacité de stockage de dopamine, et donc de visualiser un potentiel déficit lié à la maladie de Parkinson. La fixation de la ^{18}F-DOPA, en relation avec la perte de neurones dopaminergiques, permet non seulement de diagnostiquer la maladie de Parkinson, mais également d'effectuer un diagnostic différentiel entre la maladie de Parkinson et les syndrômes extrapyramidaux.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une baisse du métabolisme dans plusieurs zones du cerveau (principalement les lobes temporal, pariétal et postérieur). La baisse de métabolisme serait causée par une combinaison de perte de neurones et d'une activité synaptique réduite [Salmon et al. 1996]. Cette baisse du métabolisme se caractérise notamment par une baisse de consommation de glucose. Un examen PET avec traceur ^{18}F-FDG permet alors de détecter une telle baisse de métabolisme. Une étude sur 138 patients ayant des symptomes de démence a été menée, avec étude histologique post-mortem, tous ayant passé un examen PET au ^{18}F-FDG. Sur cette cohorte, l'examen PET au ^{18}F-FDG a permis de détecter la maladie d'Alzheimer avec une sensibilité

de 94 % (sensibilité = $\frac{\text{vrai positif}}{\text{vrai positif + faux négatif}}$) et une spécificité de 73 % (spécificité = $\frac{\text{vrai négatif}}{\text{vrai négatif + faux positif}}$) [Silverman et al. 2001].

Exemple de diagnostic différentiel : Parkinson et démence à corps de Lewy

Plus récemment, des protocoles de recherche avec du ^{11}C-PIB, ont montré une bonne discrimination entre la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy, à plus de 80 % [Edison et al. 2008]. Le ^{11}C-PIB se fixe avec une forte affinité sur la plaque amyloïde. Ce traceur va cartographier la distribution de β-amyloïde, un peptide néfaste pour le fonctionnement du cerveau, qui complique la transmission synaptique entre neurones. C'est un traceur spécifique d'une charge en β-amyloïde accrue, mais pas de la maladie de Parkinson, ce qui permet de discriminer cette pathologie de la démence à corps de Lewy.

Néanmoins, la courte demi-vie liée au ^{11}C complique l'utilisation clinique large et aisée d'un tel traceur.

Exemple de diagnostic précoce

D'autres traceurs sont en développement, sur le même principe. En particulier le ^{18}F-Florbetapir a récemment été testé sur une cohorte de 15 individus ayant les symptômes de la maladie d'Alzheimer, et 74 individus sains. Ce traceur a montré une sensibilité de 96 % et une spécificité de 100 % [Clark et al. 2011].

1.1.2 Bilan préopératoire d'une épilepsie pharmacorésistante

L'épilepsie est souvent traitée par thérapie médicamenteuse. Néanmoins, une résistance est parfois observée, on parle alors de pharmacorésistance. Alors il est parfois possible d'effectuer une chirurgie curative, pour pallier ce problème. Néanmoins, cela demande certaines précautions et des vérifications préopératoires. Il faut notamment pouvoir délimiter la partie du cerveau responsable des épilepsies, et s'assurer que ce sont des crises partielles (une région localisée du cerveau) et non généralisées (les deux hémisphères du cerveau). En cas de crise partielle, l'IRM permet en général de localiser la zone du cerveau en cause [Tai et Piccini 2004]. Seulement, dans 20 à 30 % des cas, l'IRM s'avère normale, ne permettant donc pas de connaître la région du cerveau en cause [Duncan 1997]. Une alternative est alors l'imagerie PET, qui est actuellement indiquée dans l'évaluation préopératoire des épilepsies partielles pharmacorésistantes.

Le traceur ^{11}C-Flumazenil (^{11}C-FMZ), avec recoupement d'information à l'aide d'électroencéphalographie (EEG) [Tai et Piccini 2004], a montré des résultats encourageants. Une étude a été menée en 2002 sur 18 patients atteints d'épilepsie et montrant une IRM normale. Tous ont suivi un protocole d'imagerie PET avec ^{11}C-FMZ. Sur les 18 patients, 16 ont montré une fixation anormale du traceur, et 7 d'entre eux ont montré des résultats concordants avec l'EEG [Hammers et al. 2002]. Des études avec du ^{18}F-FDG sont également en évaluation [Chassoux et al. 2010]. Dans ces cas, un examen PET semble donc contribuer à améliorer les résultats chirugicaux.

1.2 Cardiologie

L'imagerie PET est également utilisée pour le diagnostic ainsi que le pronostic en cardiologie. On distingue principalement deux applications où l'imagerie PET est utilisée : la perfusion myocardique et la viabilité myocardique. Cette partie a été guidée par les discussions privées avec Samuel Burg.

1.2.1 Perfusion myocardique

La perfusion myocardique sert à évaluer l'apport sanguin dans le muscle cardiaque. Cela a notamment pour objectif de diagnostiquer la maladie coronarienne, qui a pour conséquence de mal irriguer le cœur en sang.

En pratique, le protocole est scindé en deux étapes [Ghosh et al. 2010]. Une première étape d'examen au repos, une seconde étape d'examen sous effort. Le traceur utilisé est généralement le ^{82}Rb, qui a une très courte demi-vie. Le patient est donc injecté en ^{82}Rb, puis subit un premier examen PET, avec image du myocarde. Ensuite, le patient est soumis à un effort physique (ou un effort pharmacologique en cas de contre-indication), puis subit un second examen PET avec image du myocarde.

En découlent alors des images qui caractérisent le flux sanguin du cœur, au repos et sous effort. Trois cas de figures peuvent alors se présenter :

- Un myocarde normal montre alors des images de fixation uniformes à la fois au repos et sous effort.
- Dans le cas d'une ischémie, on observe une baisse de la fixation sous effort, mais pas au repos. On parle d'anomalie réversible.
- Enfin, si il y a baisse de fixation à la fois au repos et sous effort, on parle de d'anomalie irréversible.

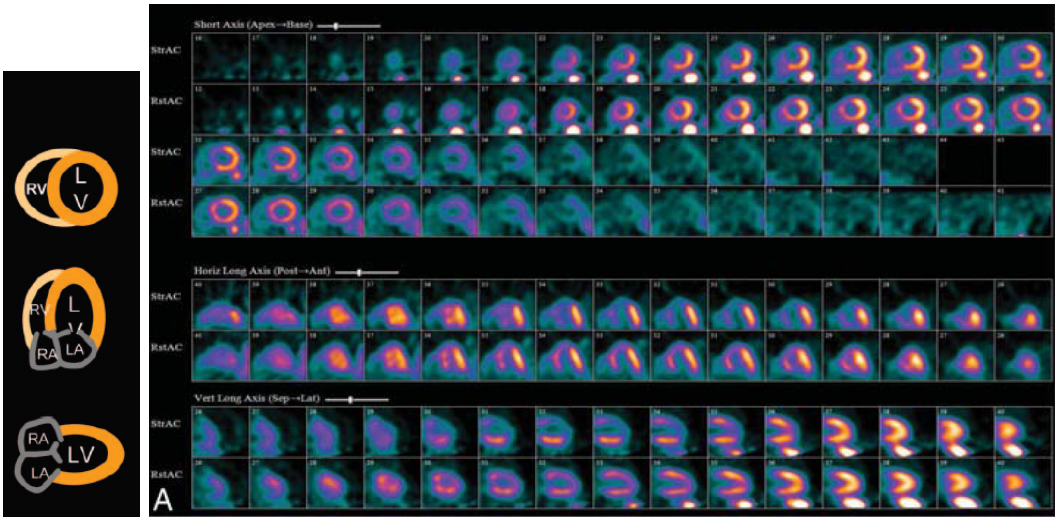


FIGURE II.1 – *Résultat d'examen au ^{82}Rb, avec une ligne sous effort, une ligne au repos. On observe une fixation très réduite en stress, signe d'une ischémie [Ghosh et al. 2010]*

Un exemple d'ischémie est montré en Figure II.1. On observe une fixation sévèrement réduite sous effort, largement plus élevée au repos, qui serait donc signe d'ischémie de l'artère antérieure gauche descendante.

Une étude de 2006 sur une centaine de patients a été menée, avec diagnostics de médecins expérimentés sur des images PET sans connaissance d'informations cliniques supplémentaires. Le diagnostic clinique était connu mais non divulgué aux médecins. Cette étude avait pour but de déterminer la précision avec laquelle un médecin expérimenté donne un bon diagnostic à l'aide d'une image PET. Dans 93 % des cas, le praticien a donné le bon diagnostic, à l'aide des seules informations d'image PET (contre 73 % de bon diagnostics pour des images SPECT) [Bateman et al. 2006].

L'une des limites de ce procédé est dans le cas d'anomalie irréversible. En effet, dans une telle situation, la baisse de flux sanguin peut être signe de nécrose, ou simplement d'hibernation. Afin de discriminer entre ces deux possibilités, un test de viabilité myocardique est alors nécessaire.

1.2.2 Viabilité myocardique

L'examen de viabilité myocardique permet quant à lui d'évaluer l'état de santé du myocarde. Après un infarctus, ou une maladie du cœur en général, le muscle peut être en partie nécrosé. Il est alors utile d'effectuer un tel diagnostic pour évaluer l'étendue des lésions, et si le patient a éventuellement besoin d'un pontage coronarien ou d'autres types d'interventions.

Le protocole commence de la même façon qu'un protocole de perfusion myocardique, avec injection de ^{82}Rb et examen PET au repos. Puis une injection de ^{18}F-FDG est effectuée. Après une période de fixation d'environ une heure (selon les services hospitaliers), un nouvel examen PET est alors effectué. Il y a alors quatre cas potentiels, qui peuvent se résumer de la façon suivante [Ghosh et al. 2010] :

- Perfusion et viabilité préservées : zone viable
- Perfusion diminuée et viabilité préservée : zone en hibernation
- Perfusion et viabilité diminuées : zone nécrosée
- Perfusion préservée et viabilité diminuée : métabolisation du glucose altérée

Dans le cas d'une perfusion diminuée et viabilité préservée, une revascularisation est possible. Il a été montré que si l'hibernation est présente pour une petite proportion du myocarde (<7 %) les risques de complications sont peu élevés [D'Egidio et al. 2009]. Dans le cas de perfusion préservée et viabilité diminuée, on peut supposer différentes causes, comme par exemple la sidération myocardique, mais demande généralement plus d'investigations. Un exemple d'images obtenues à l'aide d'un examen de viabilité est

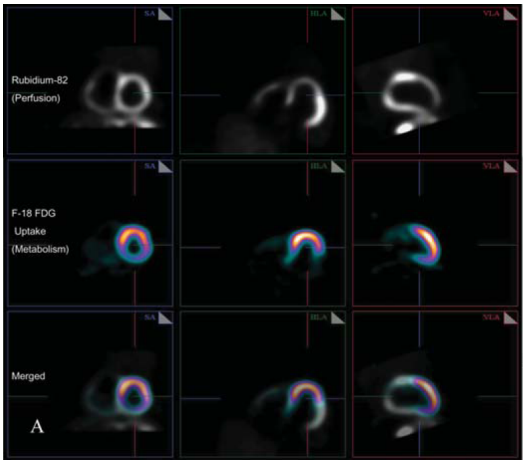


FIGURE II.2 – *Résultat d'examen de viabilité. En haut la perfusion au ^{82}Rb au repos, au milieu la viabilité au ^{18}F-FDG, en bas les images fusionnées. On observe une perfusion diminuée et une viabilité préservée (forte fixation du ^{18}F-FDG), indiquant une hibernation [Ghosh et al. 2010]*

illustré en Figure II.2. Dans cet exemple, le myocarde semble montrer une hibernation, selon les critères définis plus haut.

L'imagerie PET est donc une modalité de choix en cardiologie, pour diagnostiquer tant un problème de perfusion myocardique que la viabilité du myocarde, grâce à ses différentes traceurs.

1.3 Cancérologie

Le PET est largement utilisé en cancérologie, de par sa capacité à tracer avec une sensibilité unique l'expression de spécificités métaboliques. L'imagerie anatomique montre parfois des limites, tant dans le diagnostic du stade d'avancement d'une tumeur, que dans le suivi thérapeutique. Grâce à son caractère fonctionnel, le PET permet d'observer et de quantifier des variations métaboliques de façon plus précise dans de telles situations.

Après avoir illustré le diagnostic à l'aide du PET sur l'exemple du cancer du poumon non à petites cellules, nous illustrerons l'intérêt du PET dans le suivi thérapeutique. Enfin, nous verrons dans quels cas l'imagerie PET est également exploitée dans le cadre de radiothérapie et de l'hadronthérapie.

1.3.1 Diagnostic

En ce qui concerne le diagnostic en cancérologie, le ^{18}F-FDG est le traceur essentiellement utilisé. Comme un analogue du glucose, le FDG est va se fixer sur les tissus possédant un métabolisme élevé, comme par exemple les cellules tumorales. Un autre avantage est qu'il est rapidement phosphorylé par l'hexokinase, et que dès lors il ne peut plus quitter la cellule, et s'accumule donc dans les cellules.

Il existe un grand nombre de publications pour le diagnostic et la stadification des tumeurs avec utilisation du PET au ^{18}F-FDG [Rohren et al. 2004]. Presque toutes les pathologies cancéreuses peuvent être diagnostiquées, avec divers degrés de confiance (sensibilité et spécificité). Le diagnostic s'établit à l'aide d'un examen PET couplé à un CT, tant pour le repérage anatomique que pour la correction d'atténuation.

Exemple de diagnostic du cancer du poumon non à petites cellules

Nous allons nous focaliser sur l'exemple illustratif du cancer du poumon non à petites cellules, l'un des cancers les plus fréquents, et avec le plus fort taux de mortalité. D'après une méta-analyse sur plus de 1400 patients atteints d'une telle pathologie, un examen PET a une sensibilité de 96.8 % et une spécificité de 77.8 % [Gould et al. 2001]. Une fois le diagnostic posé, reste à évaluer le stade de la tumeur selon la classification TNM.

Le PET est assez peu utile pour l'évaluation du stade T, qui caractérise l'extension de la tumeur. C'est en général grâce au CT effectué en même temps, doté d'une bien meilleure résolution spatiale, que l'étendue de la tumeur est évaluée. La lettre N caractérise la présence de ganglions voisins atteints. Le PET, par son caractère fonctionnel, offre une relativement bonne identification des ganglions métastasés. En pratique, c'est néanmoins le CT qui va généralement permettre la stadification. Le critère utilisé avec le CT est la taille d'un ganglion : un ganglion de plus de 1 cm dans son petit axe est considéré comme malin. Or la dimension d'un ganglion n'est pas obligatoirement corrélée à la présence de cellules cancéreuses. D'ailleurs, dans une étude sur 42 patients et 62 ganglions [Patz et al. 1993], le PET a montré une sensibilité de 83 % et une spécificité de 82 % concernant l'identification de ganglions métastasés. Sur ces mêmes échantillons, le CT quant à lui offrait une sensibilité de 43 % et une spécificité de 85 %.

Enfin, à propos de la présence de métastases, le M de la classification TNM, le PET montre de nombreux avantages comparé au CT dans l'évaluation de la présence de métastases. Sur une étude de 100 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules, une sensibilité de 90.9 % et une spécificité de 96.4 % ont été mesurées à l'aide d'examens PET, pour la présence de métastases [Marom et al. 1999]. Sur cette même étude, l'imagerie CT a montré une sensibilité de 79.5 % et une spécificité de 80 %. Néanmoins, dans le cas particulier du cerveau, le PET montre ses limites [Rohren et al. 2003]. À cause de la grande consommation de sucres dans le cerveau, la présence de métastases est parfois difficile à repérer. Le PET est donc d'une grande utilité pour stadifier la présence ou non de métastases, si l'on exclut le cas de métastases cérébrales, où l'imagerie structurelle semble plus précise.

Nous avons illustré l'application du PET au diagnostic et à la stadification d'une tumeur dans le cas de cancer du poumon non à petites cellules, néanmoins ce genre de procédure reste comparable pour d'autres pathologies, comme le cancer colorectal, ou de l'œsophage pour ne citer que ces exemples.

1.3.2 Suivi thérapeutique

Dans le cas de suivi thérapeutique, il est important de statuer avec la meilleure précision possible, sur la réponse de la tumeur à une thérapie (chimiothérapie, radiothérapie...). Cette réponse est évaluée à l'aide de méthodes d'imagerie, mais aussi de marqueurs biologiques (à travers une analyse sanguine typiquement). Seulement, dans bien des cas, l'imagerie structurelle n'est pas suffisante, pas plus que la palpation ou la biopsie [Weber 2005]. Pour les tumeurs solides, la réduction de la taille de cette dernière prend souvent du temps, même dans le cas d'un traitement efficace. Même en cas de diminution de taille, des tissus nécrosés ou des œdèmes peuvent masquer la régression d'une tumeur solide en imagerie structurelle. Pour les mêmes raisons, la palpation peut induire en erreur sur la réponse d'une tumeur à un traitement. Même la biopsie, souvent considérée comme un gold standard, montre des limites. La biopsie, par définition, n'est qu'un petit échantillon, et donne donc une évaluation locale de la réponse de la tumeur. Or dans le cas de tumeurs hétérogènes, la biopsie ne donne pas de résultats fiables quant à la réponse à une thérapie [Becker et al. 2003].

Pour ces raisons, l'imagerie fonctionnelle, et en particulier un examen PET avec comme traceur le ^{18}F-FDG, permet en théorie d'évaluer beaucoup plus finement la réponse de la tumeur. Il est donc possible de distinguer des tissus nécrosés de la tumeur, contrairement à l'imagerie structurelle. Cela permet également d'observer si une tumeur a une réponse hétérogène, contrairement à la biopsie. Les avantages sont donc nombreux dans l'utilisation d'une modalité d'imagerie telle que le PET.

Pour la stadification d'une tumeur (selon la classification TNM notamment) une évaluation qualitative et visuelle est suffisante. En revanche, pour le suivi thérapeutique, il est plus compliqué de se fier à des résultats qualitatifs, il faut donc quantifier la fixation de la tumeur. Pour cela, l'index SUV (pour Standardized Uptake Value) est généralement utilisé, bien que sujet à de nombreux débats sur son caractère significatif. Le SUV est défini par la fixation dans un tissu (en kBq/mL) divisé par le rapport de la dose injectée (en kBq) dans le patient par son volume (en mL). En pratique, pour simplifier, on suppose en général une masse volumique de 1 g/mL, donnant ainsi la formule suivante :

$$SUV = \frac{\text{fixation dans le tissu d'intérêt (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq)/poids du patient (g)}} \tag{II.1}$$

C'est cet index qui va en général servir à la quantification (bien que beaucoup d'autres, plus raffinés, soient proposés dans la littérature) et donc au suivi thérapeutique.

Exemple de suivi thérapeutique dans le cas du cancer de l'œsophage

Une étude sur 38 patients atteints de cancer de l'œsophage au stade T3N0M0 a été menée afin d'évaluer le potentiel de l'imagerie PET dans le suivi thérapeutique [Wieder et al. 2004]. Un premier examen PET a été effectué sur ces 38 patients juste avant une période de quatre semaines de chimioradiothérapie. Un second examen PET a été effectué deux semaines après le début de la chimioradiothérapie sur 27 de ces patients. Enfin, un dernier examen PET a été effectué juste avant l'opération chirurgicale, soit trois à quatre semaines après la fin de la chimioradiothérapie. Enfin, après résection de la tumeur, deux groupes d'individus ont été identifiés : les répondants et les non-répondants à la thérapie. Les répondants ont été définis comme ceux ayant moins de 10 % de cellules tumorales viables dans le tissus excisé.

Les examens PET ont tous été effectués dans des conditions similaires : 60 minutes après injection de 300 à 400 MBq, avec 4 positions de lit de 7 minutes chacunes sur un tomographe ECAT EXACT, avec le même processus de reconstruction tomographique. Enfin, la mesure de SUV est faite en moyennant sur une zone circulaire de diamètre 1.5 cm

à chaque fois. Tout ça pour rendre l'étude fiable dans ses comparaisons. Les résultats sont intéressants : avant tout traitement, le SUV moyen est de 9.3 ± 2.8 (moyenne ± déviation standard). Après 14 jours, les répondants montrent une diminution du SUV de 44 ± 15 %, contre une diminution de 21 ± 14 % pour les non-répondants. Avant la chirurgie, c'est encore plus éloquent, avec une diminution du SUV de 70 ± 11 % pour les répondants, contre une diminution de 51 ± 21 % pour les non-répondants. Ils ont également estimé que la meilleure valeur de coupure entre répondant et non-répondant après 2 semaines était une diminution de 30 %. Avec une telle valeur en tant que coupure, une sensibilité de 93 % et une spécificité de 88 % ont été mesurés pour l'évaluation du caractère répondant/non-répondant. Bien que ces résultats soient criticables sur bien des points (le critère de "répondant", le calcul du SUV ou encore les barres d'erreur relativement larges), il montre bien le potentiel du PET dans l'évaluation précoce de l'efficacité d'un traitement. En effet, il semble possible après seulement deux semaines d'évaluer l'efficacité d'un traitement avec une bonne précision, et donc d'adapter le protocole en cas de non-réponse de la tumeur.

D'autres études similaires ont été menées pour d'autres types de cancer [Weber et al. 2001 ; Ott et al. 2003], menant au même type de résultat, relativement encourageant pour le potentiel du PET en suivi thérapeutique.

Les limites du SUV

Néanmoins, bien des limites sont pointées du doigt, notamment dans l'utilisation d'un indice tel que le SUV, qui dépend de beaucoup de paramètres. On peut citer l'effet de volume partiel, qui va diminuer significativement la mesure du SUV pour des structures plus petites qu'environ trois fois la résolution spatiale de l'imageur. Or le PET ayant une résolution spatiale de l'ordre de 5 mm, les effets de volume partiel sont très fréquents. Les hétérogénéités des structures tumorales peuvent également impacter la mesure du SUV, d'autant plus qu'elles sont souvent petites devant la résolution spatiale du PET. Il y a d'autres limitations, comme la dimension de la région d'intérêt choisie : une grande région donne une moyenne sur des zones potentiellement hétérogènes ; une petite région au contraire est très sensible au bruit dans les images. Une étude montre que ces effets (volume partiel, bruit dans les images et choix de la ROI) peuvent mener à des erreurs de ± 50 % dans l'estimation du SUV [Boellaard et al. 2004]. Cette étude, fondée sur des cas extrêmes, note néanmoins que généralement les mesures de SUV en suivi thérapeutique sont comparables, car effectuées par un même praticien avec le même protocole dans un même hôpital et évidemment sur un même patient. D'autres facteurs peuvent faire varier la mesure du SUV, comme le temps de fixation entre l'injection et l'acquisition PET. La fixation a tendance à augmenter pendant au moins les 90 premières minutes après injection. Des mesures sur les mêmes patients atteints de cancer gastrique, réalisées 40 puis 90 minutes après injection, ont montré un SUV de 8.2 ± 2.0 puis 12.0 ± 4.0 respectivement [Stahl et al. 2004]. Encore une fois, le suivi thérapeutique implique de respecter un protocole strict, mais reste applicable.

En conclusion, bien que la mesure du SUV de manière absolue avec précision soit très difficile dans les conditions actuelles, une mesure relative pour le suivi thérapeutique et l'évaluation de la réponse d'une tumeur à un traitement est tout à fait possible. Le PET est donc une modalité de choix pour le suivi thérapeutique en cancérologie, et notamment pour l'évaluation précoce de la réponse d'une tumeur à un traitement.

1.3.3 Radiothérapie et Hadronthérapie

L'impact du PET pour la thérapie s'étend aujourd'hui aussi à la radiothérapie. Pour la radiothérapie comme pour l'hadronthérapie, le plan de traitement ne peut être fait qu'en possession d'une cartographie de la localisation de la tumeur et de son environnement

proche. Afin de décider dans quelle direction pratiquer l'irradiation, il faut prendre en compte de nombreux paramètres. Évidemment la localisation et l'extension de la tumeur, mais aussi d'autres paramètres, comme la localisation d'organes sensibles à proximité, les marges liées à la respiration ou aux imprécisions sont également à prendre en compte.

Une autre application du PET en oncologie, un peu différente des autres, est le contrôle en ligne de dépôt de dose en hadronthérapie. Le principe de l'hadronthérapie est le même que la radiothérapie, sauf qu'au lieu d'irradier avec des photons ou des électrons de haute énergie, on irradie avec des hadrons. Sans s'étendre plus sur cette technique, notons qu'elle permet un dépôt de dose beaucoup plus localisé qu'en radiothérapie, ce qui offre évidemment des avantages thérapeutiques pour le patient. En conséquence, un contrôle précis de la localisation du dépôt de dose est nécessaire. Lors du passage du faisceau de hadrons dans les tissus, les collisions des hadrons avec les noyaux produisent en partie des émetteurs de β^+. Les plus fréquents sont notamment le ^{11}C, le ^{15}O et le ^{10}C, avec des demi-vies respectives de 20 minutes, 2 minutes et 19 secondes. Ainsi, une concentration de tels isotopes va refléter le dépôt de dose. Ces isotopes étant émetteurs β^+, un imageur PET est tout à fait adapté à ce genre de détection. Ce dernier permet alors d'optimiser le dépôt de dose, dans le but d'augmenter l'efficacité de la thérapie et de diminuer l'irradiation de tissus sains. En général, des adaptations sont nécessaires, comme l'ouverture de l'anneau PET habituel, afin de laisser passer le faisceau de hadrons, comme cela a été fait à GSI en Allemagne [Enghardt et al. 2004]. Cela amène de l'information manquante, en plus d'une faible statistique et donc des difficultés dans le rapport signal sur bruit. C'est actuellement la source de nombreux développements dans la communauté scientifique.

2 Évolution du contexte clinique actuel : vers une nouvelle génération d'imageurs PET

Comme nous l'avons vu dans la section précédente, l'imagerie PET est employée dans des cas cliniques nombreux et variés. Dans bien des situations, aucune modalité d'imagerie n'a vocation à se substituer au PET, mais certaines se positionnent plutôt en complément dans une approche multimodale. En effet, la modalité d'imagerie PET est un outil de choix dont le potentiel est immense (tant par les combinaisons multimodales que par la palette de traceurs notamment). Il est donc indispensable de continuer les recherches et développements sur cette dernière. Au vu des applications de l'imagerie PET résumées plus haut dans ce chapitre, on peut distinguer des besoins différents selon les applications.

Limites des performances des systèmes actuels : l'émergence de PET dédiés

Par exemple, des équipes ont vite réalisé qu'en neurologie, un imageur PET de taille réduite pouvait être utile. En effet, peu importe l'individu imagé, les dimensions du crâne restent approximativement les mêmes. Un plus petit diamètre offre en effet une meilleure résolution spatiale, ainsi qu'une meilleure sensibilité : donc un meilleur diagnostic. Et la sensibilité plus élevée permet au choix d'obtenir une image de même qualité pour une activité injectée moins élevée ou un temps d'acquisition plus court. En cardiologie comme en neurologie, il semble inutile d'avoir un système capable de scanner le corps entier : une image de l'ordre de la dizaine de centimètre serait suffisante. Le gain serait alors surtout sur le coût de l'appareil, rendant sa diffusion plus large et le nombre d'examens plus important. En suivi thérapeutique, une tumeur en particulier est suivie, il paraît donc inutile de scanner le corps entier, si ce n'est pour le contrôle de métastases. Enfin, pour le contrôle de dose en ligne pour l'hadronthérapie, des contraintes particulières sont à prendre en compte, pour pallier notamment la faible sensibilité (donc une grande acceptance géométrique) et en même temps laisser libre l'utilisation d'un faisceau de hadrons. Concernant cette

technologie, de forts développements sont en cours actuellement.

Pour la neurologie, il existe déjà quelques imageurs PET dédiés. On peut citer notamment le HRRT (High Resolution Research Tomograph) de Siemens, qui offre de très bonnes performances, avec une résolution spatiale en dessous de 3 mm [de Jong et al. 2007]. Mais son utilisation est presque exclusivement réservée aux protocoles de recherches (comme son nom l'indique d'ailleurs), et donc il n'est pas vraiment utilisé en routine clinique. En ce qui concerne des PET dédiés à la cardiologie ou au suivi thérapeutique, leur exploitation semble aujourd'hui restreinte à tel point qu'il est difficile d'en recenser l'existence dans la littérature, ou sur le marché commercial clinique. En terme de performances, une telle absence n'est pas un problème en soi. L'utilisation d'un imageur PET généraliste pour la cardiologie ou le suivi thérapeutique n'offre pas de désavantage au niveau du diagnostic. Les performances ne seraient pas meilleures a priori avec un PET dédié.

Accessibilité limitée des systèmes actuels

Le problème réside plutôt dans l'accessibilité de tels dispositifs. Étant des appareils relativement coûteux, ils ne se trouvent pas dans tous les hôpitaux. Et selon les pays (même les plus développés), il y a une grande hétérogénéité. Sur la Figure II.3 se trouve

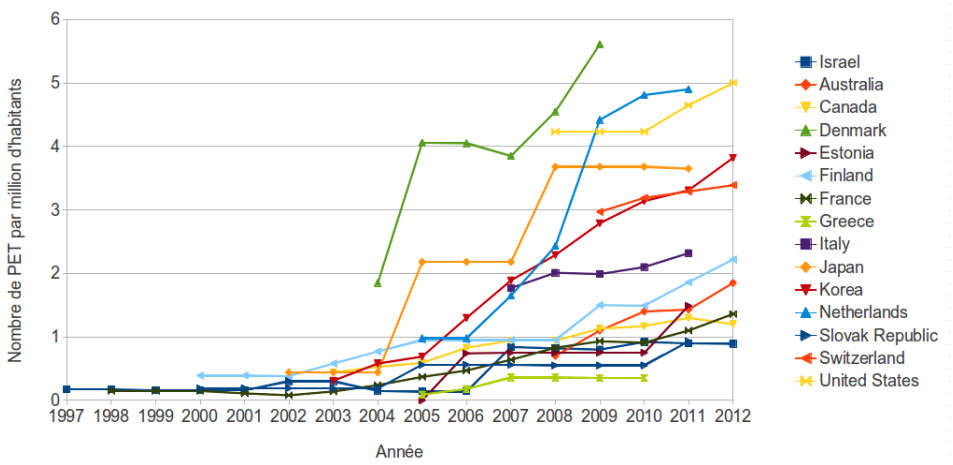


FIGURE II.3 – *Évolution du nombre de PET disponibles par millions pour une sélection de pays (source : OECD Health Care Resources)*

l'évolution du nombre de PET disponibles par million d'habitant, pour différents pays. On observe que si certains pays comme les États-Unis ou le Japon ont une relativement bonne disponibilité (environ 4-5 PET pour un million d'habitants en 2012), des pays comme la France sont beaucoup moins bien équipés (environ 1.4 PET pour un million d'habitants en 2012). En conséquence, dans certains pays les temps d'attente sont parfois plus élevés pour effectuer un examen PET, et surtout l'examen PET n'est pas forcément envisagé dans des situations où il pourrait s'avérer utile. De plus, si on veut comparer de manière absolue par rapport aux autres modalités d'imagerie, les chiffres sont encourageants. D'après les données de l'OCDE, il y a dans le monde environ 38000 CT et 25000 IRM recensés en 2012. En France, 883 CT et 566 IRM étaient recensés en 2012. En ce qui concerne les imageurs PET, moins de 3000 appareils sont récensés dans le monde en 2012, dont 89 en France. Ce qui signifie que le taux d'équipement en PET est faible comparé aux autres technologies, ce qui laisse penser qu'il est possible d'en augmenter grandement les ventes dans les années à venir.

Vers le projet MoniPET

La présence d'imageurs PET n'étant pas très répandue dans les hôpitaux (comparé à l'IRM et au CT), nous sommes encore sur un marché d'équipement et pas de remplacement, offrant alors de larges perspectives économiques d'un point de vue stratégique. Dans ce contexte, l'introduction d'un PET dédié à certaines applications (en particulier la cardiologie et/ou le suivi thérapeutique), ambulatoire, à moindre coût, pourrait s'avérer utile et rentable. Certes, un tel PET n'est pas suffisant en hôpital. Mais il pourrait vite s'imposer en complément d'un PET corps entier classique. Dans un hôpital déjà approvisionné en radiotraceurs, ayant déjà des services et du personnel formé, le surcoût serait a priori amorti. Son caractère ambulatoire pourrait également faciliter l'accès de patients en conditions physiques difficiles. Un tel dispositif permettrait non seulement d'améliorer les protocoles de suivi thérapeutique et de cardiologie, mais aussi de rendre plus disponible le PET corps entier, au bénéfice des patients et du fonctionnement du service de médecine nucléaire. C'est pour répondre à ce besoin qu'est né le projet MoniPET et les défis technologiques associés, afin de réduire le coût de façon originale, et d'élargir l'accessibilité du PET.

B Le tomographe MoniPET : principe d'imagerie et caractéristiques

Pour répondre aux besoins identifiés dans la section précédente, le laboratoire IMNC a décidé de se lancer dans l'étude de faisabilité d'un imageur PET à bas coût dédié au suivi thérapeutique : MoniPET (pour Monitoring PET). Ce projet de PET dédié au suivi thérapeutique (mais se voulant polyvalent et avec de potentielles applications en cardiologie) va être défini dans cette section. Dans un premier temps, le cahier des charges (notamment les objectifs en terme de performances et de réduction de coût) sera discuté puis les solutions instrumentales envisagées seront énoncées. Dans un second temps des études préliminaires de faisabilité seront présentées et discutées.

1 Le cahier des charges et les solutions instrumentales

L'imageur MoniPET se veut donc être un système dédié au suivi thérapeutique, ce qui implique un certain nombre de spécificités et caractérisques que nous allons préciser.

Les contraintes en terme de performances et d'exploitation

La plupart des systèmes PET commerciaux actuels offrent une résolution spatiale de l'ordre de 5 mm [Delso et al. 2011 ; Zaidi et al. 2011 ; Bettinardi et al. 2011], ce qui est raisonnable tant pour la localisation (couplé à un CT) que pour la quantification (effet de volume partiel pas trop élevé pour des structures de quelques centimètres). Nous avons donc fixé comme objectif pour l'imageur MoniPET une résolution spatiale inférieure ou de l'ordre de 5 mm, conforme aux standards en vigueur. En revanche, s'agissant de la sensibilité, l'examen n'a pas besoin d'être corps entier. La dimension axiale peut donc être plus petite, de l'ordre de 10 cm, là où certains PET commerciaux font parfois plus de 20 cm [Jakoby et al. 2011]. En effet, la région d'intérêt (que ce soit le cœur en cardiologie ou une tumeur en suivi thérapeutique) est a priori connue, il est donc inutile d'effectuer une image corps entier du patient. En contrepartie la sensibilité sera a priori diminuée, et devra être compensée par un temps d'acquisition légèrement plus long. La quantification enfin joue également un rôle décisif : le suivi thérapeutique exige une quantification aussi précise que possible afin de statuer sur la réponse d'une tumeur. D'un point de vue

pratique, l'imageur MoniPET se veut ambulatoire, ce qui implique à la fois compacité et robustesse. De plus, pour faciliter l'utilisation dans un cadre ambulatoire, il est prévu que l'anneau de détection soit divisé en deux mâchoires se refermant sur le patient. Évidemment, un tel imageur se doit d'être couplé à un CT, tant pour la localisation anatomique que pour la correction d'atténuation. Le développement du CT ne fera cependant pas partie des travaux de cette thèse.

Les leviers pour diminuer le coût

Le premier levier a déjà été énoncé, et consiste en la réduction du champ de vue axial. Deux autres leviers ont été identifiés et choisis afin de réduire les coûts : la géométrie et le mode de lecture des cristaux.

Les PET commerciaux actuels sont tous de géométrie cylindrique, ce qui offre une bonne symétrie et peu d'effets de bord. Mais une telle géométrie n'est pas utile hormis pour les patients en fort surpoids. Or, le prix du PET est composé pour 30 à 50 % du prix des cristaux [Muehllehner et Karp 2006]. Une géométrie non cylindrique, plus compacte et proche du patient a donc été envisagée, afin de réduire le coût.

L'autre originalité du projet est le mode de lecture des cristaux. Outre les cristaux scintillateurs, le coût de l'électronique et des photodétecteurs sont généralement les autres gros postes de dépense. La division de lumière sur de longs barreaux de scintillateurs a été choisie, avec détection des photons de scintillation à l'aide de SiPM aux deux extrémités. Cela permet donc de diminuer le nombre de photodétecteurs et de voies de lectures associées. D'autres projets utilisent un tel concept, mais toujours avec les barreaux dans la direction axiale du PET [Beltrame et al. 2011], voire parfois pour mesurer la profondeur d'interaction (DOI pour Depth Of Interaction) [Salvador et al. 2010], dont nous discuterons dans la partie B du chapitre III. Pour le projet MoniPET, les barreaux sont orientés de façon originale dans la direction transaxiale, pour mesurer la position transaxiale tangentielle.

Le projet MoniPET

C'est donc dans cette direction que s'est s'orientée l'étude de faisabilité du projet MoniPET : l'originalité de la géométrie et l'originalité du mode de lecture des cristaux. Après une première phase de preuve de faisabilité, qui est l'objet de cette thèse, deux autres phases sont envisagées. Si la preuve de faisabilité est démontrée, un pré-prototype a pour ambition d'être réalisé, et testé d'un point de vue des performances physiques, sur fantômes notamment. Enfin, la troisième phase serait clinique, avec l'évaluation dans un protocole hospitalier de l'intérêt de l'imageur MoniPET.

2 Étude préliminaire de faisabilité

Une étude préliminaire, uniquement à base de simulations a, dans un premier temps, été réalisée. Les deux points principaux et originaux y ont été abordés. D'abord la division de lumière dans un barreau scintillateur : quelle résolution peut-on atteindre en théorie, en fonction de sa longueur ? Le barreau scintillateur est la brique élémentaire sur laquelle repose tout l'édifice qu'est le projet MoniPET par la suite : c'est un élément clé du développement. Dans un second temps la géométrie originale : est-il possible d'obtenir une image sans distorsions ni artefacts ? La stratégie est ici de valider le principe d'une géométrie originale, ainsi que de définir une géométrie pour la suite de l'étude. Les modèles développés dans ce chapitre sont volontairement simples, dans le but de définir rapidement le contexte d'imagerie. La problématique sera analysée plus en détail dans les chapitre III et IV.

2.1 Division de lumière : Résolution spatiale potentielle par division de lumière

Nous allons dans un premier temps préciser le modèle choisi pour la division de lumière, puis sonder, de façon analytique, la résolution spatiale atteignable théoriquement selon ce modèle.

2.1.1 Modélisation de la division de lumière

On souhaite modéliser un cristal scintillateur en forme de barreau, relativement long (de l'ordre de 10 cm). L'objectif est de remonter à la position d'interaction d'un gamma de 511 keV par division de lumière, avec une certaine précision. Ce concept a été introduit historiquement pour la détection de rayons cosmiques [Yuan et Poss 1952 ; Carter et al. 1982] et est appliqué aujourd'hui à l'imagerie médicale. Pour rappel, on vise une résolution spatiale de l'ordre de 5 mm après reconstruction tomographique pour l'appareil final. D'après l'expression empirique énoncée par [Moses et al. 1997], la résolution spatiale Γ d'un PET suit la relation :

$$\Gamma(FWHM) = 1.25\sqrt{(d/2)^2 + (0.0022D)^2 + R^2} \tag{II.2}$$

où d est la taille d'un cristal (unité de résolution spatiale), D le diamètre du PET, et R le libre parcours moyen du positron (dépendant du marqueur). Le terme 0.0022D prend en compte l'imprécision liée à l'acolinéarité des gammas émis par l'annihilation positron-électron. En prenant une résolution spatiale après reconstruction de 5 mm, un cylindre standard de diamètre 80 cm, et un libre parcours moyen de 1 mm, la taille du cristal d doit être de 7 mm maximum. En pratique, MoniPET ne s'appuiera pas sur la dimension d'un cristal pour la localisation (et donc une fonction porte pour la résolution spatiale), mais sur une réponse continue avec une résolution spatiale de forme gaussienne. Il faudrait donc a priori se situer légèrement en dessous de 7 mm pour compenser ces effets.

Considérons maintenant un barreau scintillateur, de longueur L (en cm) situé entre -L/2 et L/2, dans lequel N_0 photons sont produits par scintillation à la position x ($x \in$ [-L/2 ;L/2]). Si on considère une atténuation exponentielle des photons sur la longueur du cristal, alors les nombres de photons aux extrémités gauche (N_g) et droite (N_d) peuvent s'exprimer sous la forme [Carter et al. 1982] :

$$N_g = \frac{1}{2} N_0 e^{-\alpha(L/2+x)} \tag{II.3}$$

$$N_d = \frac{1}{2} N_0 e^{-\alpha(L/2-x)} \tag{II.4}$$

où α est le coefficient d'atténuation lumineuse (en cm^{-1}). En pratique, les photons de scintillation sont détectés par un photodétecteur (type PMT), et donc le cristal est optiquement couplé à ce dernier. De même, le nombre de photons de scintillations générés N_0 dépend de deux paramètres : l'énergie absorbée par le cristal [1], et le rendement du scintillation du cristal.

On pourrait alors écrire $N_0 = YE_\gamma$ où Y est le rendement de scintillation et E_γ est l'énergie absorbée par le cristal scintillateur. Ainsi, le nombre de photoélectrons détectés à gauche Q_g et à droite (Q_d) s'expriment en conséquence :

$$Q_g = \frac{1}{2} g Y E_\gamma e^{-\alpha(L/2+x)} \tag{II.5}$$

$$Q_d = \frac{1}{2} g Y E_\gamma e^{-\alpha(L/2-x)} \tag{II.6}$$

1. L'énergie absorbée par le cristal signifie l'énergie que le photon gamma a transféré à l'électron (par effet Compton ou Photoélectrique), puis que ce dernier a déposé dans le cristal par ionisation.

où g est un facteur prenant en compte le rendement quantique de la photocathode du PMT, ainsi que les pertes liées au couplage entre le cristal et la fenêtre d'entrée de la photocathode.

On remonte alors analytiquement à la position x via la relation suivante :

$$x = \frac{1}{2\alpha} ln \left(\frac{Q_d}{Q_g} \right) \tag{II.7}$$

En considérant maintenant l'erreur statistique sur N_d et N_g, la résolution spatiale σ_x sur la mesure de x est alors donnée par la formule suivante :

$$\sigma_x = \frac{e^{\alpha L/4}}{\alpha \sqrt{gYE_\gamma}} (cosh(\alpha x))^{1/2} \tag{II.8}$$

On peut dès à présent déduire quelques propriétés de ce modèle, à énergie absorbée constante :

- Plus la longueur du barreau scintillateur est élevée, plus la résolution spatiale est élevée.
- Plus le rendement de scintillation du cristal est élevé, meilleure est la résolution spatiale ; il en va de même pour l'énergie absorbée.

En ce qui concerne le coefficient alpha, la conclusion est plus difficile à établir. On constate qu'un coefficient α élevé dégrade la résolution spatiale, par le terme $e^{\alpha L/4}$ notamment. Intuitivement, une atténuation lumineuse très élevée tue l'information, et dégrade donc la résolution spatiale. À l'inverse, un coefficient α très petit dégrade également la résolution spatiale par le terme en $1/\alpha$. L'absence d'atténuation lumineuse empêche effectivement de discriminer droite/gauche, et donc dégrade la résolution spatiale. C'est donc une affaire de compromis. On distingue en théorie trois valeurs remarquables pour α :

- $\alpha = 4/\mathrm{L}$: meilleure résolution au centre du cristal
- $\alpha \simeq 2.88/\mathrm{L}$: meilleure résolution intégrée sur la longueur
- $\alpha \simeq 2.22/\mathrm{L}$: meilleure résolution aux extrémité du cristal

Selon la valeur de l'atténuation lumineuse α, les performances seront donc sensiblement différentes. Sur ce coefficient α repose toute l'optimisation pour une longueur de cristal donnée. Nous chercherons dans la mesure du possible à nous approcher de la valeur Lα = 2.22, qui offre une résolution spatiale plus uniforme sur toute la longueur du cristal.

2.1.2 Résolution spatiale

On souhaite maintenant, à partir du modèle défini précédemment, estimer la résolution spatiale par division de lumière que l'on peut atteindre à partir de certaines configurations.

Nous allons donc utiliser l'expression (V.1), entrer des valeurs pour les paramètres, pour ainsi remonter à la résolution spatiale par division de lumière.

Choisissons un cristal scintillateur en LYSO ($Lu_{1.8}Y_{0.2}SiO_5$:Ce), ayant un rendement de scintillation Y = 32 photons/keV, lu à chaque extrémité par un photomultiplicateur ayant un rendement quantique typique de 20 % à 420 nm (pic d'émission du LYSO). On peut supposer les pertes liées au couplage optique entre le cristal et la fenêtre d'entrée de la cathode du photomultiplicateur d'environ 50 %. On se place dans le cas de la détection de photons gamma de 511 keV, pour lesquels toute l'énergie a été absorbée. Supposons en plus qu'on peut se rapprocher de l'optimum pour l'atténuation lumineuse, en choisissant α=2.88/L. Enfin, pour plus de flexibilité, on étudie les performances pour différentes longueurs de cristaux : 50, 75, 100, 125 et 150 mm de longueur. On observe alors des résolutions spatiales théoriques allant de 2-3 mm pour un cristal de 50 mm de long, jusqu'à plus de 9 mm pour un cristal de 150 mm de long (Figure II.4). Il est donc a priori possible d'utiliser une telle méthode de lecture des cristaux, afin d'effectuer de la reconstruction tomographique. Néanmoins, pour ne pas dépasser les 6-7 mm fixés au paragraphe précédent

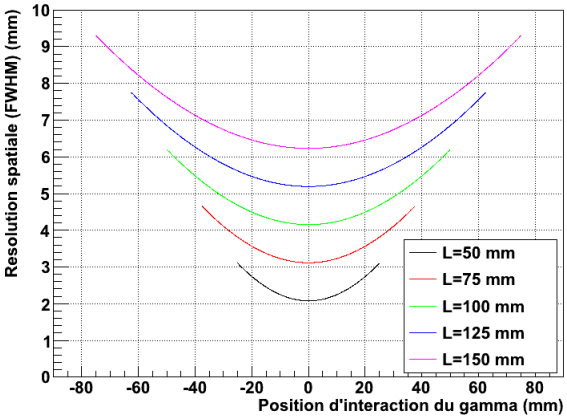


FIGURE II.4 – *Résolution spatiale en fonction de la position d'interaction du gamma, suivant la formule (V.1), pour différentes longueurs de cristaux*

d'après la formule (II.2), un cristal de 100 mm maximum est alors envisageable. Les cristaux plus long ne rentrent donc pas dans le cahier des charges. Nous verrons par la suite que ces résultats sont confirmés par les simulations mais que l'influence de revêtement notamment est critique.

2.2 Géométrie du détecteur et faisabilité de la reconstruction tomographique

Pour la preuve de faisabilité préliminaire, il reste alors à montrer qu'une géométrie originale non cylindrique permet la reconstruction tomographique, et surtout à choisir une géométrie particulière. Dans cette partie, uniquement la problématique de la réponse spatiale a été abordée, occultant la partie sensibilité. C'est un parti pris, étant donné que la réponse spatiale est critique pour la quantification, tandis qu'une sensibilité faible peut être compensée par un temps d'acquisition plus long. Cette étude a été menée à l'aide de la plateforme de simulations GATE [Jan et al. 2011], et s'est appuyée sur les travaux de Simon Stute [Stute 2010].

2.2.1 Géométries étudiées

Nous avons étudié quatre géométries originales, ainsi qu'une géométrie connue : le PET Gemini GXL de Philips. Nous allons donc détailler les caractéristiques du GEMINI GXL, qui va nous servir de référence, puis les caractéristiques des géométries originales.

a La référence : GEMINI GXL Nous somme donc partis d'un modèle de référence : le GEMINI GXL. Ce tomographe, commercialisé par Philips, est bien connu et a une géométrie classique en forme de cylindre. Ses caractérisques sont les suivantes :

- Diamètre de la couronne de détection : 86 cm
- Profondeur axiale : 18 cm
- Nombre de blocs : 28
- Cristaux par blocs : 22 x 29
- Dimension des cristaux : 4 x 6 x 30 mm^3, espacés entre eux de 0.3 mm
- Matériau des cristaux : GSO

Le GEMINI GXL est donc composé de 28 blocs arrangés selon une couronne cylindrique (voir Figure II.5). Chaque bloc est composé de 22 x 29 cristaux de GSO, eux-mêmes de dimensions 4 x 6 x 30 mm^3. Les cristaux sont ici lus par l'arrière : c'est le cristal touché qui donne la position d'interaction du photon gamma. Le tout pour une dimension axiale de 18 cm. Ce tomographe, ainsi que ses performances, sont très bien décrits. C'est pourquoi nous avons choisi de garder les mêmes caractéristiques pour la dimension des

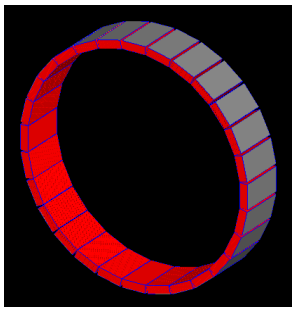


FIGURE II.5 – *Vue de l'arrangement des cristaux du GEMINI GXL : 28 blocs de 22×29 cristaux de 4×6×30 mm^3*

cristaux dans toutes les géométries originales étudiées. Ainsi, il sera possible de comparer les performances obtenues relativement au GEMINI, sans être pour autant dans une mesure absolue des performances à ce stade.

Nous avons étudié quatre géométries distinctes à partir de cette dernière. Toutes partagent certaines caractéristiques : la dimension axiale sera toujours de 18 cm, le matériau des cristaux sera toujours le GSO, et ces derniers auront toujours une section de 6 x 4 mm^2. Seul l'arrangement géométrique et l'épaisseur des cristaux va varier. Volontairement, toutes ces géométries seront fermées, afin de minimiser l'information manquante, et de permettre une reconstruction tomographique sans difficultés majeures par la suite.

b Géométrie demi-cylindrique La première est une géométrie fort semblable : un demi-cylindre (voir Figure II.6). L'idée dans cette géométrie était d'utiliser la méthode

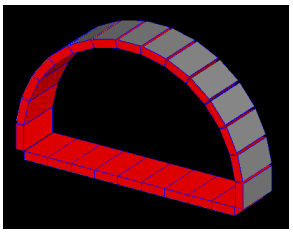


FIGURE II.6 – *Géométrie demi-cylindrique : 15 blocs de 22×29 cristaux de 4×6×30 mm^3 dans la partie supérieure et trois couches de cristaux de 4×6×10 mm^3 dans la partie inférieure*

de division de lumière dans la partie plane inférieure uniquement, et la méthode classique de détection dans la partie cylindrique. Cette géométrie nécessite l'introduction de l'information sur la profondeur d'interaction (DOI pour Depth Of Interaction) sur la partie plane inférieure, pour compenser les forts effets de parallaxe liés à la géométrie. Pour avoir accès à cette information, au lieu d'un cristal de 4x6x30 mm^3, nous avons trois cristaux superposés de GSO de 4x6x10 mm^3, supposés lus individuellement. De cette façon, nous avons accès de manière discrète à la DOI.

En résumé, dans la partie cylindrique, les cristaux sont de dimension 4x6x30 mm^3 et dans la partie plane, nous avons trois cristaux de 4x6x10 mm^3 superposés. La largeur de la base est de 86 cm, héritée du GEMINI, et la hauteur est de 47 cm.

c Géométrie rectangulaire La deuxième géométrie originale étudiée est la suivante : un rectangle (voir Figure II.7). En effet, une telle géométrie est très simple et donc plus facile à réaliser. Ici, nous comptons cette fois utiliser la division de lumière sur toute la surface de détection. Ainsi, pour minimiser les distorsions, nous supposons avoir accès encore une fois à la DOI : les cristaux sont tous de dimension 4x6x10 mm^3, sur trois couches dans la profondeur d'interaction. Nous avons donc, sur toute la surface de détection, une

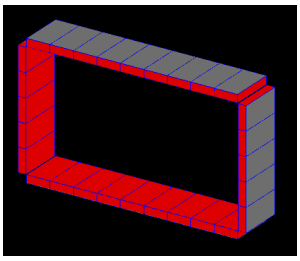


FIGURE II.7 – *Géométrie rectangulaire : trois couches de cristaux de 4×6×10 mm^3 arrangés en rectangle*

information discrète sur la DOI. La largeur est encore une fois choisie équivalente au GEMINI : 86 cm, pour une hauteur de 47 cm.

d Géométrie hexa Une troisième géométrie originale étudiée est une géométrie en polygone, nommée hexa pour ses six côtés, bien qu'elle ne soit pas en hexagone régulier (voir Figure II.8). L'idée de base est de partir de la géométrie rectangulaire, et de casser

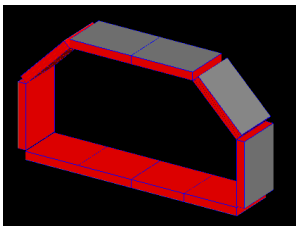


FIGURE II.8 – *Géométrie hexa : trois couches de cristaux de 4×6×10 mm^3 arrangés en rectangle avec les angles droits supérieurs cassés*

les angles inutiles afin de diminuer légèrement la surface totale de détection (et donc le coût). Étant donné que le patient occupe plus d'espace en bas qu'en haut, il est pertinent de choisir une telle géométrie. Ici aussi est utilisée la division de lumière ainsi que la DOI sur toute la surface de détection. L'arrangement des cristaux est donc encore une superposition de trois couches de 4x6x10 mm^3. La largeur de la base est encore une fois de 86 cm, pour une hauteur de 44 cm cette fois. La largeur de la barre supérieure est de 43 cm.

e Géométrie trapèze Enfin la dernière géométrie étudiée est une géométrie en trapèze (voir Figure II.9). Cette géométrie part de la même idée que la géométrie hexa, et

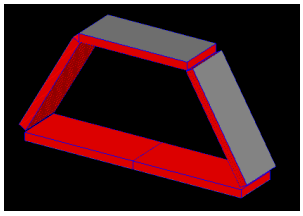


FIGURE II.9 – *Géométrie en trapèze : trois couches de cristaux de 4×6×10 mm^3 arrangés en trapèze*

cherche à diminuer la surface de détection dans la partie supérieure, en conservant une géométrie très simple. De même que précédemment, nous avons une superposition de trois couches de cristaux de GSO de 4x6x10 mm^3, ainsi nous avons accès à la DOI. La largeur de la base est de 88 cm, pour une hauteur de 40 cm. La largeur de la barre supérieure est de 44 cm.

2.2.2 Le protocole de simulations

Maintenant que toutes les géométries que nous allons étudier ont été passées en revues, nous pouvons détailler le protocole de simulations utilisé afin de caractériser les performances des différents imageurs. Dans un premier temps les caractéristiques instrumentales sont résumées, puis les fantômes étudiés sont décrits. Bien que plusieurs critères comparatifs ont été étudiés, nous nous limiterons ici à présenter un fantôme de type Derenzo.

a Les caractéristiques instrumentales Les caractéristiques instrumentales choisies lors des simulations sont les mêmes pour toutes les géométries. Les simulations, réalisées avec GATE [Jan et al. 2004 , 2011], permettent de choisir toute une palette de caractéristiques instrumentales, afin d'obtenir des simulations réalistes en terme de performances. Nous les avons choisies en accord avec les performances instrumentales du GEMINI GXL.

Le blurring en énergie simulé est de 19 % à 511 keV, pour une fenêtre en énergie entre 410 et 665 keV [Surti et Karp 2004]. Le blurring spatial n'a pas du tout été modélisé, car il est difficile à connaître à travers la littérature. Mais les cristaux sont de même section pour toutes les géométries, donc les résultats devraient être comparables. De la même façon, aucun temps mort n'a été pris en compte dans les simulations. Les conséquences de ce choix sont toutefois négligeables car les activités choisies dans les simulations sont relativement faibles (de l'ordre de 1 MBq dans le champ de vue).

La construction des événements GATE a été effectuée selon le programme interne de GATE. C'est-à-dire que pour un photon gamma incident donné, le cristal dans lequel a été déposé le plus d'énergie est défini comme le cristal de l'événement. Et l'énergie attribuée à cet événement (et donc dans le cristal) est la somme des énergies déposées dans tous les cristaux pour cet unique photon gamma incident. Cette façon d'attribuer l'énergie est intimement liée à l'histoire de lecture des signaux optiques en PET : un encodage d'un PMT pour plusieurs cristaux.

Enfin la construction des coïncidences est classique, et se base sur une fenêtre temporelle. Lorsqu'un événement est détecté, une fenêtre temporelle de 8 ns est ouverte. Si un second événement est détecté dans cette fenêtre, alors la coïncidence est enregistrée. Si en revanche aucun autre événement, ou à l'inverse plusieurs autres événements sont détectés durant ces 8 ns, alors il n'y a pas de coïncidence enregistrée. Cette méthode est la plus simple, et a donc été employée pour tous les résultats suivants. Néanmoins, la méthode utilisée pour le GEMINI GXL n'est pas explicitement connue, et il est possible qu'elle diffère légèrement.

b Le fantôme de type Derenzo Le fantôme étudié est un fantôme de type Derenzo, un gold standard de l'évaluation de performances en imagerie radioisotopique. Par abus de langage, nous appellerons ce fantôme un fantôme de Derenzo pour simplifier. Il est composé de cylindres émetteurs β^+, divisés en six quartiers par diamètre (voir Figure II.10). Nous avons choisi des cylindres de diamètres 3, 4, 5, 6, 8 et 10 mm, pour une hauteur de 5 cm. Il est à noter que l'espacement entre deux cylindres est exactement égal au diamètre du cylindre. Les cylindres émetteurs sont composés d'eau, le tout étant placé dans un cylindre de plastique, de 20 cm de diamètre. La reconstruction doit donc prendre en compte une correction d'atténuation.

Ce fantôme nous permettra d'étudier de façon qualitative la résolution spatiale et les distorsions liées à la reconstruction.

2.2.3 Performances spatiales

Les caractéristiques des différentes géométries et du fantôme de Derenzo sont maintenant connues. Après les simulations à l'aide de GATE, la reconstruction tomographique a

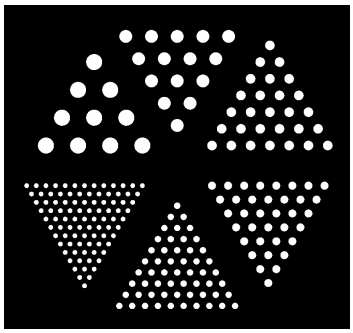


FIGURE II.10 – *Fantôme de Derenzo : 6 quartiers de cylindres remplis d'eau, émetteurs β^+, de diamètres 3, 4, 5, 6, 8 et 10 mm, pour une hauteur de 5 cm*

été effectuée pour toutes ces configurations, avec les mêmes paramètres. C'est une reconstruction de type OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) [Hudson et Larkin 1994], avec 10 subsets et 10 itérations, prenant en compte la correction d'atténuation. N'étant qu'une preuve de faisabilité préliminaire, peu de raffinements ont été apportés à la méthode de reconstruction.

Pour la GEMINI, on peut observer Figure II.11 à gauche que les cylindres de diamètre 5 mm et plus sont bien discernables. Les cylindres de diamètres 4 et 3 mm sont à peine

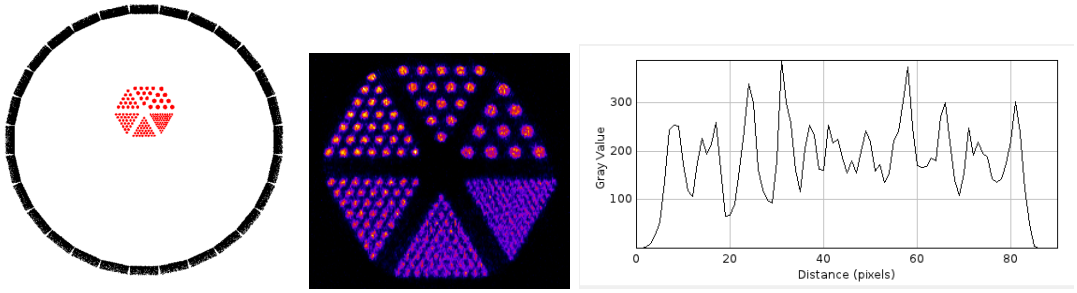


FIGURE II.11 – *À gauche : Fantôme de Derenzo dans le champ de vue ; au centre : fantôme de Derenzo après reconstruction par la GEMINI ; à droite : profil d'une rangée de cylindres de diamètre 4 mm*

discernables, et pas suffisamment résolus, comme le montre le profil d'une rangée de cylindres de diamètre 4 mm (Figure II.11). Pour la configuration GEMINI, la résolution spatiale sur fantôme de Derenzo semble donc se situer, qualitativement, entre 4 et 5 mm. Comparons maintenant aux géométries originales étudiées.

La comparaison des images reconstruites Figure II.12 est quantitativement difficile. Néanmoins, on semble observer des performances moindres pour le demi-cylindre comme pour le trapèze par rapport aux géométries rectangle et hexa. De la même façon que pour la GEMINI, nous avons tracé les profils d'une rangée de cylindres de diamètre 4 mm, Figure II.13. On peut alors faire deux remarques. Les reconstructions semblent toutes sensiblement plus résolues que pour la GEMINI. Ce qui est intuitif étant donné que toutes nos configurations ont accès, au moins en partie, à l'information sur la DOI. Néanmoins, les géométries rectangle et hexa semblent confirmer des performances légèrement supérieures aux autres.

On peut également s'intéresser à des cas plus extrêmes, avec ce même fantôme de Derenzo excentré de 20 cm sur la droite, par rapport au centre du champ de vue. Cela permet de constater la robustesse de la reconstruction dans des situations où les effets de bords sont plus importants qu'au centre. De tels fantômes, après reconstruction, sont présentés sur la Figure II.14, et montrent alors des résultats intéressants. Mis à part le cas

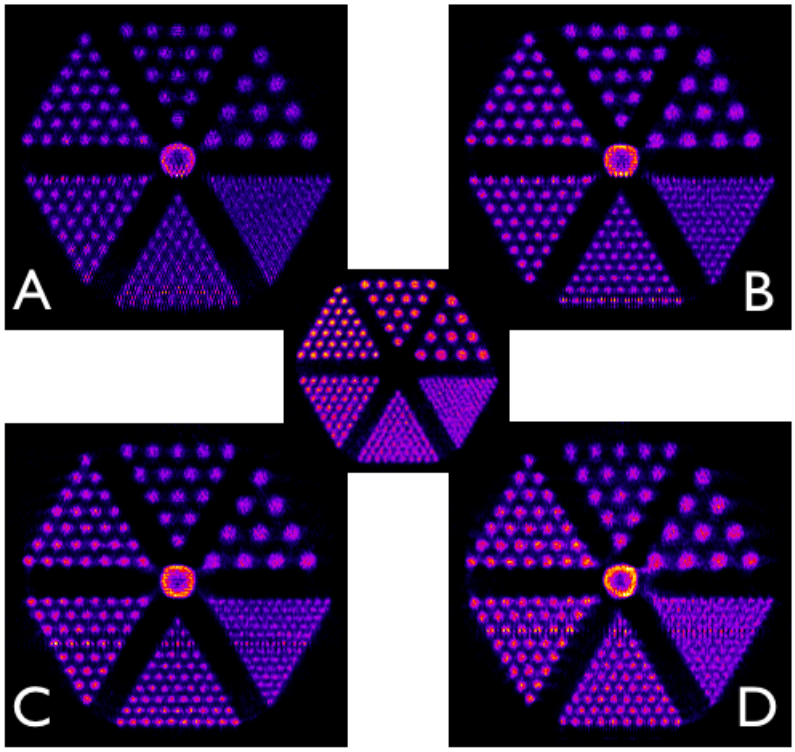


FIGURE II.12 – *Fantôme de Derenzo après reconstruction : (A) géométrie demi-cylindrique, (B) géométrie rectangle, (C) géométrie hexa, (D) géométrie trapèze et au centre pour rappel avec la géométrie GEMINI*

de la géométrie demi-cylindrique, qui montre de légères distorsions, les autres géométries présentent des performances comparables. C'est lié à la DOI, qui permet de compenser les effets de parallaxe en bord de champ de vue notamment.

Malgré les géométries fortement asymétriques, les performances spatiales restent bonnes grâce à l'information sur la DOI qui compensent l'asymétrie. Ainsi, la GEMINI étant un imageur PET que l'on trouve en clinique actuellement, nous sommes a priori en mesure de nous positionner sur un niveau équivalent en terme de résolution spatiale. Mais il y a plusieurs réserves à émettre malgré tout. La première est que la GEMINI est un modèle relativement ancien, et qu'à présent les PET commercialisés sont légèrement supérieurs en terme de performances spatiales. Il faut noter également qu'à ce stade, l'algorithme de reconstruction tomographique n'a pas vraiment été optimisé, mais juste adapté à partir de celui pour la GEMINI. Ce qui implique des artefacts dans l'image (anneau central sur le fantôme de Derenzo, ligne de hachure) qui n'apparaissent pas avec le GEMINI. C'est d'autant plus dommageable que cela peut induire un biais important lors de la quantification. Les résultats sont donc encourageants : ils démontrent que de telles géométries permettent de reconstruire des images de qualité équivalente aux systèmes traditionnels, sous réserve d'avoir une information sur la DOI. C'est donc vers de tels choix instrumentaux que va s'orienter le projet MoniPET.

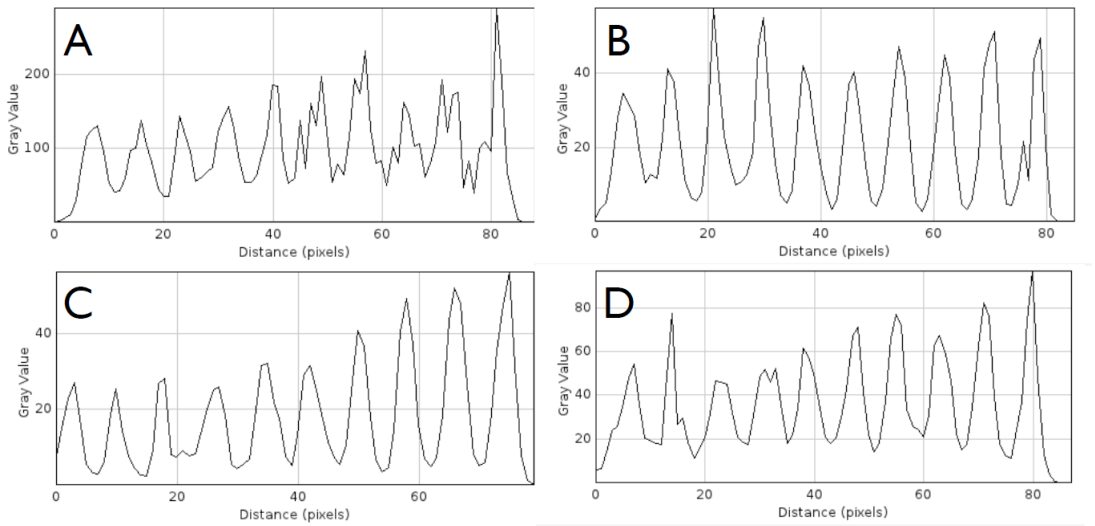


FIGURE II.13 – *Profil sur une ligne de cylindres de 4 mm de diamètre du fantôme de Derenzo après reconstruction : (A) géométrie demi-cylindrique, (B) géométrie rectangle, (C) géométrie hexa, (D) géométrie trapèze*

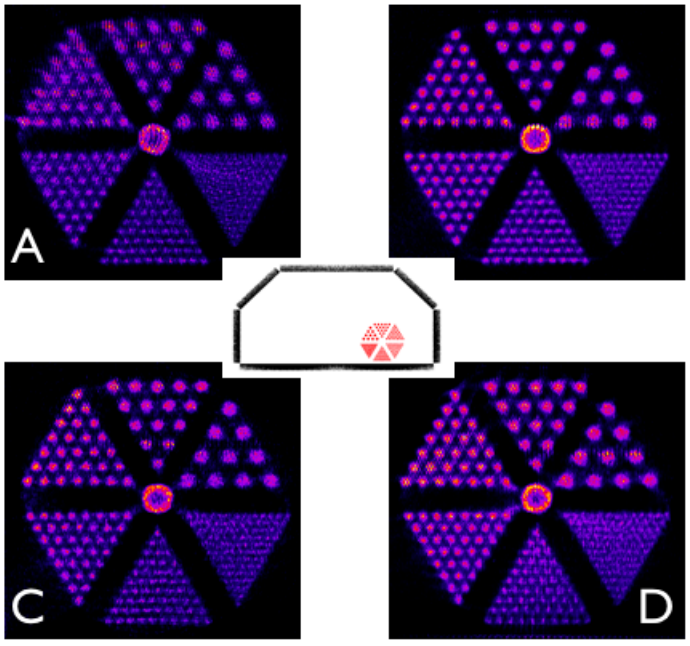


FIGURE II.14 – *Fantôme de Derenzo excentré de 20 cm sur la droite après reconstruction : (A) géométrie demi-cylindrique, (B) géométrie rectangle, (C) géométrie hexa, (D) géométrie trapèze, avec à titre illustratif le fantôme dans la géométrie hexa au centre*

Conclusion du chapitre

Après avoir résumé les applications de l'imagerie PET, des besoins cliniques potentiels ont été identifiés. Le projet MoniPET, qui vise à répondre au besoin d'imageurs PET en suivi thérapeutique, a choisi une approche instrumentale originale. Les deux caractéristiques principales sont l'arrangement géométrique et la division de lumière sur barreau scintillateur. Une étude préliminaire semble montrer que de tels choix instrumentaux sont prometteurs. En effet, le principe de la division de lumière semble fiable et entrer dans le cahier des charges en terme de résolution spatiale. Le concept d'une géométrie originale non cylindrique est également envisageable à condition d'avoir accès à l'information sur la DOI. Mais il reste encore à étudier les conditions de mise en œuvre. Notamment l'étude du composant élémentaire de détection (composé d'un cristal scintillateur lu par division de lumière par un SiPM à chaque extrémité). En particulier, des paramètres tels que la longueur des cristaux scintillateurs ou le revêtement optique appliqué, pour l'optimisation instrumentale pour la division de lumière, seront détaillés dans le chapitre III. Dans le chapitre IV, une validation expérimentale des performances sera ensuite réalisée à partir d'un premier module de cristaux, et la première image sera formée à partir de deux modules en coïncidence. Enfin, par simulations Monte Carlo, les performances de l'imageur PET complet seront caractérisées dans le chapitre V, en implémentant les résultats expérimentaux dans les modèles des simulations.

III Le composant élémentaire de détection de MoniPET : principe et performances

As we let our own light shine, we unconsciously give other people permission to do the same.

Nelson Mandela

Sommaire

A Notions d'interaction du rayonnement gamma avec la matière . 59
1 Les interactions du rayonnement gamma 59
2 La détection de rayonnement gamma 60
B Principe du détecteur élémentaire 70
1 Principe de la localisation par division de lumière 70
2 Les choix instrumentaux 72
C Caractérisation des performances du détecteur élémentaire . . 84
1 Matériels et méthodes 84
2 Résultats et performances expérimentales 92
3 Considérations statistiques sur la division de lumière 106
4 Discussion 109
Conclusion du chapitre 110

Le composant élémentaire de détection de la plupart des systèmes PET est constitué d'un cristal scintillateur couplé à son photodétecteur et de l'électronique associée. Dans ce chapitre, nous allons dans un premier temps présenter les notions de base de ces éléments (nature, principe et caractéristiques) puis nous introduirons les spécificités instrumentales de MoniPET. Nous développerons ensuite, à travers la discussion d'une première série de résultats, le principe de localisation par division de lumière. Enfin, une étude exhaustive des performances (tant énergétiques que spatiales) mesurées par division de lumière sera présentée pour une large gamme de paramètres instrumentaux.

A Notions d'interaction du rayonnement gamma avec la matière

1 Les interactions du rayonnement gamma

Il existe quatre processus d'interaction d'un rayonnement gamma avec la matière : l'effet photoélectrique, la production de paire, la diffusion Compton et la diffusion Rayleigh. Nous rappelons ci-dessous succintement la nature et les caractéristiques de ces interactions, telles que présentées dans la littérature [Knoll 2010].

1.1 Effet Photoélectrique

Lors de l'effet photoélectrique, un photon d'énergie $h\nu$ interagit avec un atome pour transférer toute son énergie à un électron, qui est alors éjecté de l'atome : on appelle cet électron un photoélectron. L'électron éjecté provient préférentiellement des couches internes du cortège électronique (souvent la couche K) et porte alors une énergie E_{e^-} telle que :

$$E_{e^-} = h\nu - E_l \tag{III.1}$$

où E_l est l'énergie de liaison de l'électron avec l'atome. On peut noter que cette interaction, ayant lieu avec l'atome dans son ensemble, ne peut survenir avec un électron libre.

L'atome résultant est alors un atome ionisé caractérisé par une lacune dans une couche interne. Pour minimiser l'énergie de l'atome, cette lacune va être vite comblée par l'absorption d'un électron libre du milieu, ou par réarrangement des électrons des couches supérieures. Ce réarrangement s'accompagne de l'émission d'un ou plusieurs photons X. Ils sont de faible énergie et sont souvent réabsorbés par le milieu proche de leur position d'émission.

La section efficace τ de l'interaction photoélectrique d'un photon (gamma ou X) d'énergie $h\nu$ avec un atome de numéro atomique Z suit empiriquement la loi suivante :

$$\tau \propto \frac{Z^n}{(h\nu)^{3.5}} \tag{III.2}$$

avec n entre 4 et 5 selon l'énergie du photon incident.

1.2 Production de paire

Ce processus n'apparaît que pour un photon d'énergie supérieure à 1022 keV. En effet, le processus de production de paire peut survenir que si l'énergie d'un photon dépasse deux fois l'énergie de masse d'un électron. Ainsi le photon de haute énergie, passant dans le champ coulombien d'un noyau, se désintègre en une paire électron-positron. Le reliquat d'énergie du photon au-delà de 1022 keV est alors transféré en énergie cinétique à l'électron et au positron. Dans notre contexte, s'agissant de l'émission de photons de 511 keV, ce processus n'interviendra pas.

1.3 Diffusion Compton

Lors d'une diffusion Compton, un photon gamma interagit avec un électron du milieu, et transfère une partie de son énergie à ce dernier. Il en résulte un photon d'énergie et de direction différentes. Il y a alors une dépendance directe entre l'énergie du photon transférée à l'électron et l'angle de déflection θ. Il peut être montré que le photon résultant est alors porteur d'une énergie $h\nu'$ telle que :

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \alpha(1 - cos\theta)} \tag{III.3}$$

où $\alpha = \frac{h\nu}{m_0 c^2}$ et m_0 est l'énergie de masse de l'électron, soit 511 keV/c^2. Par conséquent, à un angle de déflection nul (θ=0) aucun transfert n'intervient, tandis qu'à un angle de déflection maximum (θ=π) correspond un transfert maximal d'énergie.

La section efficace différentielle de ce processus est décrite par la formule de Klein-Nishina :

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = Zr_0^2 \left(\frac{1}{1+\alpha(1-cos\theta)}\right)^2 \left(\frac{1+cos^2\theta}{2}\right) \left(1 + \frac{\alpha^2(1-cos\theta)^2}{(1+cos^2\theta)(1+\alpha(1-cos\theta))}\right) \quad \text{(III.4)}$$

où r_0 est le rayon classique de l'électron, soit $r_0 \simeq 2.82\times10^{-15}$ m. Ainsi, la distribution de l'angle de déflection n'est pas isotrope : plus l'énergie du photon incident est élevée, plus les photons diffusés auront tendance à aller vers l'avant, c'est-à-dire avec un faible angle de déflection, comme l'illustre la Figure III.1.

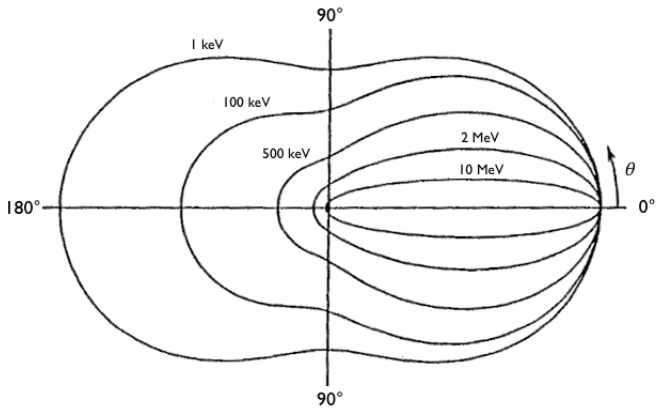


FIGURE III.1 – *Proportion de photons diffusés par effet Compton avec un angle θ (pour un photon incident provenant de la gauche) pour différentes énergies de photon incident (source : [Knoll 2010])*

Il s'agit de l'interaction la plus probable dans la gamme d'énergie de notre problématique.

1.4 Diffusion Rayleigh

La diffusion Rayleigh est une diffusion élastique entre un photon incident et un atome. Cette diffusion n'intervient donc pas comme dans l'effet Compton avec un électron en particulier, mais bien avec l'atome et tous ses électrons. On parle aussi de diffusion cohérente. Le photon est alors dévié mais sans perte d'énergie et sans ionisation de l'atome. Plus l'énergie du photon incident est élevée, plus l'angle de déflection du photon est faible. En pratique, cette interaction est négligeable pour des photons incidents d'énergie supérieure à la centaine de keV/ Nous ne rencontrerons donc que peu ce type d'événements dans notre cas.

2 La détection de rayonnement gamma

Les deux familles de détecteur les plus utilisées pour traduire l'interaction de particules gamma en signal électrique exploitable sont les scintillateurs couplés à des photodétecteurs et les semi-conducteurs. Après une brève introduction concernant l'utilisation des semi-conducteurs pour la détection de rayonnement gamma, nous approfondirons le sujet de la détection par cristaux scintillateurs couplés à des photomultiplicateurs.

2.1 Détection directe : les semi-conducteurs

La détection des photons gamma peut être assurée de façon directe par des semi-conducteurs. Le photon gamma, en interagissant dans le semi-conducteur, va créer des paires électron-trou. Sous l'effet d'un champ électrique, ces électrons vont dériver vers l'anode, et les trous vers la cathode. Cela crée alors un courant électrique mesurable, proportionnel à l'énergie absorbée par le semi-conducteur. Ces matériaux présentent des atouts pour la détection gamma. Notamment une faible énergie de création de paire électron-trou (quelques eV) qui implique une très bonne résolution en énergie, ainsi qu'un numéro atomique Z élevé, augmentant la probabilité de photoélectrique. Les matériaux les plus utilisés pour la détection de photons gamma sont le Germanium, le CdTe et le CdZnTe. Les détecteurs au Germanium doivent être refroidis, et sont donc très peu utilisés en PET. Les détecteurs en CdTe ou CdZnTe peuvent être utilisés à température ambiante. À titre indicatif, la résolution en énergie est de l'ordre de 7 % à 511 keV avec du CdZnTe [Gu et al. 2011], et est inférieure à 1 % à 1.2 MeV avec du Germanium ultra-pur [Eberth et Simpson 2008]. La résolution spatiale intrinsèque est liée à la très petite dimension des pixels et est submillimétrique, ce qui constitue un autre grand avantage. Ces détecteurs sont donc très utilisés à l'heure actuelle de par leurs performances, notamment en spectroscopie gamma [Eberth et Simpson 2008].

L'obstacle majeur à l'utilisation de cette technologie en imagerie médicale est la production de cristaux de grande dimension. L'épaisseur de la zone active est généralement limitée à 5 mm, ce qui est un facteur limitant pour la sensibilité de l'appareil en particulier.

2.2 Détection indirecte : les scintillateurs et photodétecteurs

La méthode la plus employée pour la détection de rayonnements gamma en imagerie PET est l'utilisation d'un scintillateur inorganique couplé à un photodétecteur. Nous allons donc décrire ici brièvement le fonctionnement et les caractéristiques typiques de ces deux éléments de la chaîne de détection.

2.2.1 Le cristal scintillateur

Il existe plusieurs types de scintillateurs, que l'on peut grossièrement diviser en deux catégories : les scintillateurs organiques et inorganiques. Les mécanismes de fonctionnement de ces deux types de scintillateur sont très différents. Le mécanisme de scintillation est lié à des transitions dans les niveaux d'énergie moléculaires pour les scintillateurs organiques. Dans le cas des scintillateurs inorganiques, la scintillation dépend des bandes d'énergie déterminées par le réseau cristallin du matériau. Les scintillateurs organiques, de par leur nature, sont peu denses et avec un numéro atomique Z peu élevé. Ils sont donc peu adaptés à la détection de rayonnements gamma, et nous n'en parlerons pas plus en détails. Les scintillateurs inorganiques, plus denses et avec un Z relativement élevé, sont par contre très largement utilisés pour les rayonnements gamma.

Voyons donc plus en détails les mécanismes impliqués, ainsi que les méthodes de production des scintillateurs inorganiques, tels qu'expliqués dans la littérature [Knoll 2010 ; Lecoq et al. 2006].

a Principe de fonctionnement Dans les matériaux, les électrons n'ont accès qu'à certaines bandes d'énergie bien définies. Comme le montre la Figure III.2, la structure des bandes d'énergie est différente selon le type de matériau : isolant, semi-conducteur ou conducteur. Dans un matériau conducteur, les électrons sont libres de se déplacer dans la bande de conduction. En revanche, dans un matériau isolant ou semi-conducteur, les électrons sont liés au réseau et ne peuvent se déplacer librement dans la bande de conduction. Une énergie élevée (supérieure à $k_B T$) est alors nécessaire pour qu'ils atteignent la

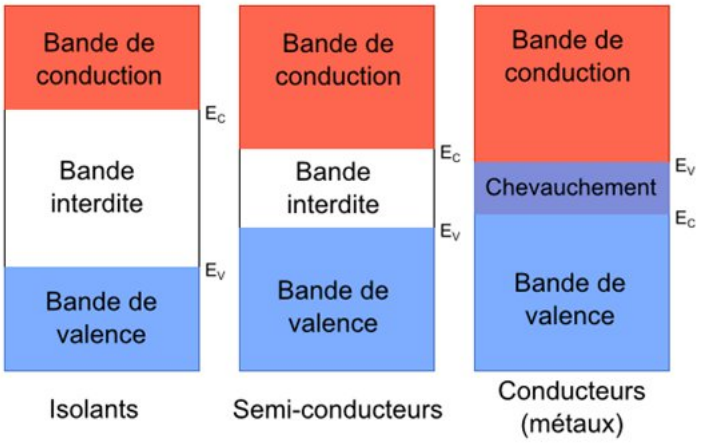


FIGURE III.2 – *Schéma des bandes d'énergies dans le cas d'un matériau isolant, semi-conducteur puis conducteur, de gauche à droite*

bande de conduction, où ils ne sont plus liés au réseau. Entre la bande de valence et la bande de conduction se situe la bande interdite.

Dans un cristal pur, le gap en énergie de la bande interdite est généralement large. Du retour d'un électron de la bande de conduction vers la bande de valence ne resulte donc pas un photon dans la gamme du visible. Il faut diminuer ce gap en énergie en introduisant des niveaux d'énergie intermédiaires, pour permettre l'émission de photons de plus basse énergie, dans le domaine du visible. Dans le cas des scintillateurs activés, des impuretés sont ajoutées volontairement dans le réseau cristallin, et créeent des sites où les bandes d'énergie sont modifiées. En conséquence, des niveaux d'énergie sont autorisés dans le gap entre bande de conduction et bande de valence. Ces impuretés sont appelées activateurs. Grâce à ces activateurs, la désexcitation d'un électron de la bande de conduction vers la bande de valence peut maintenant mener à l'émission de photons dans le visible, en passant par ces sites en énergie autorisés dans la bande interdite. Ces sites sont appelés centres de luminescence (ou parfois centres de recombinaison), et leur structure va déterminer le spectre d'émission lumineuse du scintillateur.

Mécanismes de scintillation

Considérons un photon gamma interagissant dans un cristal scintillateur. On peut diviser en quatre grandes phases le processus de scintillation.

Dans un premier temps, le gamma, interagissant avec le milieu suivant les processus décrits précédemment, va transférer son énergie à ce dernier, en particulier aux électrons. Ces électrons vont eux-même interagir avec les électrons et les atomes du réseau cristallin. Ils vont exciter d'autres électrons, et ainsi créer des paires électron-trou. Cette première étape a une constante de temps de l'ordre de 10^{-18} à 10^{-9} secondes.

Vient ensuite la deuxième étape dite de thermalisation, qui permet aux électrons de "descendre" en bas de la bande de conduction, et les trous de "monter" en haut de la bande de valence. Cette étape est relativement courte, du fait de la haute densité dans les cristaux inorganiques : de l'ordre de 10^{-16} à 10^{-12} secondes.

Une fois la thermalisation effectuée, la probabilité est alors maximum pour un transfert vers un centre luminescent, ou la création d'un exciton : c'est la troisième étape. Différents processus sont alors en compétition :

- $e + h \rightarrow (ex \rightarrow) h\nu$: la recombinaison directe d'un électron et d'un trou pour donner lieu à une émission de photon, avec création possible d'un état excité (appelé exciton, noté "ex")

- $ex + A \rightarrow A^* \rightarrow A + h\nu$: en présence d'un activateur A, l'exciton peut être absorbé par ce dernier, l'activateur se désexcite alors par une émission de photon
- $e + h + A \rightarrow A^{1+} + e \rightarrow A^* \rightarrow A + h\nu$: capture directe d'un trou par un activateur, puis formation d'un état excité, avec émission de photon
- $e + h + A \rightarrow (A^{1-})^* + h \rightarrow A^* \rightarrow A + h\nu$: même concept que le processus précédent, avec cette fois la capture d'un électron
- $A \rightarrow A^* \rightarrow h\nu$: l'ionisation directe d'un activateur suite à une radiation ionisante est un processus important dans les scintillateurs hautement dopés ou auto-activés (comme le CeF_3)

Ces processus ont des constantes de temps différentes (par exemple l'ionisation directe d'un activateur sera plus rapide que les processus comprenant plus d'étapes), mais sont de l'ordre de 10^{-12} à 10^{-8} secondes.

Dans les processus décrits ci-dessus, se trouve également la quatrième et dernière étape : l'émission de lumière, suite à la relaxation des centres luminescents. Cette dernière étape peut avoir des constantes de temps relativement grandes, selon les différentes transitions entre niveaux d'énergie, mais est généralement supérieure à 10^{-10} secondes.

Caractéristiques de scintillation

De ces mécanismes découlent certaines caractéristiques de scintillation. En particulier, le rendement lumineux, le spectre d'émission et la constante de temps de scintillation.

Le rendement de scintillation s'exprime comme le nombre de photons émis pour une énergie déposée dans le cristal donnée, généralement en photons par keV. Sans entrer dans les détails, ce rendement dépend notamment de l'énergie nécessaire à la formation d'une paire électron-trou, et la capacité à transférer cette énergie vers des centres luminescents. Le spectre d'émission est généralement situé dans le bleu ou le proche ultra-violet.

L'émission des photons de scintillation suit une cinétique propre à chaque cristal, et parfois complexe. Néanmoins, on l'assimile généralement à une décroissance exponentielle, ou à une somme de décroissances exponentielles de constantes différentes. Dans le cas le plus simple d'une unique constante de temps τ, l'intensité $I(t)$ peut être définie comme :

$$I(t) = \frac{N}{\tau} e^{-t/\tau} \tag{III.5}$$

où N est le nombre total de photons émis, soit le produit de l'énergie déposée dans le cristal par son rendement lumineux.

b Fabrication de cristaux La fabrication de tels cristaux est en général réalisée à partir de procédés de croissance épitaxiale. Il en existe différentes méthodes. Sans entrer dans les détails tels que les diagrammes de phase, les conditions de température et de pression, nous allons expliquer succintement les deux grandes méthodes les plus utilisées pour la croissance de cristaux scintillateurs : la méthode de Bridgman, et la méthode de Czochralski.

Méthode de Bridgman

Pour la méthode de Bridgman, le matériau brut, fondu, est placé dans une ampoule, en général de forme cylindrique. Cette ampoule est placée dans une zone de gradient de température, avec une température plus élevée en haut de l'ampoule, plus faible en bas de l'ampoule. Ainsi, en translatant l'ampoule vers le bas, la température va décroître progressivement, jusqu'à atteindre la température de fusion. À cet endroit la cristallisation a lieu, et en continuant de descendre l'ampoule, le volume dans l'ampoule va changer de phase de façon continue, de liquide à cristal, comme représenté sur la Figure III.3.

Le gradient de température est typiquement de l'ordre de 10°C/cm, pour une vitesse de

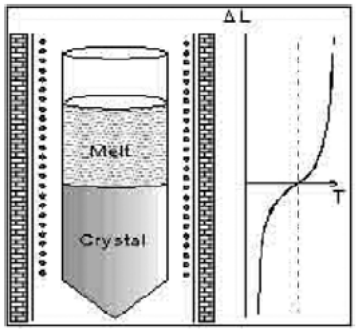


FIGURE III.3 – *Schéma du dispositif de Bridgman à gauche, avec la distribution de température spatiale associée à droite (source : [Lecoq et al. 2006])*

translation de l'ordre de 1 mm/h. Un germe (pièce de cristal final désiré) est parfois placé à l'extrémité basse de l'ampoule, pour déterminer l'orientation du cristal. Malgré tout, il arrive qu'au contact du quartz de l'ampoule, une orientation spontanée du cristal se produise. Cette méthode a l'avantage d'être simple à mettre en œuvre, et est donc utilisée pour nombre d'applications. Néanmoins, elle entraîne des inhomogénéités globales, en terme de dopage notamment. En conséquence, seulement une fraction du cristal a le bon dopage et est utilisable pour la scintillation.

Méthode de Czochralski

La méthode de Czochralski est légèrement différente. De la même façon, le matériau brut, fondu, est placé dans un creuset. Un germe, orienté de façon précise, est alors légèrement plongé dans le matériau liquide, puis tiré avec un mouvement de translation et de rotation, comme illustré sur la Figure III.4. Le tout est placé dans un gradient de

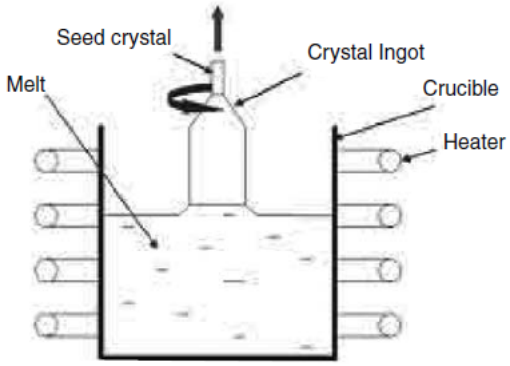


FIGURE III.4 – *Schéma du dispositif de Czochralski, où le germe est tiré avec rotation du matériau fondu dans le creuset (source : [Lecoq et al. 2006])*

température. Ainsi, l'orientation du germe va déterminer l'orientation du cristal entier. Les caractéristiques de gradient de température, de vitesse de translation et de rotation doivent être parfaitement ajustées. Un mouvement de translation trop élevé pourrait par exemple rompre le contact entre le cristal et la phase liquide. Un mouvement de translation trop lent au contraire va augmenter le diamètre du cristal. Un avantage de cette méthode est que le mouvement de rotation permet de mélanger sans arrêt la phase liquide, donnant au final un cristal homogène, également dans la concentration de dopants, contrairement

à la méthode de Bridgman.

c État de surface et revêtement Une fois le cristal produit, la découpe et le traitement des surfaces intervient. Nous allons alors parler ici des états de surface, ainsi que des types de revêtements que l'on peut appliquer.

L'état de surface est souvent défini comme poli, ou bien tel que découpé (dépoli). Dans tous les cas, la surface qui sera couplée par la suite au photodétecteur est polie. En revanche, les autres surfaces peuvent être polies ou dépolies, selon les besoins et les types d'applications.

Les revêtements peuvent également être classés en deux grandes catégories : les revêtements spéculaires et les revêtements diffusants. Un revêtement spéculaire réfléchit la lumière tel un miroir, et un revêtement diffusant réfléchit la lumière selon une loi de Lambert.

Ainsi, les effets liés à la fois au revêtement et à l'état de surface sont à prendre en compte. Le modèle UNIFIED présente la modélisation de ces effets à l'aide de quatre composantes pondérés par des coefficients :

- specular spike : composante spéculaire pure
- specular lobe : composante normale aux micro-facettes
- backscatter : composante de réflexion dans la direction d'incidence
- diffuse lobe : composante lambertienne (diffusion pure)

La somme des coefficients attribués à chacune de ces composantes est égale à l'unité. Les différentes composantes sont schématisées sur la Figure III.5, ainsi que les micro-facettes, qui sont les imperfections locales de l'état de surface. Ainsi ces quatre paramètres

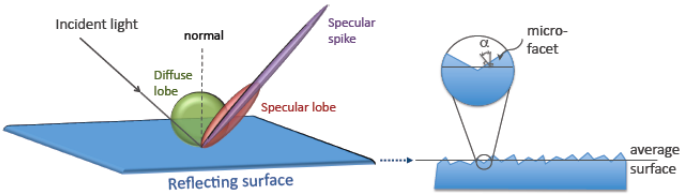


FIGURE III.5 – *Les différents types de réflexion (à gauche) et la surface moyenne et les micro-facettes (à droite) (source : Gate Users' Guide)*

permettent de modéliser tous les cas de figure possibles en terme d'état de surface et de revêtement. C'est ce modèle qui sera utilisé par la suite afin d'effectuer des simulations optiques des différents revêtements et états de surface.

d Comparaison des scintillateurs : applications et caractéristiques De nombreux scintillateurs ont été développés, avec des performances et des caractéristiques souvent différentes. Les applications étant nombreuses et variées, elles nécessitent également des spécifications variées, expliquant la large gamme de scintillateurs disponibles.

Les scintillateurs les plus utilisés dans l'instrumentation pour l'imagerie médicale en gamma et leurs principales caractéristiques sont résumés (non exhaustivement) dans le tableau III.1. Il est difficile de hiérarchiser les intérêts de ces différents paramètres. Certains paramètres vont principalement avoir un impact sur la sensibilité, d'autres sur la résolution en énergie. L'ergonomie d'exploitation est aussi un aspect à prendre en compte.

Augmenter la sensibilité

Un bon cristal a une grande densité, ce qui permet d'arrêter un plus grand nombre de photons gamma pour une épaisseur donnée. Un nombre atomique effectif élevé permet

Cristal	Densité volumique	Z_{eff}	Rendement lumineux	Indice optique	Décroissance	λ_{max}	hygroscopie
NaI	3.67	50.8	38 ph/kev	1.85	230 ns	415 nm	oui
BGO	7.13	75.2	8.2 ph/kev	2.15	300 ns	480 nm	non
GSO	6.71	59.4	12.5 ph/kev	1.85	60, 400 ns	440 nm	non
LSO	7.4	66	27 ph/kev	1.82	40 ns	420 nm	non
LYSO	7.1	65	32 ph/kev	1.81	41 ns	420 nm	non
$LaBr_3$	5.29	46.9	63 ph/kev	1.9	16 ns	380 nm	oui
GAGG	6.5	50.6	44 ph/kev	1.9	88 ns	520 nm	non

TABLE III.1 – *Tableau récapitulatif des principales caractéristiques des scintillateurs les plus couramment utilisés en imagerie médicale gamma*

d'avoir une proportion d'interactions par effet photoélectrique plus élevée. Il est donc avantageux d'avoir un Z_{eff} élevé, afin de maximiser l'absorption totale de l'énergie du gamma incident. Ces deux paramètres permettent donc d'avoir une meilleure sensibilité pour un volume et une épaisseur de cristal fixés.

Améliorer la résolution en énergie

Le rendement lumineux, quant à lui, conditionnera une meilleure résolution en énergie si il est élevé. Théoriquement, pour des scintillateurs dopés au cérium, le rendement lumineux peut dépasser les 100 ph/keV [Dorenbos 2002]. Il est donc a priori encore possible d'améliorer significativement les performances actuelles. La longueur d'onde du pic d'émission (λ_{max}) doit également être adaptée au photodétecteur placé en sortie, afin de maximiser le rendement quantique de ce dernier. L'indice optique est quant à lui important pour le couplage optique. Plus l'indice optique est proche de celui de la fenêtre d'entrée du photodétecteur, moins il y a de perte de lumière par réflexion totale. Pour la plupart des photodétecteurs, la fenêtre d'entrée a un indice optique d'environ 1.5, donc le cristal doit s'approcher au plus près de cette valeur.

Améliorer la résolution temporelle

Le temps de décroissance est le temps caractéristique sur lequel les photons de scintillation sont émis. Plus ce temps est court, plus le système est rapide. Cela permet notamment (si le photodétecteur et l'électronique de lecture sont également rapides) de diminuer le temps mort. Dans le cas d'imageur PET avec temps de vol, le temps de décroissance et le rendement lumineux sont également critiques pour une bonne résolution temporelle.

Ergonomie de mise en œuvre

L'hygroscopicité est le fait d'absorber l'humidité, ce qui endommage irrémédiablement un cristal. Un cristal hygroscopique doit donc être encapsulé dans une enceinte étanche. Cela implique une interface optique supplémentaire entre le cristal et le photodétecteur, ce qui a tendance à dégrader légèrement les performances en énergie. On peut également citer la radioactivité naturelle d'un cristal, qui peut compliquer son utilisation par nécessité d'employer des méthodes de réjection du bruit de fond.

Aucun cristal n'est donc idéal, chacun présentant des avantages et des inconvénients. Tout est histoire de compromis, selon le cahier des charges lié à l'application.

2.2.2 Le photodétecteur

Le photodétecteur est l'élément de la chaîne de détection situé juste après le scintillateur. Il permet de détecter les photons de scintillation issus du scintillateur, et de les convertir en signal électrique de charge proportionnelle au nombre de photons de scintillation incidents. Il existe toute une gamme de photodétecteurs, basés (à un exemple près) sur deux technologies distinctes : la technologie du vide et la technologie des semi-conducteurs. Nous allons ici brièvement présenter les différentes technologies et leur fonctionnement.

a La technologie du vide Le tube photomultiplicateur (PMT) est l'application de la technologie du vide la plus répandue à l'heure actuelle. Comme illustré sur la Figure III.6, le PMT est composé en premier lieu d'une photocathode, permettant de convertir un photon incident en un électron, puis d'une série de dynodes, qui multiplient le nombre d'électrons, et enfin d'une anode, qui récolte le signal électrique final. Entre la photocathode et l'anode est appliquée une différence de potentiel, typiquement de l'ordre de 1 kV, afin de créer un champ électrostatique pour attirer les électrons vers l'anode.

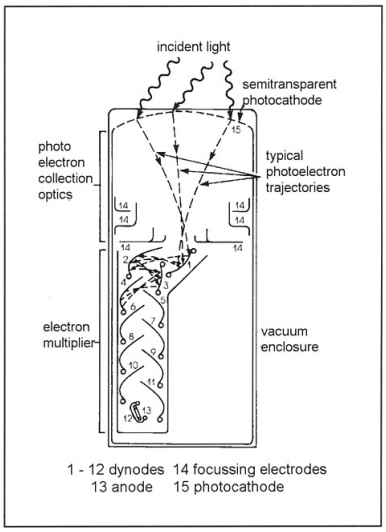


FIGURE III.6 – *Schéma d'un tube photomultiplicateur typique, composé d'une photocathode, d'une série de dynodes et d'une anode (source : [Knoll 2010])*

La photocathode : conversion de photon en photoélectron

Lorsqu'un photon de scintillation atteint la photocathode (avec une énergie typique de 3 eV pour une longueur d'onde dans le bleu), il a une probabilité non nulle de transférer son énergie à un électron. Cet électron va alors migrer vers la surface de la photocathode, puis s'échapper de la photocathode et ensuite suivre le processus d'amplification. Pour que l'électron puisse s'échapper de la photocathode, il doit atteindre la surface avec une énergie suffisante. Or, durant la migration de l'électron jusqu'à la surface, il va perdre de l'énergie par collisions successives avec les électrons du milieu. Donc, la photocathode ne doit pas être trop épaisse, sans quoi les électrons n'atteignent jamais la surface avec l'énergie nécessaire à l'échappement. À l'inverse, plus la photocathode est épaisse (et donc opaque), plus un photon de scintillation a de chances d'interagir et donc de transférer son énergie à un électron. Il y a donc un compromis à trouver, qui limite le rendement quantique (nombre de photoélectrons émis sur le nombre de photons incidents) de la photocathode. Typiquement, une photocathode semi-transparente est d'une épaisseur de l'ordre de 25 nm, qui est un compromis fréquemment utilisé, pour un rendement

quantique de l'ordre de 25 % dans le bleu.

La focalisation et la collection

Les photoélectrons créés doivent ensuite être focalisés et collectés. Des électrodes permettent alors de focaliser les photoélectrons jusqu'à la première dynode, afin d'être collectés efficacement. La dispersion dans le temps de transit des photoélectrons est alors un point critique concernant la résolution temporelle du photomultiplicateur.

Les dynodes et l'anode : amplification et récolte du signal

Suite à la photocathode vient donc le processus d'amplification, avec la série de dynodes. Comme illustré sur la Figure III.6, des électrodes permettent de focaliser les photoélectrons émis par la photocathode sur la première dynode. Vient alors le processus d'amplification, par la création et l'émission, pour chaque électron touchant une dynode, d'électrons secondaires eux-mêmes accélérés jusqu'à la prochaine dynode. Finalement, les électrons sont récoltés sur l'anode, créant ainsi un signal électrique mesurable avec un gain de l'ordre de 10^6, proportionnel au nombre de photons incidents sur la photocathode. En pratique, selon l'agencement des dynodes (linéaire, circulaire, etc...), il existe plusieurs types de PMTs, avec des caractéristiques relativement semblables. Ce processus de photodétection est à l'origine de fluctuations statistiques (au niveau de la photocathode et de son rendement quantique, de la focalisation et la collecte des photoélectrons, et de l'amplification au niveau des dynodes) à l'origine d'une dégradation par la suite de la résolution en énergie.

Les différentes technologies

Sur cette base fonctionnelle, il existe nombre de variantes permettant de répondre à des besoins et des situations différents, élargissant ainsi le champ d'applications des PMT. Il existe par exemple des PMT qui encodent la position des photons de scintillation arrivant sur la photocathode (PSPMT pour Position Sensitive PMT). C'est particulièrement utile en imagerie médicale ou en physique des particules par exemple, lorsque la connaissance de la position offre une meilleure résolution spatiale sur l'image finale. Plusieurs types de technologies offrent une telle possibilité, notamment les MCP-PMT (MicroChannel Plate PMT) qui sont constitués d'une multitude de canaux d'amplification linéaire, les HPMT (Hybrid PMT) qui utilisent une photocathode couplée à un détecteur d'électrons semi-conducteur, ou encore les MAPMT (Multi-Anode PMT) qui utilisent le principe du PMT classique parallélisé sur plusieurs voies.

Les détecteurs basés sur la technologie du vide sont largement utilisés encore aujourd'hui. Ils ont l'avantage d'être une technologie maîtrisée et d'offrir des performances relativement bonnes. En revanche, ils sont plutôt encombrants (plusieurs centimètres d'épaisseur), nécessitent une haute tension d'alimentation (de l'ordre du kV), sont fragiles et ont pour la plupart des performances dégradées sous un champ magnétique (en raison d'une mauvaise collecte des électrons sur les dynodes). Pour ces raisons, dans nombre d'applications, les photomultiplicateurs basés sur la technologie des semi-conducteurs ont de nombreux avantages, avec des contreparties, que nous présentons dans le paragraphe suivant.

b Les semi-conducteurs L'autre technologie utilisée pour la détection de photons de scintillation est basée sur les semi-conducteurs. On peut distinguer principalement trois représentants dans cette catégorie, utilisés avec un scintillateur : les photodiodes, les APD (pour Avalanche PhotoDiode) et les SiPM (pour Silicon Photomultiplier). Toutes

ces technologies sont basées sur une jonction PN, exploitée dans des conditions et régimes différents.

Les photodiodes

Les photodiodes ont basiquement un gain électronique de l'ordre de l'unité. Les photodiodes sont basées sur une jonction PN, avec création d'une paire électron-trou pour un photon incident. Sous un champ électrostatique (créé par une différence de potentiel), les électrons et les trous vont dériver, créant un courant électrique, proportionnel au nombre de photons incidents. Le rendement quantique est élevé, de 60 à 80 ou 90 % dans le visible selon la longueur d'onde. Mais leur très faible gain électronique les rend difficilement exploitables à des niveaux de lumière en dessous de la centaine de photons.

Les APD

Les APD sont basées sur le même principe que les photodiodes (à quelques évolutions près dans les couches de semi-conducteur), mais avec une différence de potentiel plus élevée. Ainsi, un photon incident va créer un nombre fini de paires électron-trou, typiquement une centaine, d'où un gain de l'ordre 100. Encore une fois, les électrons et les trous vont dériver, créant un courant électrique proportionnel au nombre de photons incidents. Le gain plus élevé que pour une photodiode classique permet de détecter des plus bas niveaux de lumière, jusqu'à une dizaine de photons. Ceci est vrai pour une tension d'alimentation inférieure à la tension de claquage.

Au-delà de la tension de claquage, l'APD fonctionne en mode Geiger, et le champ est si élevé que l'avalanche est auto-entretenue. Dans ce cas, l'APD ne répond plus de façon linéaire au nombre de photons incidents, mais plutôt de façon binaire : aucune événement rien n'a été détecté, soit quelque chose a été détecté. En revanche, le gain est beaucoup plus élevé : de l'ordre de 10^6, comparable aux traditionnels PMT. Ce gain considérable permet alors de détecter des niveaux de lumière très faibles, jusqu'au photon unique.

Ces trois régimes de fonctionnement sont résumés sur la Figure III.7.

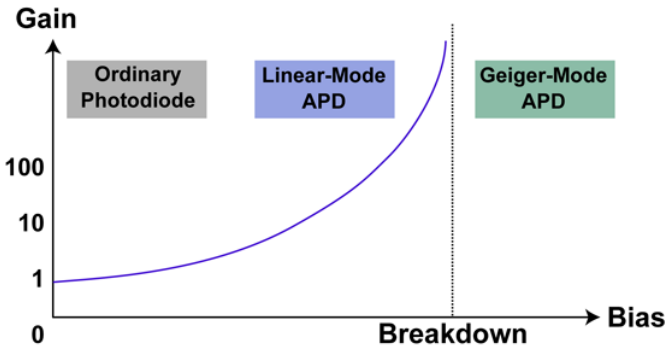


FIGURE III.7 – *Les différents régimes de fonctionnement d'une jonction PN : la photodiode à basse tension (gain de l'ordre de l'unité), l'APD (gain de l'ordre de 100) et l'APD en mode Geiger au-delà de la tension de claque avec perte de proportionnalité (gain de l'ordre de 10^6)*

Les SiPM

Le SiPM, quant à lui, prend justement parti de ce haut gain, tout en résolvant le problème de la perte de proportionnalité du signal. Un SiPM est composé d'une multitude d'APD en mode Geiger, en parallèle, arrangées spatialement comme une matrice. Le nombre de photons détecté est alors déterminé à partir de la somme du nombre de

cellules APD touchées. Cela permet alors d'avoir un gain élevé, et un signal proportionnel au nombre de photons incidents (dans la limite du nombre d'APD en parallèle). Nous traiterons plus en détails du fonctionnement d'un tel système par la suite.

B Principe du détecteur élémentaire

Après avoir passé en revue les interactions du rayonnement gamma avec la matière, ainsi que la détection de tels rayonnements, nous allons présenter le principe de base de MoniPET : la localisation de l'interaction du gamma dans le scintillateur par division de lumière. Après en avoir expliqué le principe, nous allons préciser la nature des choix instrumentaux effectués pour MoniPET, depuis le scintillateur jusqu'à l'électronique de lecture, en passant par le photodétecteur.

1 Principe de la localisation par division de lumière

Comme exposé dans le chapitre II, MoniPET exploite la division de lumière dans un barreau scintillateur pour localiser longitudinalement l'événement gamma. Cette méthode consiste à lire simultanément la lumière collectée aux deux extrémités d'un long cristal scintillateur, pour en déduire la position longitudinale d'interaction d'une particule.

1.1 Le concept original de la localisation par division de lumière

La localisation par division de lumière a été proposée dès 1952 par [Yuan et Poss 1952]. À l'aide d'un scintillateur liquide cylindrique de 8 pouces de long ($\simeq$ 20 cm) et 2.5 pouces de diamètre ($\simeq$ 6 cm) lu par un PMT à chaque extrémité, ils ont obtenu des traces du trajet de particules cosmiques. Le modèle utilisé ne prenait en compte que les effets d'angle solide (et donc les surfaces étaient absorbantes tout le long du cylindre). L'observation des signaux sur un oscilloscope en mode XY se résumait alors à une droite. La position d'interaction est alors obtenue avec la pente de la droite, et l'énergie absorbée par le scintillateur avec l'amplitude de cette dernière. Les mesures étaient donc d'ordre qualitatif. En 1982, toujours pour des applications de télescope gamma, il est proposé cette fois une méthode beaucoup plus précise, sur un barreau scintillateur de NaI de 50x5x5 cm^3 [Carter et al. 1982]. Au lieu d'avoir des bords absorbants et de prendre en compte l'angle solide, l'approche inverse est choisie : les bords sont maintenant réfléchissants, et seule l'atténuation lumineuse le long du cristal est prise en compte. Une résolution spatiale de l'ordre de 2 à 2.5 cm est alors obtenue à 662 keV, accompagnée d'une très bonne linéarité de la réponse spatiale. Mais surtout, le modèle utilisé et les simulations associées sont en bon accord avec les résultats expérimentaux. Une dizaine d'années plus tard, toujours pour des applications de télescope gamma, des barreaux de CsI de 15 cm de long lus par des photodiodes à chaque extrémité sont étudiés [Labanti et al. 1991]. Mais surtout, pour la première fois, différents revêtements optiques sont testés, offrant des résolutions spatiales différentes. Une résolution spatiale de l'ordre 1.6 cm est obtenue à 662 keV.

1.2 L'application à l'imagerie PET

L'imagerie PET requiert un grand nombre de voies de lectures ainsi qu'une mesure de position précise. Le concept de division de lumière a ainsi été naturellement transposé au PET. Parallèlement au développement de photodétecteurs compacts, le concept de la division de lumière pour l'imagerie PET a été étudié, tant pour des configurations PET petit animal que PET humain. Du point de vue instrumental, la division de lumière est utilisée pour deux applications : la mesure de la profondeur d'interaction (DOI) et de la position axiale.

1.2.1 La division de lumière pour la mesure de la DOI

L'information sur la profondeur d'interaction permet d'améliorer la réponse spatiale et son homogénéité dans le champ de vue du PET. Bien que des méthodes se basant sur des cristaux discrets existent, la localisation par division de lumière est un moyen économique et précis de mesurer la DOI. Dans le cas de l'exploitation de la division de lumière pour encoder l'information sur la DOI, des cristaux de faible longueur sont suffisants (typiquement 20 mm).

L'équipe de Dokhale propose en 2004 d'encoder l'information sur la DOI avec des cristaux de LYSO de 20x1x1 mm^3 (avec un revêtement en polymère réflecteur) lus à chaque extrémité par des APD. Une résolution spatiale de l'ordre de 3 mm a été mesurée, pour une résolution en énergie entre 13 et 15 % à 511 keV [Dokhale et al. 2004].

L'équipe de Brasse, du laboratoire IPHC (Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien) à Strasbourg, a de son côté effectué un travail de fond sur le revêtement à base de peinture de TiO_2 afin d'améliorer la réponse spatiale. Avec des cristaux de LYSO de 20x1.5x1.5 mm^3 lus par des PMT, une résolution spatiale submillimétrique a été obtenue à 511 keV [Salvador et al. 2010].

L'utilisation de SiPM a également été exploitée pour la division de lumière dès 2010, avec des cristaux de LYSO de 2x2x20 mm^3 dépolis et enrobés dans du teflon. Une résolution spatiale de 2.1 mm est alors obtenue à 511 keV [Taghibakhsh et al. 2011].

1.2.2 La division de lumière pour la mesure de la position axiale

Dans le cas de la mesure de la position axiale, des cristaux plus longs sont nécessaires, en raison de la dimension du champ de vue axial (typiquement 100 mm).

En 2006, une étude avec différents revêtements et matériaux scintillateurs lus par des HPD (Hybrid PhotoDetectors) a été menée [Vilardi et al. 2006]. En particulier, une résolution spatiale de 1.1 cm à 511 keV a été mesurée avec un cristal de YAP de 3.2x3.2x100 mm^3 et un revêtement de dépôt de vapeur d'or de 1.5 nm.

Le projet AX-PET est également basé sur l'utilisation de la division de lumière pour mesure la position axiale de l'interaction du gamma. Ce dernier a une stratégie de lecture de la lumière tout le long du cristal, à l'aide de wavelength shifters et de SiPM [Beltrame et al. 2011]. La stratégie de ce projet sera explicitée dans le paragraphe 1.3.6 de la partie C.

Une autre technique consiste à graver des bandes en surface du cristal, afin d'améliorer la division de lumière, proposée dès 1988 par Shimizu [Shimizu et al. 1988], et réutilisée aujourd'hui par ur-Rehman dans le contexte de l'imagerie PET. Une résolution spatiale de l'ordre de 4 mm a notamment été obtenue avec des cristaux de LYSO de 100x2x2 mm^3, avec des bandes gravées en surface du cristal, ce dernier étant recouvert par un revêtement en teflon [ur Rehman et al. 2014].

1.2.3 La division de lumière dans le cadre du projet MoniPET

Le projet MoniPET se distingue des deux catégories précédentes : la localisation par division de lumière sera utilisée pour la mesure de la position transaxiale. À nombre de voies de lecture constant et à pitch de matrices SiPM fixés, ce choix est motivé par trois raisons principales :

Priorité donnée à l'optimisation de la réponse spatiale dans le plan transverse du tomographe

Compte tenu de la géométrie particulière de MoniPET, un bon échantillonnage des LOR dans le plan transverse est nécessaire pour optimiser la qualité de reconstruction

tomographique et donc la formation de l'image. C'est la raison pour laquelle nous avons d'une part privilégié la qualité de la réponse spatiale (résolution, linéarité) en exploitant la localisation par division de lumière dans le plan transverse [1] et d'autre part implémenté six niveaux de mesure DOI. A contrario, une résolution spatiale de 6.2 mm (qui correspond au pitch des cristaux imposé par la taille des pixels de matrices SiPM binnés par deux ou quatre) est a priori suffisante pour le codage axial.

Flexibilité de la longueur des modules pour adapter la réponse spatiale

Comme nous le verrons, la qualité de la résolution spatiale dépend directement de la longueur du cristal. L'orientation transaxiale des modules offrira à l'industriel la souplesse d'exploiter des cristaux de tailles continûment variables, selon les performances spatiales visées. On peut ainsi imaginer à terme un modèle "haute résolution spatiale" (exploitant des cristaux de 50 mm) et un modèle "basse résolution spatiale" moins onéreux (exploitant des cristaux de 75 mm).

Modularité du champ de vue axial pour adapter la sensibilité

La profondeur du champ de vue axial du détecteur a été dimensionnée à 115 mm. Ce paramètre impacte directement la sensibilité de l'appareil. Compte tenu de la variété de situations cliniques visées (protocoles, marqueurs, temps d'examen...), il a été jugé nécessaire de proposer là encore une certaine souplesse d'exploitation. On pourra ainsi accroître aisément la sensibilité en augmentant la dimension axiale du PET par simple juxtaposition de modules supplémentaires.

Au regard de l'objectif de compromis coût/performances, ce choix d'orientation offre donc des avantages, immédiats ou à exploiter. Il implique aussi une contrepartie : la juxtaposition des modules selon l'orientation de lecture va induire la création d'une zone morte correspondant à l'épaisseur SiPM + carte soit 2 x 2.5 mm par module.

2 Les choix instrumentaux

Nous allons donc maintenant nous focaliser sur les choix instrumentaux pour le projet MoniPET, en passant par les différents éléments de la chaîne de détection : le cristal scintillateur, le photodétecteur, puis l'électronique de lecture.

2.1 Le scintillateur : LYSO et GAGG

Parmi l'ensemble des scintillateurs disponibles, nous avons limité notre étude à l'exploitation de LYSO:Ce et de GAGG:Ce (à titre comparatif, ce dernier ayant encore un coût prohibitif), pour des raisons de coût, de temps de décroissance et de leur caractère non hygroscopique.

Le LYSO:Ce

Le LYSO:Ce ($Lu_{1.8}Y_{0.2}SiO_5$ dopé au cérium) est un cristal scintillateur ayant un rendement de scintillation de 32 ph/keV, avec un temps de décroissance relativement court ($\simeq$41 ns). Il présente l'avantage d'être non hygroscopique, avec une masse volumique élevée de 7.1 g/cm^3. Avec un numéro atomique effectif $Z_{eff} \simeq 65$, il offre un pourcentage de photoélectrique intéressant. Son spectre d'émission s'étend de 360 à 600 nm, avec un

1. le caractère continu de la mesure de la position par division de lumière permet aussi de mieux contraindre les fluctuations sur l'affectation de la LOR

pic aux alentours de 420 nm [Zhu 2012]. La longueur d'atténuation lumineuse intrinsèque est supérieure à 40 cm [Vilardi et al. 2006], ce qui permet de collecter la lumière sur de longues distances avec de faibles pertes. En revanche, sa radioactivité interne est très élevée, de l'ordre de 39 cps/g, en grande partie à cause du ^{176}Lu, un isotope du lutétium, émetteur β. Le spectre intrinsèque du LYSO s'étend jusqu'à environ 1.2 MeV, avec un maximum autour de 600 keV. C'est donc une source de bruit très contraignante pour la spectroscopie à 511 keV, qu'il est toutefois possible de rejeter efficacement grâce à la coïncidence gamma-gamma, exploitée par le PET notamment. Des cristaux de différentes dimensions sont testés. Une attention particulière sera portée aux cristaux de 75x6.2x6.2 mm^3, mais des cristaux de 50 et 100 mm de long, ainsi que de section 3x6.2 mm^2 seront également testés. Ces cristaux sont fournis par l'entreprise Neyco.

Le GAGG:Ce

Le GAGG:Ce ($Gd_3Al_2Ga_3O_{12}$ dopé au cérium) est un cristal scintillateur récent et prometteur, avec un rendement lumineux de 46 ph/keV, pour un temps de décroissance de moyen de l'ordre de 90 ns [Yeom et al. 2013], avec deux composantes (88 ns à 92 % et 254 ns à 8 %). Il a une masse volumique de 6.63 g/cm^3, et un numéro atomique effectif Z_{eff} de l'ordre de 50. Son pic d'émission est dans le jaune, à 520 nm. Il est également non hygroscopique, et présente l'avantage par rapport au LYSO de ne pas être radioactif. Une seule dimension sera testée : 75x6.2x6.2 mm^3.

Plusieurs paramètres ont été étudiés : l'influence du revêtement et de l'état de surface sur la résolution spatiale, pour un unique cristal ; ainsi que l'influence du matériau et de la longueur du cristal, pour un revêtement et un état de surface donnés. Ces derniers seront détaillés par la suite avec la description du dispositif expérimental. Ces cristaux sont fournis par la société Furukawa.

2.2 Le photodétecteur

La collecte des photons de scintillation et leur comptage ont été réalisés à l'aide de matrices de SiPM Hamamatsu (MPPC S18828-3344M), placées à chaque extrémité des cristaux. Une telle matrice est composée de 4 SiPM de 3x3 mm^2, séparés entre eux de 200 μm. Un SiPM est lui-même composé de 3600 cellules (GM-APD en parallèle) de 50x50 μm^2. Un cristal scintillateur de section 6.2x6.2 mm^2 est donc lu à chaque extrémité par 4 SiPM.

Pour revenir aux notions plus générales, le SiPM est constitué d'une matrice de cellules connectées en parallèle, sur un même substrat. Chacune de ces cellules est composée d'une APD en mode Geiger et d'une résistance de quenching. Nous allons maintenant expliquer le fonctionnement d'un SiPM, puis les différentes caractéristiques propres à un SiPM, en mettant l'accent sur les SiPM Hamamatsu que l'on a utilisés. Cette partie est largement inspirée des travaux collaboratifs entre le LAL (Laboratoire de l'Accélérateur Linéaire) et l'IMNC [Hudin 2013 ; Dinu 2013].

2.2.1 Principe de fonctionnement des SiPM

Il existe plusieurs types de structure pour un SiPM. Une structure communément utilisée est composée d'un substrat de silicium fortement dopé p+, sur lequel on trouve la couche épitaxiale faiblement dopée p. Sur cette couche, sont alors déposées une couche de silicium dopé p, puis une couche de silicium dopé n+ (voir Figure III.8). Une jonction PN est créée en déposant au dessus de la couche épitaxiale une couche dopée n+. Entre la couche épitaxiale et cette couche dopée n+, une couche dopée p est présente, c'est l'épaisseur de cette couche qui va déterminer la tension d'avalanche du système.

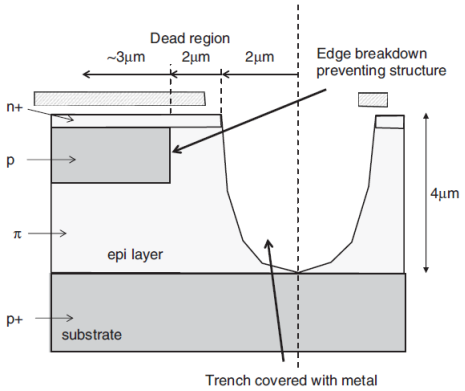


FIGURE III.8 – *Structure typique d'une cellule d'un SiPM [Piemonte 2006]*

Cycle de fonctionnement d'une cellule

Comme expliqué auparavant, un SiPM fonctionne à une tension d'alimentation supérieure à la tension de claquage. Dans ces conditions, le taux d'ionisation est très élevé. Lorsqu'un photon interagit dans une cellule, celle-ci s'active, le nombre de paires électron-trou augmente exponentiellement, ainsi que le courant en conséquence. En théorie, le courant devrait augmenter indéfiniment, car la génération de paires est plus rapide que l'extraction de ces dernières dans le circuit. En pratique, des phénomènes tels que l'impédance du circuit viendraient limiter ces effets. Cependant, il est utile de contrôler ce courant, et de pouvoir ramener la cellule à son état de fonctionnement. Pour ce faire, un mécanisme de quenching doit être utilisé, afin de redescendre temporairement la tension de la cellule sous la tension de claquage jusqu'à l'extraction des paires créées, puis revenir à la tension nominale dans l'attente d'un nouvel événement. Ce principe de fonctionnement est expliqué dès les années 60, et peut être résumé simplement par la Figure III.9 [McIntyre 1961 ; Haitz 1964].

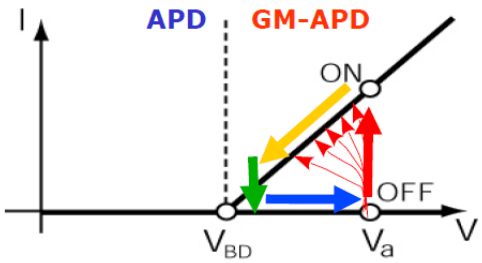


FIGURE III.9 – *Description du mécanisme de fonctionnement d'une APD en mode Geiger (source [Collazuol 2012])*

Deux techniques de quenching sont possibles [Cova et al. 1996] : le quenching passif et le quenching actif. Le quenching passif consiste en l'ajout d'une résistance en série avec l'APD. Ainsi, lorsque le courant augmente fortement, la tension dans la résistance croît en conséquence, faisant baisser la tension d'alimentation de l'APD. En pratique, la résistance de quenching est généralement réalisée en polysilicium, ou encore à l'aide d'un fin dépôt métallique. Le quenching actif consiste à détecter lorsque le courant augmente, et ainsi en conséquence rapidement baisser la tension d'alimentation. Concrètement, cela peut se baser sur l'utilisation d'un transistor contrôlé par un trigger rapide (déclencheur rapide). La méthode choisie est généralement le quenching passif, plus simple à mettre en œuvre et donc moins coûteuse. Nous considérons donc maintenant un système comprenant une

APD avec une résistance de quenching en parallèle.

Circuit électronique équivalent d'une cellule et cinétique

Le circuit équivalent présenté en Figure III.10 à gauche, modélise un tel système, selon le modèle développé par Haitz dans les années 60 [Haitz 1964]. Dans ce circuit

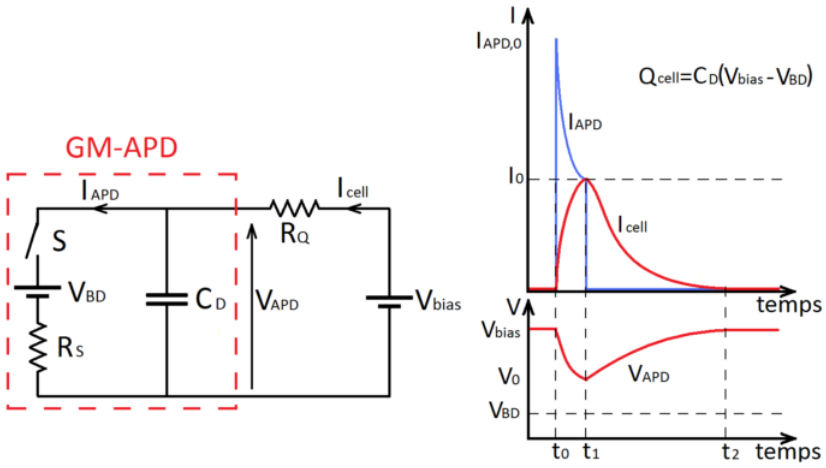


FIGURE III.10 – *Circuit équivalent d'une APD en mode Geiger avec résistance de quenching (à gauche) et évolution temporelle du courant et de la tension aux bornes de cette dernière (à gauche) (source [Hudin 2013])*

équivalent, V_{BD} représente la tension de claquage (BD pour "breakdown"), R_S et C_D sont respectivement la résistance et la capacité de la diode. L'interrupteur S peut être ouvert ou fermé, ce qui représente respectivement lorsque le régime de l'APD est avant ou pendant l'avalanche. La résistance R_Q est la résistance de quenching, en série avec l'APD, V_{bias} est la tension d'alimentation, égale à la tension aux bornes de l'APD (V_{APD}) avant l'avalanche.

La dynamique du courant transitant dans la résistance de quenching (I_{cell}) et l'APD (I_{APD}), ainsi que la tension aux bornes de l'APD sont représentées sur la Figure III.10 à droite. Pour un temps $t<t_0$, avant l'avalanche, l'interrupteur S est ouvert, donc le circuit est simplement composé de la résistance de quenching en série avec la capacité de la diode C_D. La capacité est chargée, telle que $V_{APD} = V_{bias} > V_{BD}$, et ainsi aucun courant de circule dans le circuit. Lorsqu'un photon créé une avalanche au temps $t=t_0$, l'interrupteur S se ferme, ajoutant en parallèle de la capacité une tension V_{BD} suivie d'une résistance R_S. En un temps très court (de l'ordre de la dizaine de picosecondes), le courant I_{APD} monte à son niveau maximal, $I_{APD,0} = (V_{bias}\text{-}V_{BD})/R_S$. La capacité C_D se décharge alors exponentiellement à travers la résistance R_S, jusqu'à atteindre $V_{APD} = V_{BD}$ au temps $t=t_1$. Cette décharge est gouvernée par la constante de temps $\tau_{\text{décharge}} \simeq R_S C_D$. En conséquence de la baisse de V_{APD} et de I_{APD}, la tension aux bornes de la résistance de quenching R_Q augmente exponentiellement, ainsi que le courant I_{cell} associé (qui est le courant mesuré aux bornes de l'APD). Puis à la fin de la décharge, au temps $t=t_1$, le courant I_{cell} atteint son maximum I_0 tel que :

$$I_0 = \frac{V_{bias} - V_{BD}}{R_S + R_Q} \tag{III.6}$$

En contrepartie, le courant transitant dans l'APD redescend, jusqu'à atteindre $I_{APD} = I_0$ au temps $t=t_1^-$. Si la résistance de quenching est suffisamment élevée, alors le courant dans l'APD sera suffisamment bas pour que les fluctuations statistiques stoppent l'avalanche. Il

faut typiquement une résistance telle que $I_0 \simeq$10-20 μA pour stopper l'avalanche. Ainsi à t=t_1, l'avalanche est stoppée, l'interrupteur S redevient ouvert, le courant transitant dans l'APD retombe alors à 0, et la tension d'alimentation de l'APD revient à $V_{APD} = V_{BD}$.

La décharge est alors terminée, l'APD doit maintenant retourner à son régime permanent, afin d'être en mesure de détecter un nouvel événement, c'est le temps de recharge de la capacité C_D. Pour cette étape, le choix de la résistance de quenching est crucial, car la constante de temps de la recharge de C_D est $\tau_{\text{recharge}} = R_Q C_D$. Ainsi, plus la résistance de quenching est petite, plus le temps de recharge est court, mais celle-ci doit être suffisamment grande pour offrir un quenching efficace de l'APD en mode Geiger. Une résistance de quenching de l'ordre de quelques centaines de kΩ est le minimum requis pour permettre le quenching, alors que la résistance R_D est généralement de l'ordre de quelques centaines de Ω. En conséquence, le temps de décharge est beaucoup plus court que le temps de recharge.

Le SiPM : une matrice d'APD en mode Geiger

Pour en revenir au SiPM, ce dernier est composé d'un grand nombre d'APD en mode Geiger sur un même substrat, comme montré sur la Figure III.11. Ainsi, chaque APD en

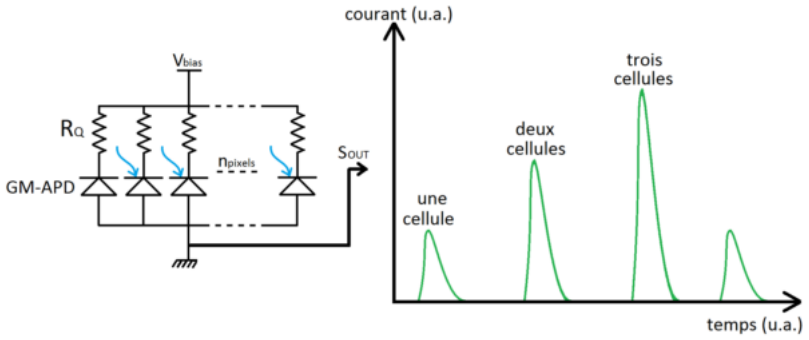


FIGURE III.11 – *Circuit équivalent d'un SiPM composé d'APD en série avec une résistance de quenching, en parallèle (source [Hudin 2013])*

mode Geiger délivre un signal binaire, selon qu'il y a eu ou non une avalanche. Le signal de sortie est donc proportionnel au nombre d'APD dans lesquelles une avalanche a été déclenchée, comme montré sur la Figure III.11.

Les SiPM sont fabriqués par de nombreux producteurs (privés comme publics), avec des caractéristiques variées, tant sur les dimensions des cellules que sur leur arrangement géométrique. Les SiPM sur le marché ont des cellules avec des dimensions variant de 10x10 μm^2 jusqu'à 100x100 μm^2 (chez Hamamatsu par exemple). La dimension totale du SiPM peut varier quant à elle de 0.25x0.25 mm^2 (chez SensL par exemple) à 9x9 mm^2 (chez Photonique, avant l'arrêt de production). Pour nombre d'applications, ces dimensions sont limitantes car trop petites. Afin d'augmenter la surface sensible, ces SiPM sont juxtaposés pour former des matrices photosensibles. Par exemple, chez Hamamatsu, il est possible d'acheter une matrice de 4x4 ou 8x8 SiPM, chacun de 3x3 mm^2, comme montré sur la Figure III.12. En contrepartie de cette large surface de détection, entre les SiPM se trouvent des zones mortes (de 200 μm par exemple chez Hamamatsu), et la tension de claquage V_{BD} peut varier entre les différents SiPM d'une même matrice.

Les SiPM sont donc très polyvalents, et offrent de nombreuses possibilités, c'est donc l'application qui orientera le choix des dimensions des cellules et du SiPM.

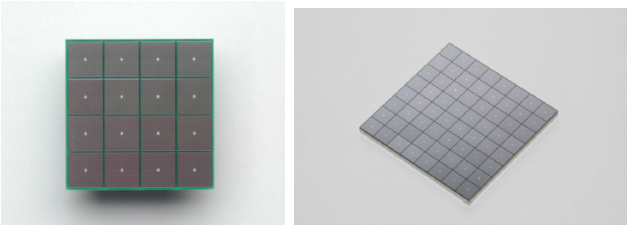


FIGURE III.12 – *Matrices de SiPM 4x4 (gauche) et 8x8 (droite) proposées par Hamamatsu, avec des SiPM de 3×3 mm² composés de 3600 cellules de 50 µm de côté*

2.2.2 Propriétés et caractéristiques des SiPM

Les SiPM ont de nombreuses propriétés et caractéristiques intrinsèques, que nous allons détailler dans les prochains paragraphes.

a Le gain Le gain, souvent noté G, est le nombre de charges créées par un porteur de charge primaire durant un processus d'avalanche dans une cellule. On peut l'exprimer selon la relation suivante :

$$G = \frac{Q_{cell}}{q_e} = \frac{C_D(V_{bias} - V_{BD})}{q_e} \tag{III.7}$$

où Q_{cell} est la charge maximale accumulée dans la cellule, et q_e est la charge élémentaire. Ainsi, si on suppose la tension de claquage V_{BD} fixe, alors le gain dépend linéairement de la tension d'alimentation. Mais la tension de claquage est dépendante de la température. En effet, en cas d'augmentation de la température, les vibrations cristallines augmentent, et le porteur de charge primaire a plus de chances d'interagir avec le réseau cristallin. En conséquence, la tension V_{BD} à partir de laquelle une avalanche est créée augmente, il faut alors augmenter la tension d'alimentation pour compenser cet effet. Néanmoins, la tension de claquage V_{BD} croît linéairement avec la température, avec des valeurs typiques de l'ordre de 50 mV/°C [Hunter et al. 2009 ; Hudin et al. 2012]. En conséquence, la relation III.7 entraîne une chute du gain avec l'augmentation de la température, pour une tension d'alimentation V_{bias} fixée. L'asservissement d'une correction de gain à la température donne de très bons résultats en terme de stabilité comme nous le verrons dans la section f.

Les valeurs de capacité C_D sont généralement de l'ordre de la centaine de fF, et la différence V_{bias}-V_{BD} (aussi appelée surtension) est de l'ordre du volt, d'où un gain typique G=10^6 (pour rappel, $q_e \simeq 1.6\text{x}10^{-19}$). Cela rend donc un SiPM aussi intéressant qu'un PMT, en terme de gain, avec néanmoins le problème non négligeable de la dépendance en température. Les SiPM utilisés dans le cadre de cette thèse ont un gain estimé entre 6.5 et 8.5×10^5.

b Bruit d'obscurité Le bruit d'obscurité, communément appelé DCR (pour Dark Count Rate) est défini par le nombre de signaux de sortie par seconde lorsque le SiPM est dans le noir complet. Les origines physiques de tels effets sont la création de porteurs de charge libres par effet thermique ou par effet tunnel bande à bande dans une cellule [Hurkx et al. 1992]. Dans les conditions habituelles de température (de l'ordre de 300 K), ce sont les effets thermiques qui dominent, alors qu'en dessous de 200 K, l'effet tunnel domine sur la contribution du bruit, comme le montre la Figure III.13 avec son changement de pente vers 200 K. [Collazuol et al. 2011]. À très basse température, la dépendance semble suivre un régime encore différent, mal expliqué pour le moment.

Le DCR augmente donc évidemment avec la température (suivant une loi en $T^{1.5}$), mais également avec la surtension appliquée qui amplifie la probabilité de déclenchement

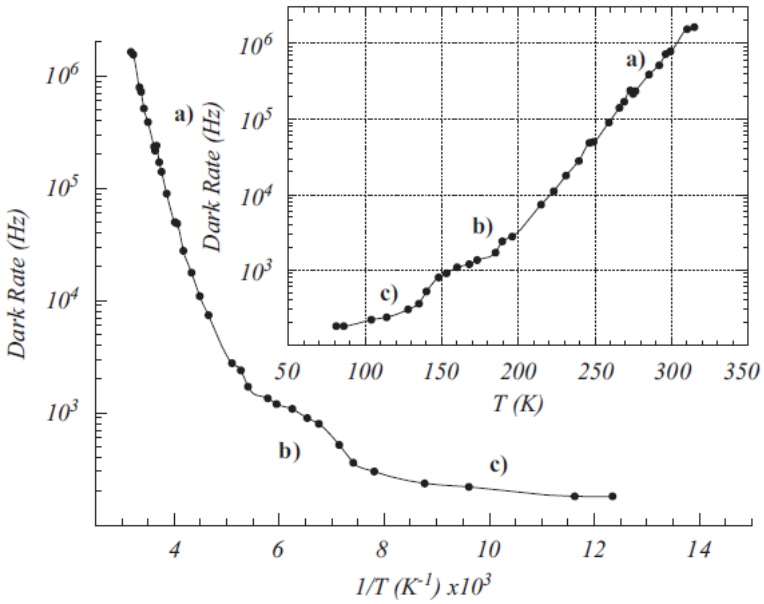


FIGURE III.13 – *Bruit d'obscurité en fonction de la température montrant trois régimes : a) effet thermique, b) effet tunnel bande à bande, c) mécanisme en cours d'investigation (source [Collazuol et al. 2011])*

d'une avalanche. Le DCR est aussi dépendant de la surface active de la cellule. Ceci étant vrai pour une cellule de SiPM, le DCR est dépendant du nombre de cellules. Le meilleur moyen de diminuer le DCR est donc de refroidir le SiPM, de baisser la surtension, et pour le fabricant d'améliorer la pureté des cristaux afin de diminuer les effets tunnels. Le bruit d'obscurité est particulièrement contraignant pour la détection à bas niveau de lumière.

Sur le marché actuel, le DCR moyen est de l'ordre de 100 kHz/mm^2, avec un seuil à 0.5 photoélectron à température ambiante. Pour les matrices utilisées, avec une tension d'alimentation nominale, le DCR était d'environ 600 kHz avec un seuil à 0.5 photoélectron [Hudin 2013].

c Bruit corrélé Le bruit corrélé correspond au bruit induit par la génération d'une avalanche primaire, et regroupe deux types d'effets : l'after-pulsing et le cross-talk optique.

After-pulsing

L'after-pulsing est causé par la capture d'un porteur de charge dans un défaut et qui est libéré avec un délai temporel, créant une seconde avalanche légèrement retardée temporellement. La probabilité d'after-pulsing dépend quadratiquement du survoltage appliqué et a une dépendance à la température difficilement modélisable. Néanmoins, à température >120 K, la probabilité d'after-pulsing est quasiment indépendante de la température [Collazuol et al. 2011]. Si le délai entre l'avalanche primaire et la libération du porteur de charge piégé est petit devant le temps de recharge du SiPM, alors l'avalanche secondaire sera d'amplitude inférieure à un photoélectron, car dans ce cas la charge totale ne peut pas être atteinte. Ce phénomène est bien illustré par la Figure III.14, où l'on observe que l'amplitude du signal des after-pulses est parfois plus faible qu'un photoélectron. En revanche, si le délai est grand devant le temps de recharge du SiPM, alors une avalanche d'amplitude normale est déclenchée.

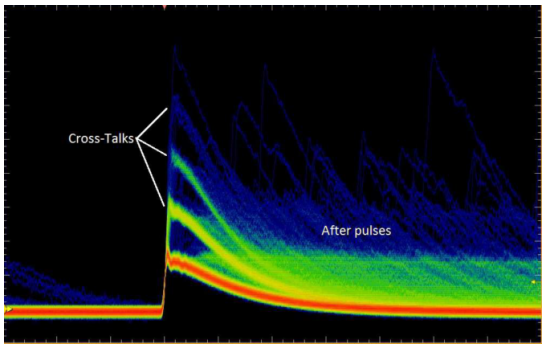


FIGURE III.14 – *Signaux issus d'un SiPM, visualisés à l'oscilloscope : on distingue des événements de cross-talk et d'after-pulse (source [Hudin 2013])*

Cross-talk optique

Le cross-talk optique (ou diaphonie optique), quant à lui, est induit par l'émission spontanée d'un photon par un porteur de charge de l'avalanche primaire. Ce photon secondaire peut alors se propager et déclencher une avalanche dans une cellule adjacente, comme représenté sur la Figure III.15. Le signal résultant est alors d'amplitude de quelques

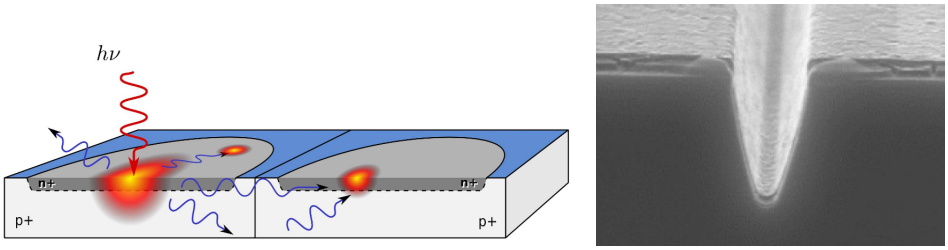


FIGURE III.15 – *Représentation schématique de cross-talk optique : un photon secondaire peut se propager et déclencher une avalanche dans une cellule adjacente (à gauche); une tranchée optique, avec revêtement métallique, afin de diminuer le cross-talk optique (à droite) (source [Rech et al. 2008 ; Dinu 2013])*

(2, 3 voire plus) photoélectrons, comme l'illustre la Figure III.14.

Il a été montré qu'un porteur de charge traversant la jonction PN émet un photon d'énergie supérieure à 1.14 eV avec une probabilité de $2.9\text{x}10^{-5}$ [Lacaita et al. 1993]. Pour rappel, une cellule a un gain de l'ordre de 10^6, soit environ 30 photons secondaires par avalanche, susceptibles de générer du cross-talk optique. Afin d'enrayer ce phénomène, des tranchées optiques avec surface métallique réfléchissante sont ajoutées afin d'isoler optiquement les cellules, comme montré sur la Figure III.15. En pratique, ces tranchées optiques n'enrayent pas complètement le cross-talk optique, à cause de propagation indirecte. Il a été montré qu'une part non négligeable du cross-talk optique est la conséquence de réflexions des photons sur la face inférieure du SiPM, que la tranchée optique ne peut pas stopper [Rech et al. 2008]. Ce phénomène est quadratiquement dépendant du survoltage appliqué, un faible survoltage permet donc de limiter le cross-talk optique. Il est évidemment dépendant de la taille des cellules, dans la mesure ou de grandes cellules impliquent des trajets de photons plus importants afin d'atteindre la cellule adjacente.

Ces deux contributions au bruit non corrélé, ajoutées au bruit d'obscurité, ont des répercussions sur les performances des SiPM. Le nombre de cellules activées par un photon primaire peut dépasser un et fluctuer, et rendre la réponse des cellules non indépendante. Ceci détruit alors la distribution poissonnienne, et peut dégrader les performances en terme de résolution en énergie une fois couplé à un scintillateur. Il semble donc nécessaire de travailler à survoltage faible à ce stade. Mais un compromis se dessine, avec la prise en

compte du PDE.

d Efficacité de photodétection L'efficacité de photodétection, plus communément appelée PDE (pour Photon Detection Efficiency), est la probabilité qu'un photon incident soit effectivement détecté par le SiPM.

Le PDE peut se décomposer en trois facteurs, selon la formule suivante :

$$PDE = QE \times P_{01} \times FF \tag{III.8}$$

où QE (pour Quantum Efficiency) est le rendement quantique, P_{01} est la probabilité qu'un photoélectron créé génère une avalanche et FF (pour Fill Factor) est l'efficacité géométrique.

Rendement quantique

Le rendement quantique est la probabilité pour un photon incident de générer une paire électron-trou dans le volume d'une cellule. Il est dépendant de la longueur d'onde et est le produit de deux facteurs : la transmittance de la couche diélectrique couvrant la surface de la cellule et le rendement quantique interne de la cellule.

Probabilité d'avalanche

La probabilité d'avalanche P_{01} est la probabilité qu'un porteur de charge déclenche une avalanche. Elle peut être évaluée à l'aide de l'équation suivante :

$$P_{01} = P_e + P_t - P_e P_t \tag{III.9}$$

où P_e et P_t sont la probabilité qu'une avalanche soit créée respectivement par un électron ou par un trou. Comme le montre la Figure III.16, la probabilité de création d'une avalanche est plus élevée par un électron que par un trou. Et la probabilité de création d'une avalanche est également dépendante de la profondeur où est créée la paire électron-trou.

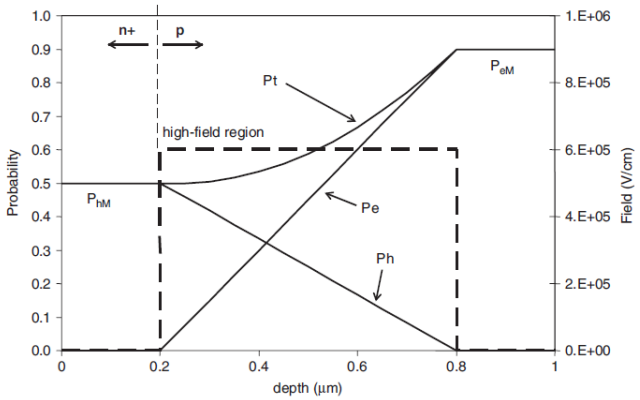


FIGURE III.16 – *Probabilité de création d'avalanche en fonction de la position de la création de la paire électron-trou (source [Piemonte 2006])*

Ainsi, pour une architecture de SiPM définie par la Figure III.8, les photons de faible longueur d'onde (dans le bleu, de l'ordre de 400 nm) seront absorbés dans la couche n+ la plus haute. À l'inverse, les photons de plus grande longueur d'onde vont avoir tendance à créer une paire électron-trou dans la couche dopée p, plus en profondeur. Par conséquent, puisque la création d'avalanche est plus probable dans la couche dopée p (à cause de la différence entre électrons et trous), de tels SiPM vont présenter un PDE plus élevé pour

des longueurs d'onde dans le vert et dans le rouge. À l'inverse, les SiPM basés sur une architecture p sur n vont présenter un PDE plus élevé pour des longueurs d'onde dans le bleu, comme le montre la Figure III.17 [Piemonte 2006].

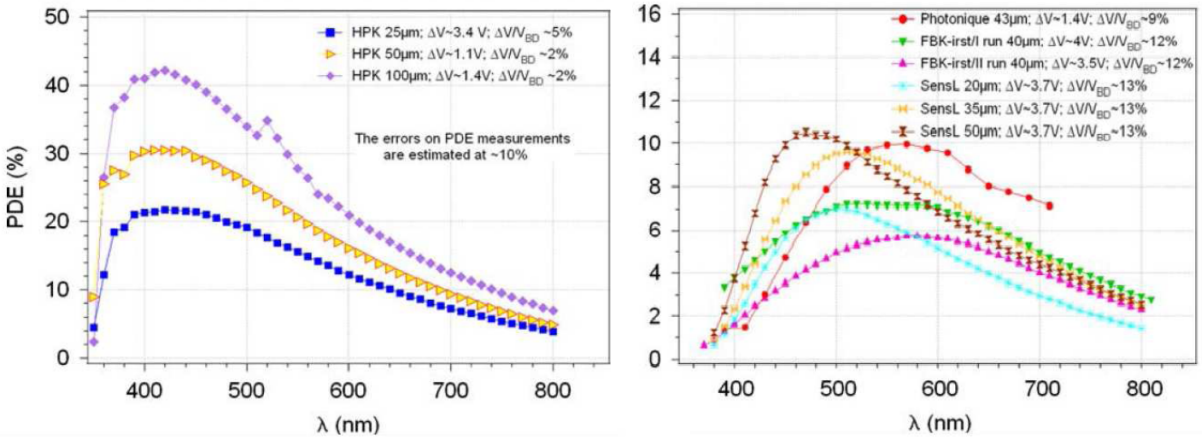


FIGURE III.17 – *PDE de différents SiPM basés sur une architecture p/n (à gauche) et n/p (à droite) présentant des PDE différents en fonction de la longueur d'onde (source [Dinu et al. 2009])*

Fill factor

Le dernier terme est l'efficacité géométrique (fill factor). Chaque cellule est séparée de ses voisines par un anneau de garde, est munie d'une résistance de quenching, et du conducteur reliant les cellules et collectant les charges. Ce sont autant de zones mortes, diminuant grandement l'efficacité géométrique. Celle-ci peut varier entre 20 et 80 %, selon les technologies et tailles de cellules proposées par les fabricants. Bien évidemment, pour des cellules plus grandes, la zone morte est plus petite en proportion, d'où une meilleure efficacité géométrique pour les grandes cellules. Des cellules plus grandes offrent donc un meilleur PDE, mais au prix d'un plus petite dynamique de réponse.

e Dynamique de réponse La dynamique de réponse est la gamme d'intensité lumineuse pour laquelle le signal de sortie du SiPM est proportionnel au signal d'entrée. La principale limite à cette linéarité est le caractère binaire des cellules du SiPM, car le signal perd en proportionnalité dès que le nombre de cellules touchées par plus d'un photon devient non négligeable. Le nombre moyen de cellules activées N_d en réponse à une impulsion lumineuse peut être décrit par la relation suivante [Roncali et Cherry 2011]:

$$N_d = N_{cell}(1 - e^{-\frac{N_{ph} \times PDE}{N_{cell}}}) \tag{III.10}$$

où N_{cell} est le nombre total de cellules du SiPM et N_{ph} est le nombre de photons incidents. Ainsi, tant que le nombre de photons détectés est petit devant le nombre cellules ($N_{ph} \times PDE \ll N_{cell}$), la réponse est linéaire, comme le montre la Figure III.18. En pratique, ce modèle ne prend pas en compte tous les effets, en particulier les différentes sources de bruit. Des modèles plus fins que nous n'expliciterons pas ont été développés [Van Dam et al. 2010]. Ainsi, pour obtenir une grande dynamique de réponse, un grand nombre de cellules est nécessaire. Selon les applications et le niveau de lumière que que l'on souhaite détecter, le choix du nombre de cellules peut être crucial. Les SiPM sélectionnés pour le projet MoniPET sont composés de $N_{cell} = 3600$ cellules.

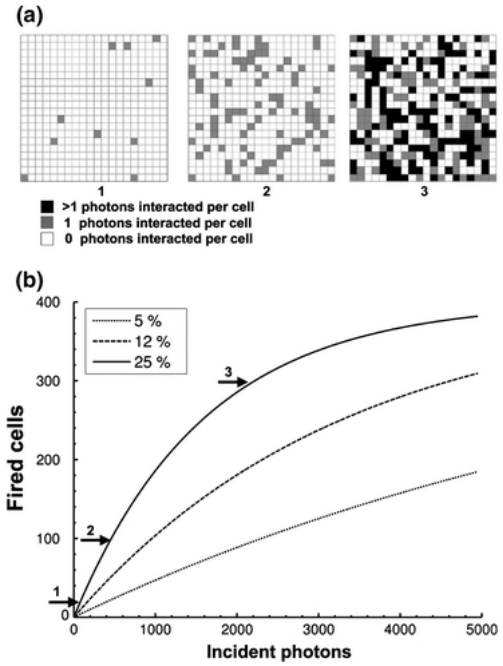


FIGURE III.18 – *Représentation d'un SiPM de 400 cellules ayant 10, 100 et 300 cellules touchées de gauche à droite ; (b) nombre de cellules touchées en fonction du nombre de photons incidents, pour un SiPM de 400 cellules avec différentes valeurs de PDE (5, 12 et 25 %) (source [Roncali et Cherry 2011])*

f Influence de la température Comme nous l'avons expliqué précédemment, le gain dépend de la température, en raison des vibrations du réseau cristallin. Il a cependant été montré que l'effet de la température peut être corrigé en temps réel, et ainsi avoir un gain constant [Hudin 2013]. Dans un premier temps, la dépendance en température du gain d'une matrice de SiPM Hamamatsu a été calibrée. Ensuite, cette matrice de SiPM a été soumise à un cycle de température entre 20 et 35 °C (voir Figure III.19). Toutes les 10

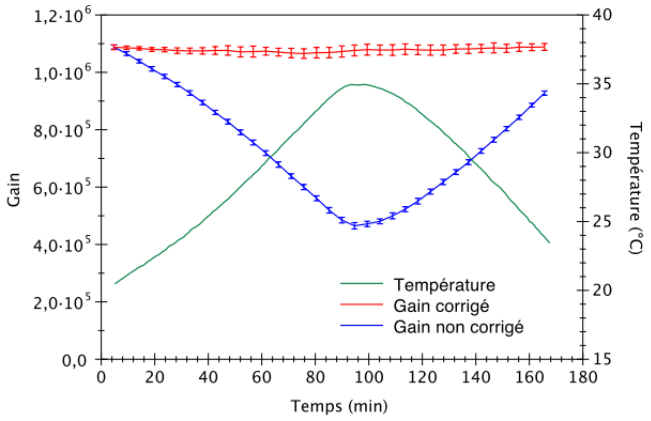


FIGURE III.19 – *Évolution du gain d'une matrice de SiPM avec et sans correction, au cours d'un cycle de température (source [Hudin 2013])*

secondes, la température est mesurée, et la valeur des DAC de 8 bits (Digital to Analog Converter, qui permettent d'ajuster la tension sur entre 0 et 2.5 V par pas de 10 mV) d'entrée ajustée en conséquence. Avec cet algorithme, la valeur du gain semble stable à 1 % près, là où sans correction il chute d'environ 60 %, comme le montre la Figure III.19. Ces résultats montrent que les SiPM peuvent être utilisés dans un environnement clinique,

à condition de disposer d'une mesure de la température en temps réel pour asservir et réguler la tension d'alimentation en conséquence.

2.3 L'électronique de lecture : EASIROC

La lecture des signaux est effectuée à l'aide d'une carte d'acquisition. Il existe plusieurs approches quant à la lecture des signaux électroniques, depuis la numérisation complète des signaux (comme pour le SamPic), jusqu'au traitement et la mise en forme analogique avant la numérisation.

Notre carte d'acquisition est composée d'un ASIC (Application-Specific Integrated Circuit) nommé EASIROC, entièrement analogique, puis d'un convertisseur analogique numérique (ADC pour Analog to Digital Converter), ainsi que d'un FPGA (Field-Programmable Gate Array), le tout controlé par USB. Nous allons donc décrire plus en détails ce montage.

Carte EASIROC

La carte EASIROC (pour Extended Analogue SiPM Integrated Read Out Chip) est un ASIC de 32 voies, entièrement analogique, dédié à la lecture des SiPM. Elle a été développée par le pôle OMEGA du LAL. La cathode du SiPM est reliée à la haute tension V_{HT}, délivrée par un Keithley (modèle 2611A). Le signal de sortie de l'anode est relié à la voie d'entrée de EASIROC, à travers un DAC (Digital to Analog Converter). Ce DAC de 8 bits, allant de 0 à 2.5 V (soit un pas d'environ 10 mV), permet d'ajuster finement et individuellement les tensions d'alimentation des SiPM, en délivrant une tension V_{DAC}. La tension d'alimentation aux bornes du SiPM est donc finalement $V_{bias} = V_{HT}$ - V_{DAC}, où V_{HT} est commun à toutes les voies et V_{DAC} est propre à chaque voie.

Le signal est ensuite envoyé dans deux voies de traitement, comme on peut le voir sur la Figure III.20 : la voie avec haut gain et la voie avec bas gain. Nous n'allons pas utiliser la

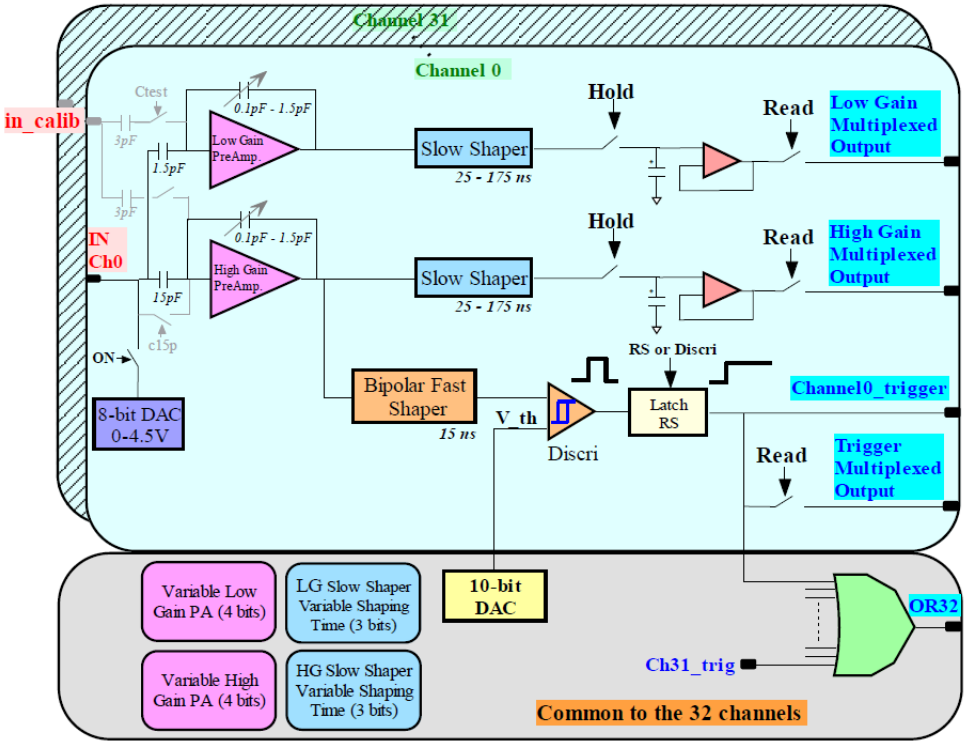


FIGURE III.20 – *Schéma du fonctionnement d'une voie de l'ASIC EASIROC (source : EASIROC datasheet)*

voie avec bas gain, intéressons-nous donc à la voie avec haut gain (dont le fonctionnement est similaire par ailleurs). Le signal est d'abord amplifié par un pré-amplificateur réglable sur 4 bits. Suite au pré-amplificateur, le signal est dirigé vers un shaper lent, en charge d'intégrer le signal en sortie du pré-amplificateur. Le temps d'intégration de ce shaper lent est ajustable sur 3 bits (de 25 à 175 ns par pas de 25 ns), selon la longueur du signal à intégrer.

En parallèle, le signal en sortie du préamplificateur haut gain est envoyé dans un shaper rapide, ayant une constante de temps de l'ordre de 15 ns. Le signal en sortie de ce fast shaper est ensuite comparé à un seuil (commun à toutes les voies, réglable sur 10 bit) à l'aide d'un discriminateur. Pour ces 32 voies, le signal en sortie de ce discriminateur est envoyé dans un OR32 ("ou" logique des 32 voies).

Ainsi, si sur l'une des 32 voies le signal a dépassé le seuil, le signal du shaper lent est bloqué ("hold") afin de stocker la charge intégrée du signal. Le délai entre le déclenchement du trigger et le "hold" est réglable, selon la longueur des signaux, sur 6 bits (de 0 à 160 ns par pas de 2.5 ns). Ce signal est ensuite envoyé dans un ADC de 12 bit, puis transmis au FPGA.

FPGA

Le FPGA utilisé est un Altera Cyclone EP1C6, comportant environ 6000 cellules logiques, 100 kbits de RAM, tournant à 66 MHz. Ce FPGA est utilisé pour réaliser notamment les niveaux de coïncidence nécessaires à l'identification du signal et pour rejeter le bruit de fond lié à la radioactivité interne du LYSO, à l'aide de portes logiques. Ces critères de sélection seront détaillés dans la partie dispositif expérimental. Si un événement passe ces critères de sélection, il est finalement transmis à l'ordinateur par USB.

C Caractérisation des performances du détecteur élémentaire

Dans cette partie, nous allons présenter une première série de résultats illustrant les caractéristiques et performances du composant élémentaire de détection de MoniPET : le barreau scintillateur lu par division de lumière. Nous allons dans un premier temps décrire le dispositif expérimental mis en place afin de caractériser les performances sur un barreau scintillateur élémentaire, ainsi que les méthodes associées pour l'analyse des données. Puis nous détaillerons les résultats obtenus en terme de réponse en énergie et de réponse spatiale.

1 Matériels et méthodes

Pour étudier les caractéristiques du barreau scintillateur et identifier les conditions d'optimisation de ses performances, nous avons cherché à utiliser deux approches complémentaires : les simulations et les mesures expérimentales.

1.1 Dispositif expérimental

Les différentes configurations (longueur du cristal, scintillateur, revêtement) étudiées sont résumées dans le tableauIII.2.

État de surface	Revêtement	Épaisseur (μm)	LYSO			GAGG
			50 mm	75 mm	100 mm	75 mm
Dépoli	Teflon	75		X		
		150	X	X	X	X
		225		X		
		300		X		
	ESR	65		X		
	PVC blanc	75		X		
		150		X		
		225		X		
	$BaSO_4$ + Aluminium	180 + 20	X	X	X	
	Kapton	65		X		
Poli	ESR	65		X		

TABLE III.2 – *Les configurations marquées d'un "X" ont été étudiées*

Revêtement du barreau scintillateur

Pour la plupart des configurations étudiées, le cristal est dépoli, car cela se prête mieux à l'emploi de revêtement réfléchissant. Le teflon utilisé est un ruban de teflon GEB, d'épaisseur 75 μm et de largeur 12 mm, qui est ensuite enroulé autour du cristal. Le revêtement en PVC blanc est thermorétractable, offrant des facilités de conditionnement, une plus grande robustesse et une meilleure reproductibilité que le teflon. Le $BaSO_4$ est principalement diffusant, avec un haut coefficient de réflexion, de l'ordre de 98 % à 420 nm [Patterson et al. 1977]. Le revêtement ESR (pour Enhanced Specular Reflector) est fourni par 3M, avec une épaisseur de 65 μm sous forme de planche, qui est ensuite découpée en quatre bandes du bon format pour correspondre aux dimensions du cristal. C'est un revêtement purement spéculaire, avec un haut coefficient de réflexion, supérieur à 98 % [Janecek et Moses 2008].

Couplage optique

Pour toutes ces configurations, les photons de scintillation générés ont été collectés de la même façon : à l'aide de SiPM Hamamatsu. Le couplage entre le cristal et les SiPM est assuré par de la graisse optique BC-630 de l'entreprise Saint-Gobain. La graisse optique BC-630 a un indice de réfraction de 1.465, et un taux de transmission de 95 % de 280 à 700 nm, une gamme de longueur d'onde suffisante pour le LYSO et le GAGG.

Banc de mesures

Un collimateur en tungstène, avec un trou de diamètre 2 mm, est placé au-dessus de ce cristal. Sur ce collimateur est placée une source de ^{22}Na, d'activité 200 kBq environ. Cet isotope est émetteur β^+ (causant par la suite une paire de gammas de 511 keV), et émetteur de gamma à 1.27 MeV. Le collimateur est tel que son épaisseur laisse passer moins de 1 % des photons gamma de 511 keV. En revanche, les photons gamma 1.27 MeV émis par la source ne sont que peu stoppés. Afin de pallier ce problème, ainsi que le déclenchement lié à la radioactivité interne du LYSO, un deuxième cristal est utilisé. Dans l'alignement du LYSO et de la source de ^{22}Na, un cristal de NaI:Tl cylindrique de diamètre 15 mm et d'épaisseur 30 mm est couplé à un SiPM. Un événement n'est validé et enregistré qu'à condition de déclencher à la fois les deux extrémités du LYSO et le NaI. Ainsi, on s'affranchit des événements de 1.27 MeV du ^{22}Na, et de la radioactivité interne

du LYSO. Les angles solides mis en jeu sont tels que le NaI n'est pas plus sélectif que le collimateur avec un trou de 2 mm. L'ensemble formé par le collimateur, la source, et le NaI couplé au SiPM est placé sur une platine de translation 3 axes. Deux axes sont réglés afin de se placer au plus près au-dessus du cristal et au centre. Le troisième axe est piloté sous LabView, afin de déplacer automatiquement l'ensemble le long du cristal à intervalle régulier de 5 mm. La distance entre le collimateur et le cristal est telle que le diamètre

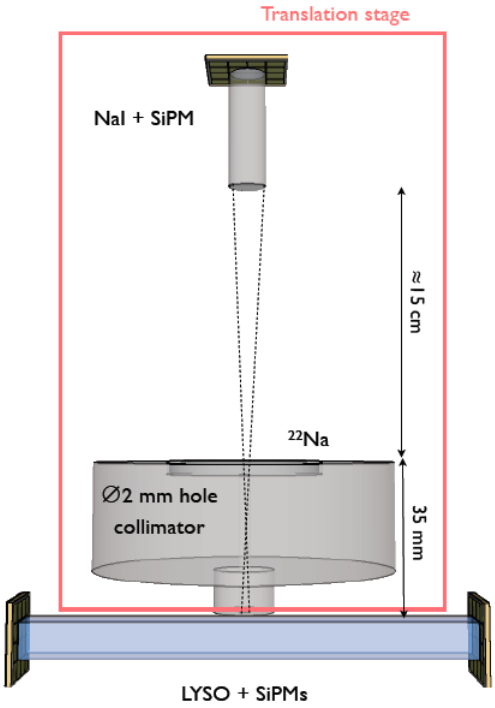


FIGURE III.21 – *Schéma du montage utilisé pour les mesures expérimentales*

du faisceau est de 3 mm au niveau du cristal scintillateur. La Figure III.21 schématise le montage décrit ci-dessus. Ce dernier a été monté avec l'aide du service instrumentation du laboratoire (Laurent Pinot, Batiste Janvier et Cédric Esnault), notamment pour les aspects mécaniques et électroniques.

1.1.1 Réglages de l'électronique

L'électronique de lecture a été ajustée afin d'obtenir des résultats robustes et optimaux. Ainsi, les paramètres tels que le gain d'entrée, le temps d'intégration et le délai du "hold" ont été calibrés avant toute mesure. Le gain d'entrée a des réglages différents selon les revêtements et les cristaux étudiés. Pour le réglage de ce dernier le critère était simple : choisir un gain tel qu'on se situe légèrement en dessous de la saturation de l'électronique, dans l'objectif d'utiliser au mieux la dynamique de l'ADC.

Le temps d'intégration du signal ainsi que le délai, quant à eux, dépendent du SiPM ainsi de la constante temporelle de scintillation du cristal. La constante de décharge des SiPM utilisés se situe aux alentours de 30 ns. Le LYSO, quant à lui, a une constante de temps de 41 ns, contre environ 90 ns pour le GAGG. Les temps d'intégration optimaux vont donc être différents. Pour le LYSO, l'optimum a été trouvé pour un temps d'intégration de 50 ns et un délai de 80 ns. En ce qui concerne le GAGG, l'optimum a été trouvé pour un temps d'intégration de 75 ns et un délai de 125 ns. Afin de déterminer cet optimum, la position du pic photoélectrique est présentée sur la Figure III.22 pour différents temps d'intégration et délais. On observe donc que la valeur optimale pour le GAGG est un temps d'intégration de 75 ns, et un délai de 125 ns.

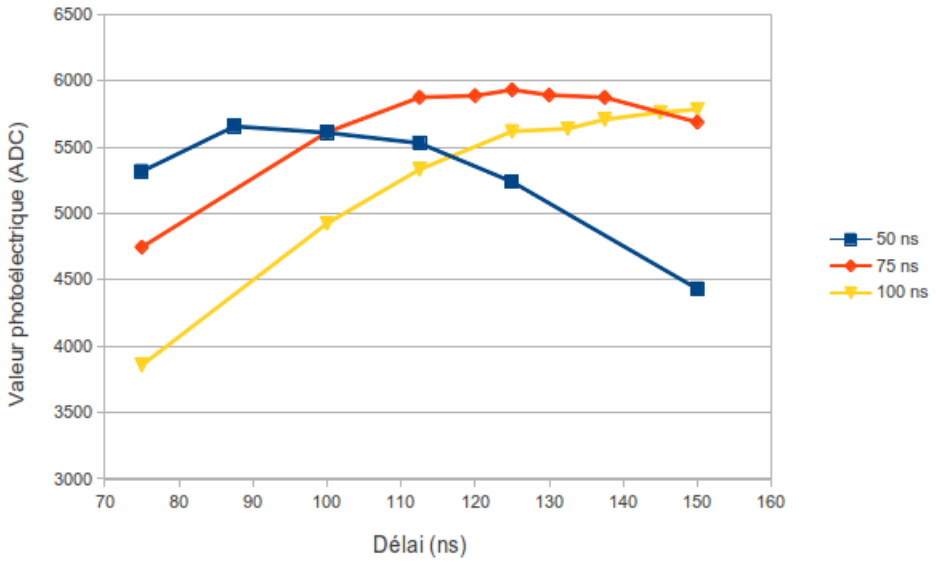


FIGURE III.22 – *Valeur de la position du pic photoélectrique en fonction du délai, pour différents temps d'intégration, avec du GAGG*

1.1.2 Réglages des SiPM

Pour exploiter de façon optimale la division de lumière, les SiPM doivent répondre de la même façon, c'est-à-dire présenter en particulier le même gain. Il est donc nécessaire de régler la tension d'alimentation de chaque SiPM individuellement, afin d'ajuster les gains au même niveau. Ces tensions d'alimentation peuvent être réglées à l'aide de la carte EASIROC, sur une gamme de 2.5 V et un pas d'environ 10 mV, grâce au DAC propre à chaque voie de 8 bits.

Avec un montage expérimental dédié, les SiPM sont éclairés de façon uniforme avec une LED à très bas niveau de lumière, de façon à pouvoir distinguer les photoélectrons, comme on peut le voir sur la Figure III.23. Ainsi, la mesure de l'écart entre les photo-

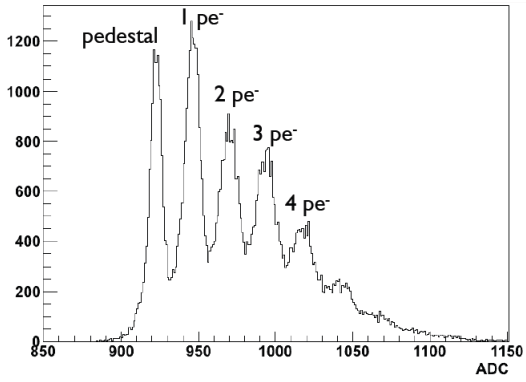


FIGURE III.23 – *Acquisition à bas niveau de lumière avec un SiPM : on distingue le piédestal suivi des signaux de 1, 2, 3... photoélectrons*

électrons donne une mesure du gain (en unité arbitraire). Cette mesure est effectuée pour différentes valeurs de tension d'alimentation. Avant ajustement individuel de la tension d'alimentation, on observe sur la Figure III.24 deux populations de gain, provenant des deux SiPM distincts. Après ajustement des gains, la déviation standard sur les gains est inférieure à 3 % à 74 V (la tension d'alimentation utilisée par la suite pour tous les réglages). La tension d'alimentation a également été optimisée pour la résolution en énergie. Si la tension d'alimentation est trop faible, le PDE sera bas, et donc les résultats ne se-

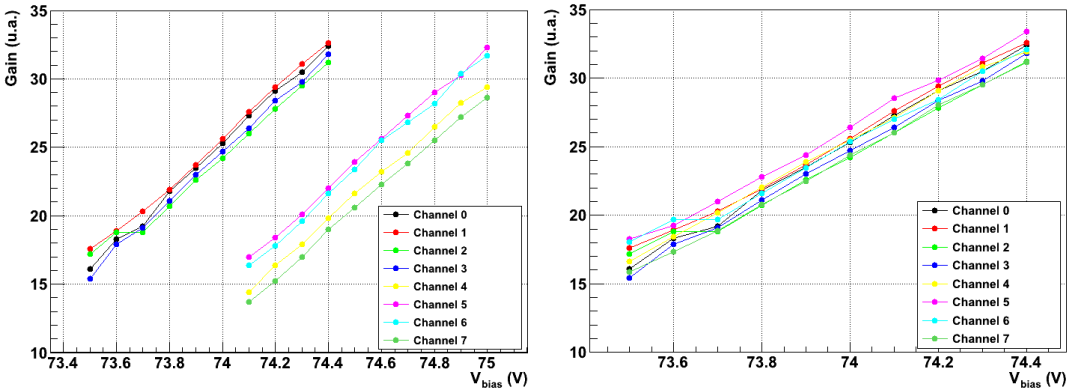


FIGURE III.24 – *Évolution du gain (en unité arbitraire) des 8 SiPM utilisés en fonction de la tension d'alimentation, avant ajustement individuel à gauche, après ajustement individuel à droite*

ront pas optimaux. À l'inverse si la tension d'alimentation est trop élevée, les effets liés au cross-talk et au bruit d'obscurité vont dominer et augmenter le bruit. Une valeur de tension doit a priori optimiser la résolution en énergie.

Une mesure a donc été réalisée sur un cristal de LYSO de 75x6.2x6.2 mm^3 avec comme revêtement 2 couches de 75 μm de teflon, lu par les SiPM ajustés en gain. La source était placée au centre de l'axe longitudinal du cristal, et une gamme de tension allant de 73.4 à 74.6 V par pas de 100 mV a été balayée. La résolution en énergie présente une plage de valeurs optimale s'étendant de 74 à 74.3 V, comme le montre la Figure III.25. Pour

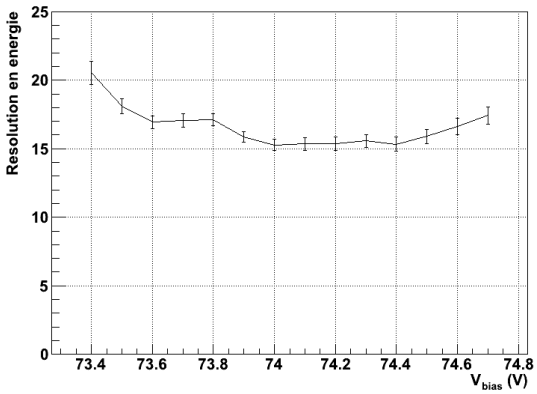


FIGURE III.25 – *Résolution en énergie en fonction de la tension d'alimentation pour un cristal de LYSO de 75×6.2×6.2 mm^3 enveloppé dans 150 μm de teflon*

toutes les mesures effectuées par la suite dans ce chapitre, la tension d'alimentation sera la même, fixée à 74.0 V.

1.2 Outils de simulations

Certaines caractérisations ont été réalisées par simulations. Celles-ci ont été effectuées sous DETECT2000 [Cayouette et al. 2003], simulant un cristal de LYSO (indice de réfraction n=1.81), de longueur L=75 mm, de section 6.2x6.2 mm^2.

La détection des photons se fait sur les deux faces extrêmes de 6.2x6.2 mm^2. Ces deux faces sont couplées à un photodétecteur avec une fenêtre d'entrée d'indice n=1.5, à l'aide de graisse optique d'indice n=1.66 optimisé, comme l'illustre la Figure III.26. L'épaisseur de la graisse optique ainsi que de la fenêtre d'entrée du photodétecteur ont été fixées à 0.1 mm. Le type de photodétecteur (SiPM Hamamatsu), a été pris en compte dans la modélisation, en post-processing hors de l'outil de simulation. Un jeu de paramètres

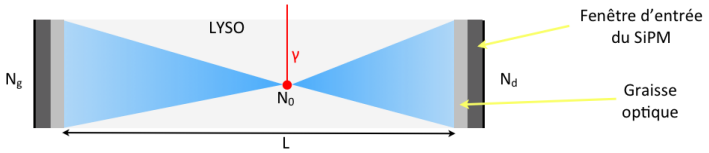


FIGURE III.26 – *Schéma de setup simulé à l'aide de DETECT2000 : un photon gamma interagissant, générant N_0 photons de scintillation, pour détecter N_d et N_g photoélectrons à droite et à gauche respectivement*

connus à partir de calibrations a été utilisé pour modéliser la réponse des SiPM. Ainsi, comme résumé dans le tableau III.3, différentes valeurs de PDE, de Cross-talk et DCR associés ont pu être modélisées pour traiter les données. Pour chaque événement (de N_0

V_{bias}	PDE	Cross-talk	DCR
71 V	24.5 %	1.14	4 %
71.4 V	30.3 %	1.38	5.7 %
71.8 V	34.9 %	1.75	7.9 %
72.2 V	37.6 %	1.35	12.3 %

TABLE III.3 – *Principales caractéristiques des SiPM Hamamatsu en fonction de la tension d'alimentation*

photons de scintillations), un nombre N_g et N_d de photoélectrons détectés respectivement à gauche et à droite est alors mesuré. Enfin, la source lumineuse est une source ponctuelle, de N_0 photons générés de façon isotrope, au centre dans la section du cristal. Le nombre de photons N_0 a été choisi comme étant le nombre moyen de photons de scintillation générés pour une énergie absorbée de 511 keV par du LYSO, soit $N_0 \simeq 16000$ photons. Pour chaque point, 10000 interactions sont simulées, offrant ainsi une statistique suffisante pour mesurer proprement la résolution spatiale.

Dans le cas du revêtement spéculaire, toutes les surfaces sont polies, et le revêtement sur les quatre grandes faces est défini comme purement spéculaire, avec un indice de réflexion R. Des simulations ont été effectuées pour un indice de réflexion R allant de 0.75 à 0.90 par pas de 0.05. Dans le cas de revêtement diffusant, les surfaces sont dépolies, et plusieurs modèles ont été testés. Ces derniers seront détaillés dans les résultats.

Avant toute mesure, il a été vérifié que le caractère ponctuel de la source ne biaise pas les performances. Étant donné qu'un électron possédant une énergie de 511 keV a un libre parcours moyen de 0.7 mm dans du LYSO, il est nécessaire de vérifier que cela n'a pas d'influence sur les résultats. Pour cela, des sources de distribution cubique uniforme, de côté 0.5 mm puis 1 mm ont été également testées et comparées à la source ponctuelle. Cela ne modifie pas significativement les résultats sur la résolution spatiale, donc l'hypothèse d'une source ponctuelle est valide et permet d'accélérer le temps de calcul des simulations. La seconde hypothèse forte, qui consiste à placer la source au centre de la section du cristal, a été également validée. Différentes positions de source ponctuelle, tant diagonales que horizontales (équivalent à verticales par symétrie) ont été testées. Encore une fois, les performances en terme de résolution spatiale ne sont pas significativement modifiées pour une source en bord de cristal. Donc cette hypothèse simplifiera les simulations, en les limitant à un unique point par position longitudinale.

1.3 Méthodes de localisation

Il y a deux méthodes largement utilisées pour mesurer la position d'interaction d'un gamma par division de lumière : la méthode linéaire et la méthode logarithmique. À

ces dernières s'ajoutent des méthodes plus raffinées ou originales, moins fréquemment utilisées. Nous comparerons ces différentes méthodes dans la section 2.7. L'objectif est de donner au final des informations sur la position d'interaction du gamma, ainsi que sur l'énergie déposée. Ces informations seront ensuite utilisées pour la reconstruction PET.

1.3.1 Méthode linéaire

Pour la méthode linéaire, aucune supposition n'est faite quant aux modèles physiques d'atténuation lumineuse le long du cristal. Si les nombres de photoélectrons mesurés à droite et à gauche du scintillateur sont respectivement N_d et N_g, la quantité calculée sera [Ur-Rehman et al. 2011] :

$$Q = \frac{N_d}{N_g + N_d} \tag{III.11}$$

où Q est alors la fraction de lumière récoltée à droite. À partir de cette valeur de Q pour différentes positions dans le cristal, un fit polynomial modélise la relation entre la position d'interaction et la valeur Q de façon biunivoque. Il est alors possible de remonter à la position d'interaction par la mesure des charges détectées à chaque extrémité du barreau scintillateur. Cette méthode est efficace, mais est simpliste dans son approche car elle ne suppose aucun modèle physique, et se limite donc à un ajustement polynomial du comportement de l'atténuation lumineuse.

1.3.2 Méthode logarithmique

L'approche logarithmique dérive quant à elle d'un modèle d'atténuation exponentiel de la lumière le long du barreau scintillateur, proposé dès 1982 [Carter et al. 1982]. Cette méthode a été décrite auparavant (voir paragraphe 2.1 du chapitre II, partie B). Elle a l'avantage de prendre en compte les effets d'atténuation lumineuse (pour peu que le modèle exponentiel soit applicable), contrairement à la méthode linéaire. En pratique, les résultats obtenus sont peu différents. D'autres méthodes existent, bien qu'elles soient moins largement utilisées dans la littérature.

1.3.3 Méthode du contraste

Une méthode raffinée est la méthode proposée par Salvador en 2010, utilisant un modèle fin de l'atténuation lumineuse et du nombre de photoélectrons détectés à droite et à gauche [Salvador et al. 2010] :

$$N_d = \frac{1}{2} Y g E_\gamma \left(\Omega(L-z) e^{-\frac{L-z}{\lambda}} + (1 - \Omega(L-z) e^{-\frac{L-z}{\lambda_{eff}}} \right) \tag{III.12}$$

$$N_g = \frac{1}{2} Y g E_\gamma \left(\Omega(z) e^{-\frac{z}{\lambda}} + (1 - \Omega(z) e^{-\frac{-z}{\lambda_{eff}}} \right) \tag{III.13}$$

où la fonction Ω permet de prendre en compte les effets de l'angle solide ($\Omega = S/z^2$, avec S la section du cristal). Le paramètre λ est la longueur d'atténuation lumineuse intrinsèque du cristal et λ_{eff} est la longueur d'atténuation lumineuse effective du cristal (avec réflexion optiques incluses). Ainsi, dans ces équations, le premier terme représente la partie de la lumière directement détectée, sans réflexion optique (avec l'atténuation lumineuse intrinsèque du milieu) ; le second terme est la part de lumière détectée après réflexions optiques (avec l'atténuation effective du milieu). Empiriquement, la longueur d'atténuation effective est modélisée par l'inverse d'un polynôme du second degré :

$$\lambda_{eff} = \frac{1}{Az^2 + Bz + C} \tag{III.14}$$

avec A, B et C des paramètres à déterminer par calibration.

Ce modèle est ensuite injecté dans un paramètre C appelé le contraste, tel que :

$$C = \frac{N_g - N_d}{N_g + N_d} \tag{III.15}$$

Lors de la calibration, le contraste est mesuré pour différentes positions, et un ajustement est réalisé en utilisant les équations III.12 et III.13, ce qui donne une relation biunivoque entre le contraste et la position d'interaction du gamma. Ainsi, lors de la détection d'événements, la valeur du contraste donne directement une valeur de la position d'interaction du gamma. Cette méthode, prenant en compte beaucoup d'effets, est plus lourde en terme de calibration car elle demande plus de points pour faire un ajustement précis. Nous appellerons cette méthode la méthode du contraste.

1.3.4 Méthode du maximum likelihood

Une méthode utilisée dans de nombreux domaines est la méthode du Maximum Likelihood. En supposant une distribution poissonnienne de la charge collectée pour un jeu de données q_j, ayant une valeur moyenne $c_{i,j}E$, alors le log-likelihood peut s'écrire de la forme suivante [Lerche et al. 2011] :

$$\mathcal{L}_i = \sum_i q_j log(c_{i,j}E) - c_{i,j}E \tag{III.16}$$

où $c_{i,j}$ est la fraction de charge reçue par le SiPM j depuis la position d'interaction i, et E est l'énergie absorbée par le cristal. L'indice $i^{(n)}$ de la zone d'interaction la plus vraisemblable est celle qui maximise de log-likelihood :

$$i^{(n)} = argmax\, \mathcal{L}_i(i, E^{(n)}|q) \tag{III.17}$$

où (n) est l'itération. Ce qui permet de corriger également l'énergie en conséquence :

$$E^{(n)} = \frac{\sum_j q_j}{\sum j c_{i^{(n)},j}} \tag{III.18}$$

pour être réinjectée ensuite de manière itérative dans l'équation III.16. Cette méthode du Maximum Likelihood est relativement contraignante, car elle demande une calibration avec un pas fin pour connaître précisément les $c_{i,j}$. De plus, elle se base sur une hypothèse forte au départ, en supposant une distribution poissonnienne. Nous en discuterons les résultats par la suite.

1.3.5 Méthode hyperbolique

Nous avons également voulu tester une méthode originale, qui se base sur la différence des équations II.5 et II.6, alors que la méthode logarithmique se base sur le ratio. On arrive également à isoler la position d'interaction z selon la formule suivante :

$$z = \frac{1}{\alpha} argsinh\left(\frac{N_g - N_d}{gY E_\gamma e^{-\alpha L/2}}\right) \tag{III.19}$$

Cette méthode nécessite donc de mesurer deux paramètres par calibration : le facteur α comme pour la méthode logarithmique, et le dénominateur en argument de la fonction argsinh, qui est une multiplication de plusieurs facteurs constants. Cette méthode étant basée sur la soustraction des charges détectées, elle peut offrir une sensibilité aux fluctuations différente de la méthode logarithmique. Nous l'avons appelée la méthode hyperbolique.

1.3.6 Méthode du projet AX-PET

Enfin, une dernière méthode qu'on pourrait citer est celle proposée initialement avec le projet AX-PET [Beltrame et al. 2011]. Le dispositif instrumental présenté est très loin de la division de lumière usuelle, car il est proposé de lire la lumière tout le long du barreau scintillateur à l'aide de wavelength shifter (WLS). Alors la lumière n'est pas collectée aux deux extrémités mais tout le long du cristal. Sans donner plus de détails sur les différents articles, il est dit que la position d'interaction du gamma est retrouvée à l'aide des WLS [Beltrame et al. 2011 ; Bolle et al. 2012]. On peut raisonnablement penser qu'un système de barycentrage de la lumière collectée sur les différents WLS donne la position d'interaction du gamma. Cette méthode sophistiquée ne s'applique pas au projet MoniPET, et ne sera donc pas discutée plus en détail.

2 Résultats et performances expérimentales

Les performances expérimentales en terme de résolution spatiale ont été mesurées en faisant varier différents paramètres. Notamment l'influence du revêtement, l'influence du matériau scintillateur avec des mesures en LYSO ainsi qu'en GAGG, l'influence de la longueur du cristal ainsi que la section des cristaux en dernier lieu. Mais avant de présenter les résultats, nous allons introduire des notions essentielles à leur interprétation.

2.1 Introduction

L'étude des performances du barreau scintillateur sera discutée sur la base de trois caractéristiques de sa réponse à une interaction gamma : profil de lumière, réponse en énergie et réponse spatiale. Nous exposons ici brièvement la nature de ces trois caractéristiques.

Réponse en lumière

Comme le montre à titre illustratif la Figure III.27, la réponse lumineuse présente bien une atténuation exponentielle. À partir de la pente (en échelle logarithmique), il est

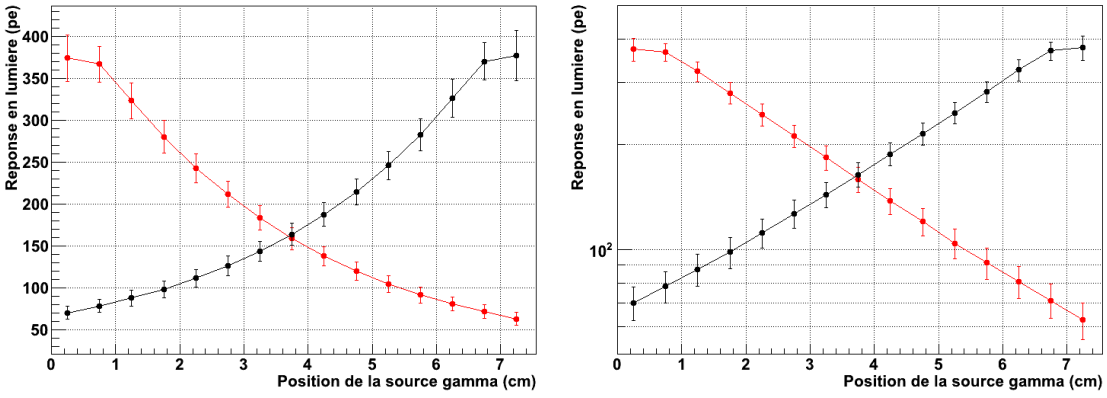


FIGURE III.27 – *Réponse lumineuse en photoélectrons en fonction de la position de la source gamma (en échelle linéaire à gauche, logarithmique à droite), pour un cristal de GAGG de 75×6.2×6.2 mm^3 enroulé dans 150 µm de ruban de teflon*

possible de mesurer le coefficient d'atténuation α, validant ainsi la pertinence du modèle logarithmique pour la localisation de la position d'interaction du gamma.

On peut toutefois observer que sur les points extrêmes, la courbe ne suit plus une loi de décroissance exponentielle. Ceci est très probablement imputable au teflon qui, au contact

de la graisse optique s'imprègne de cette dernière, et devient légèrement transparent et perd en conséquence ses propriétés optiques. Cet effet se retrouve à chaque fois que le revêtement est à base de ruban de teflon. Un autre effet difficile à remarquer sur cette courbe est le fait que certains photons optiques issus du cross-talk du SiPM d'une extrémité du cristal peuvent être détectés à l'autre extrémité. Cet effet a été évoqué lors d'une discussion privée avec Mathieu Heller et Christian Joram, mais n'a pas été caractérisé ni corrigé.

Réponse en énergie

La Figure III.28 présente un spectre en énergie typique, obtenu par somme des charges mesurées aux deux extrémités d'un cristal de LYSO de 75x6.2x6.2 mm^3 irradié par une source de ^{22}Na. La résolution en énergie est alors de 14.5 % à 511 keV, cette dernière

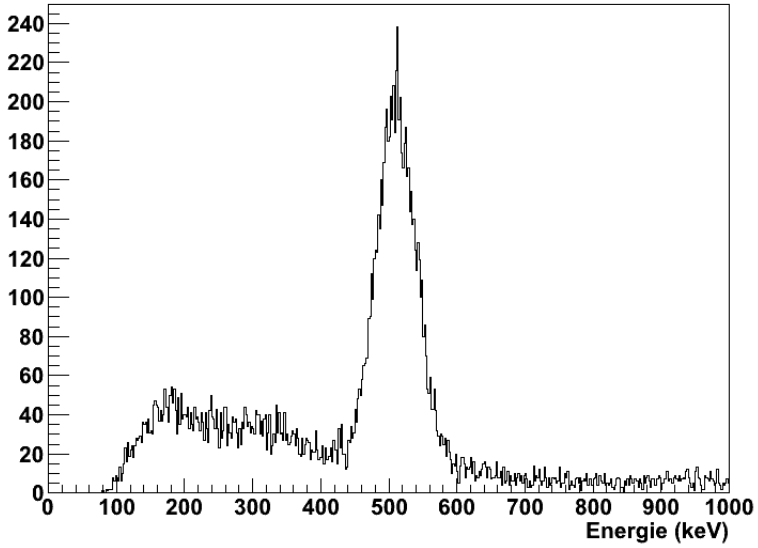


FIGURE III.28 – *Spectre en énergie obtenu avec un cristal de LYSO de 75×6.2×6.2 mm^3 enroulé dans 300 μm de ruban de teflon, irradié par une source de ^{22}Na au centre*

est mesurée par ajustement gaussien du pic photoélectrique. On peut noter que malgré le filtrage par coïncidence électronique avec le cristal de NaI, des événements de haute énergie sont encore détectés. Ces derniers peuvent être des cosmiques, ou encore des coïncidences fortuites avec la composante à 1.27 MeV du ^{22}Na.

En pratique, la charge totale mesurée étant dépendante de la position d'interaction, il est nécessaire d'effectuer une correction en énergie. À partir de la localisation mesurée pour la position d'interaction, il est possible d'effectuer une correction en énergie, après calibration du profil en lumière. De cette façon, l'énergie déposée dans le barreau scintillateur est connue pour chaque événement. La Figure III.29 montre l'intérêt de cette correction en énergie, en comparant le spectre de la charge mesurée brute (à gauche) au spectre en énergie après correction qui présente une résolution en énergie de 15.3 % à 511 keV (à droite).

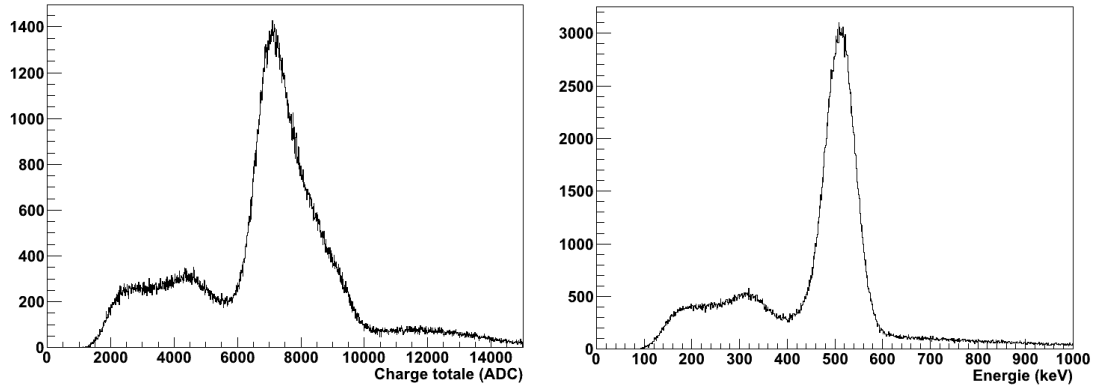


FIGURE III.29 – *À gauche : charge totale mesurée dans le cas d'interactions tout le long du cristal scintillateur ; à droite : même données après correction en énergie*

Réponse spatiale

La réponse spatiale comprend la linéarité de la réponse et la résolution spatiale. Ces deux indicateurs sont mesurés à partir d'un jeu de données pour une position de la source gamma donnée. Ainsi, une distribution de localisations est obtenue, sur laquelle un ajustement gaussien permet de mesurer à la fois la linéarité de la réponse (la valeur moyenne de la gaussienne) et la résolution spatiale (la FWHM de la gaussienne), comme le montre la Figure III.30. On peut noter que malgré le collimateur et la coïncidence électronique,

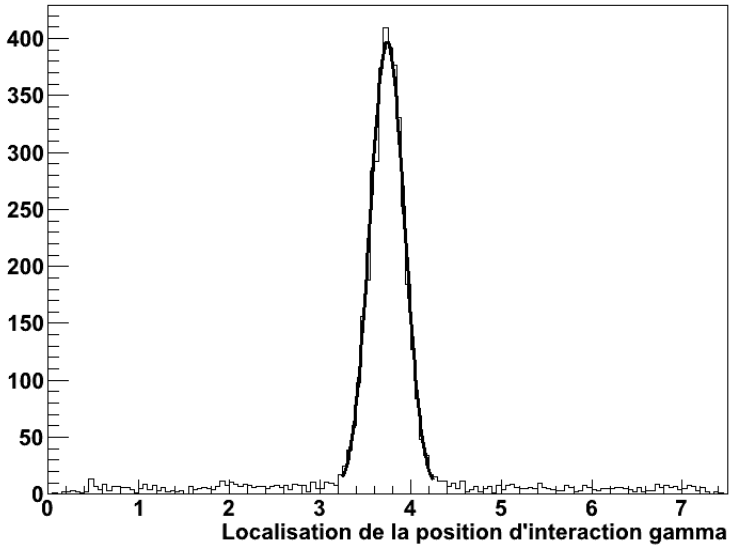


FIGURE III.30 – *Distribution de localisation d'événements après application de la méthode logarithmique, pour une source au centre du cristal (en x=3.75 cm) de LYSO de 75×6.2×6.2 mm^3*

un bruit de fond est présent sur toute la longueur du cristal. Il s'agit probablement des cosmiques ou bien des coïncidences fortuites sur la radioactivité interne du LYSO. Ce bruit de fond n'est pas pris en compte lors de l'ajustement gaussien et est susceptible a priori de dégrader légèrement les performances mesurées en terme de résolution spatiale.

Les différents éléments nécessaires à la compréhension des résultats ont été exposés, nous allons maintenant passer à l'exposé de ces derniers.

2.2 Influence du revêtement

Dans un premier temps, nous allons nous focaliser sur l'influence du revêtement. Les éléments théoriques à propos des propriétés optiques de ces matériaux ont été exposés au paragraphe 2.2.1.c de la partie A. Nous avons voulu tester les revêtements spéculaires et diffusants, et dans tous les cas confronter les simulations aux résultats expérimentaux.

2.2.1 Revêtement spéculaire

En suivant le protocole de simulations décrit précédemment, la linéarité de la réponse spatiale ainsi que la résolution spatiale ont été mesurées à partir du nombre de photo-électrons détectés à chaque extrémité. Avant tout, une calibration a été effectuée à l'aide d'un jeu complet de données et ainsi, à l'aide de la formule II.7, le coefficient α a été mesuré. Ensuite, pour chaque point la position d'interaction a été calculée, et la résolution spatiale a été mesurée comme la largeur totale à mi-hauteur (FWHM) de la gaussienne de la distribution des positions calculées. On obtient une linéarité de la réponse spatiale quasiment parfaite, pour toutes les configurations.

a Résultats Par simulations, plusieurs paramètres ont été étudiés, notamment le coefficient de réflexion du revêtement, la valeur de la haute tension appliquée au SiPM, ou encore l'énergie déposée dans le scintillateur.

Influence du coefficient α

La résolution spatiale en fonction de la position d'interaction du gamma a été tracée sur la Figure III.31, pour des coefficients de réflexion R allant de 0.75 à 0.90 par pas de 0.05, et un PDE du SiPM de 25 %. La résolution spatiale se situe alors entre 4.5 et

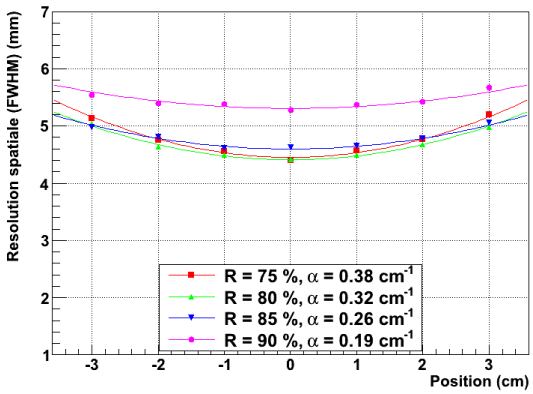


FIGURE III.31 – *Résolution spatiale dans un cristal de LYSO de 75 mm, en fonction de la position d'interaction du photon gamma, pour différentes valeurs du coefficent de réflexion du revêtement spéculaire*

5.8 mm selon le revêtement à 511 keV. On observe qu'un revêtement spéculaire avec un coefficient de réflexion de 90 % s'éloigne de l'optimum, car il offre une trop bonne réflexion et donc une mauvaise discrimination des photons détectés aux extrémités. À l'inverse, un revêtement avec un coefficient de réflexion de 75 % commence à être trop peu réflectif, et l'atténuation lumineuse est trop grande, entraînant une dégradation de la résolution aux extrémités. L'optimum semble se situer entre un coefficient de réflexion de 80 % et 85 %, ce qui correspond aux coefficients d'atténuation lumineuse de 0.32 et 0.26 cm^{-1}. Ainsi le produit Lα se situe entre 1.9 et 2.4, soit autour de la valeur 2.22, définie comme optimale en terme d'uniformité de la résolution spatiale. Nous avons choisi de travailler avec un

coefficient de 85 % pour la suite, car il semble plus uniforme sur la longueur du cristal.

Influence de la haute tension du SiPM

Pour ce revêtement optimum, nous avons décidé de tester différentes valeurs de tension d'alimentation du SiPM, à l'aide des paramètres du tableau III.3. Les quatres

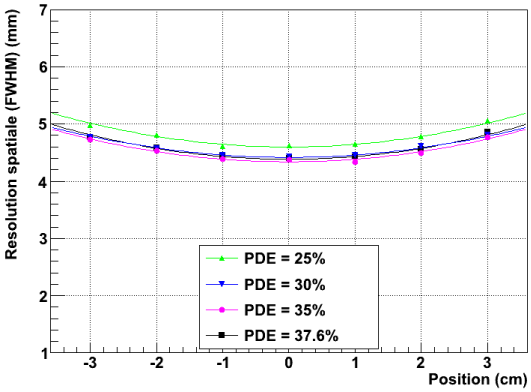


FIGURE III.32 – *Résolution spatiale dans un cristal de LYSO de 75 mm et R=0.85, en fonction de la position d'interaction du photon gamma, pour différentes valeurs du PDE du SiPM*

valeurs présentées dans le tableau ont été testées, donnant les résultats présentés sur la Figure III.32. La différence est ici ténue, et les effets sont difficilement perceptibles. Mais le meilleur choix semble être la tension d'alimentation offrant un PDE de 35 %. En deça, le PDE est plus faible et donc la détection de photons est moins performante. Au-delà en revanche, les effets de cross-talk et de bruit deviennent dominants, et ajoutent des fluctuations, diminuant ainsi la précision sur la résolution spatiale. Ces résultats rejoignent en pratique l'optimisation de la haute tension pour la résolution en énergie présentée sur la Figure III.25.

Influence de l'énergie déposée dans le cristal scintillateur

Ces résultats sont valables à 511 keV, soit dans le cas optimal en terme d'énergie. Il est intéressant de savoir comment se comporte la résolution spatiale à plus basse énergie absorbée par le scintillateur. Avec ces paramètres optimisés (R=0.85, PDE=35 %), des simulations ont été effectuées avec un nombre de photons de scintillation générés correspondant à des énergies de 200, 300 et 400 keV. La résolution spatiale dépendant de l'énergie absorbée par le scintillateur (d'après la formule V.1), la résolution spatiale devrait se dégrader à plus basse énergie. C'est effectivement ce qui est observé, comme le montre la Figure III.33. La résolution spatiale se dégrade peu à peu, pour atteindre 7 à 8 mm à 200 keV. Ceci n'est pas forcément un problème, dans la mesure où une coupure en énergie peut être effectuée, afin d'éliminer les événements de trop basse énergie, et par la même occasion les événements de mauvaise résolution spatiale. Ceci au prix d'une perte en sensibilité : ce point sera discuté dans le chapitre IV.

Ainsi, d'après les simulations, un revêtement spéculaire avec un coefficient de réflexion de 85 % devrait permettre d'atteindre l'objectif d'une résolution spatiale de 5 mm à 511 keV. Nous avons alors voulu reproduire et valider ces résultats expérimentalement.

b Limites expérimentales Après la série de simulations, l'objectif était donc de reproduire un revêtement purement spéculaire avec un coefficient de réflexion de 85 %. Malheureusement, nous avons été confrontés à l'impossibilité de maîtriser avec précision l'indice de réflexion d'un revêtement spéculaire. Ainsi, aucune entreprise contactée n'a su

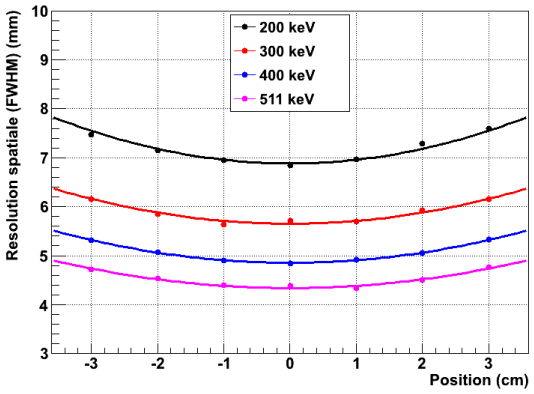


FIGURE III.33 – *Résolution spatiale dans un cristal de LYSO de 75 mm et R=0.85, en fonction de la position d'interaction du photon gamma, pour différentes énergies absorbées par le cristal*

nous garantir un tel revêtement. Dans l'impossibilité d'obtenir un revêtement purement spéculaire avec coefficient de réflexion de 85 %, nos travaux se sont réorientés vers les revêtements diffusants.

Le seul revêtement spéculaire étudié est alors l'ESR (Enhanced Specular Reflector), et sera discuté avec les revêtements diffusants dans le paragraphe suivant, à titre illustratif.

2.2.2 Revêtement diffusant

L'étude des revêtements diffusants s'est faite sur des bases diamétralement opposées. Les simulations ont montré des limites quant à la cohérence des résultats. Le banc expérimental a permis en revanche d'explorer de façon robuste un large spectre de configurations.

a Simulations et limites rencontrées Expérimentalement, un revêtement très simple à mettre en œuvre est le teflon (ou polytétrafluoroéthylène), car il se présente sous forme de ruban qu'on enroule autour du cristal, et est très peu coûteux. Nous avons donc logiquement orienté notre choix vers ce matériau, et cherché à modéliser ce dernier. Dans un premier temps sous Detect2000, à l'aide des résultats obtenus par Ur-Rehman, qui montre une confrontation simulation/expérience relativement bonne [ur Rehman et al. 2014], ainsi que du modèle proposé par Thompson [Thompson et al. 2002]. Ces simulations ont été réalisées avec les paramètres schématisés sur la Figure III.26, avec modification de la modélisation des surfaces. Mais ces deux modèles ont alors donné des résultats totalement différents. Le modèle de Thompson mène à une résolution spatiale de l'ordre de 3 mm, quasiment uniforme tout le long du cristal scintillateur. En revanche, le modèle de Ur-Rehman mène à une résolution spatiale non uniforme, variant de 2.5 mm au centre à presque 7 mm aux bords du cristal.

Nous avons cherché à reproduire ces résultats avec la plateforme logicielle de simulation GATE [Jan et al. 2004 , 2011], basé sur Geant4 [Agostinelli et al 2003 ; Allison et al 2006]. Aucune concordance avec les résultats sous Detect2000 n'a été observée : une résolution spatiale uniforme de l'ordre de 7.5 mm a été mesurée. Ceci n'est pas satisfaisant et atteste également des limites de GATE pour la modélisation des revêtements diffusants. Des travaux récents ont ouvert des pistes pour améliorer le réalisme des modélisations. Il a été proposé de modéliser un revêtement diffusant sur une surface non polie et de réaliser un scan précis de l'état de surface. Cette méthode, proposée par Roncali et Cherry [Roncali et Cherry 2013], consiste à utiliser un microscope à force atomique afin de caractériser l'état de surface du cristal sur une petite zone. Cette carte topologique est alors injectée dans la modélisation pour les simulations, ce qui donne une bonne concordance entre résultats expérimentaux et simulations. Cette nouvelle approche n'a pas été implémentée

dans nos simulations, par faute de temps et de moyens.

b Résultats expérimentaux Nous allons maintenant tester toute une série de revêtements, comme explicité dans le tableau III.2, pour des cristaux de 75 mm de long, et de section 6.2x6.2 mm^2. Nous allons nous intéresser aux réponses en lumière, en énergie et spatiale, pour chacun de ces revêtements.

Réponse en lumière

Dans un premier temps, les différentes valeurs de coefficient d'atténuation lumineuse α sont résumées dans le tableau III.4, ainsi que les longueurs d'atténuation associées ($\alpha = 1/\lambda$), et la valeur du produit Lα (où L = 75 mm est la longueur du cristal). On

Revêtement	Épaisseur (μm)	α (cm^{-1})	λ (cm)	Lα
Teflon	75	0.325	3.074	2.44
	150	0.289	3.46	2.17
	225	0.251	3.99	1.88
	300	0.239	4.18	1.79
ESR	65	0.109	9.18	0.817
PVC blanc	75	0.343	2.91	2.57
	150	0.303	3.30	2.27
	225	0.288	3.47	2.16
$BaSO_4$ + Aluminium	180 + 20	0.0728	13.7	0.546
Kapton	0.65	0.214	4.68	1.60

TABLE III.4 – *Caractéristiques de la réponse lumineuse pour les différents revêtements étudiés sur cristaux de LYSO de 75× 6.2× 6.2 mm^3*

observe ainsi que l'augmentation de l'épaisseur de teflon diminue l'atténuation lumineuse, et donc augmente le coefficient de réflexion. Néanmoins, entre 225 et 300 μm d'épaisseur, une valeur maximale semble émerger, car la diminution de l'atténuation est moins flagrante. Le produit Lα est relativement proche des valeurs théoriques optimales (voir chap 2.12.1.1) pour 75 et 150 μm, mais s'en éloigne lorsque l'épaisseur augmente. On s'attend donc à une résolution spatiale optimale pour des épaisseurs de 75 et 150 μm plutôt que 225 et 300 μm. Le revêtement en PVC blanc offre des performances proches du teflon. En particulier, trois épaisseurs de ce revêtement (équivalent 225 μm) offrent quasiment les mêmes caractéristiques que 150 μm de teflon. Le revêtement composé de $BaSO_4$ est le meilleur réfléchissant testé, avec une longueur d'atténuation proche de 14 cm, bien au-delà de l'optimum en terme de résolution spatiale a priori, avec un Lα très faible. Enfin pour le revêtement ESR, l'atténuation lumineuse est bien moins élevée, on atteint même une longueur d'atténuation proche de 10 cm, 2.5 fois plus élevée qu'avec le teflon. On s'attend à une résolution en énergie relativement bonne, mais le produit Lα en revanche est bien loin des valeurs optimales en terme de résolution spatiale.

Réponse en énergie

La résolution en énergie, quant à elle, varie entre 12 % et 20 % selon les revêtements, comme présenté sur le Figure III.34. Le revêtement ESR présente une très bonne résolution en énergie, en moyenne de 12.2±0.2 % à 511 keV. Le teflon, entre une et quatre couches, présente une résolution en énergie allant de 17 % à 13 %. On peut noter que pour deux couches de teflon (soit 150 μm), la résolution en énergie est de 14.5±0.8 %. En ce qui concerne le PVC blanc, la résolution en énergie moyenne est de 16.9±0.8 %

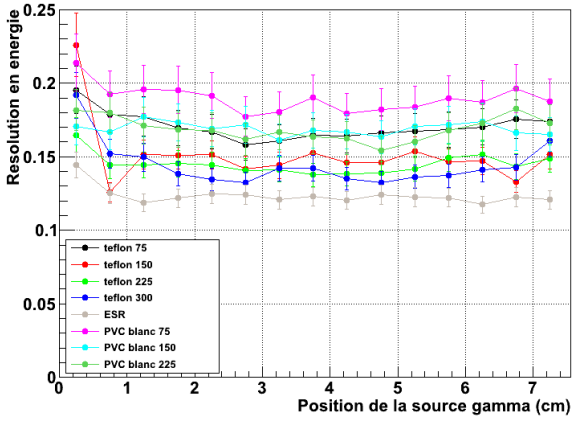


FIGURE III.34 – *Résolution en énergie en fonction de la position de la source gamma, pour des cristaux de LYSO 75 mm avec différents revêtements*

pour trois couches. Pour ne pas surcharger le graphique, les revêtements avec $BaSO_4$ et kapton n'ont pas été montré. Le $BaSO_4$ présente une résolution en énergie moyenne de 11.7±0.3 % à 511 keV. Le kapton présente quant à lui une résolution en énergie très élevée, supérieure à 23 % à 511 keV.

Réponse spatiale

Deux grandeurs caractérisent l'aptitude à bien localiser la position d'interaction du gamma dans le barreau scintillateur : la linéarité de la réponse spatiale et la résolution spatiale.

La première étape est de montrer la linéarité de la réponse spatiale, c'est-à-dire la correspondance entre la localisation de la position d'interaction mesurée et la réelle, et ce sur toute la longueur du cristal. Sur la Figure III.35 est présentée la linéarité de la réponse

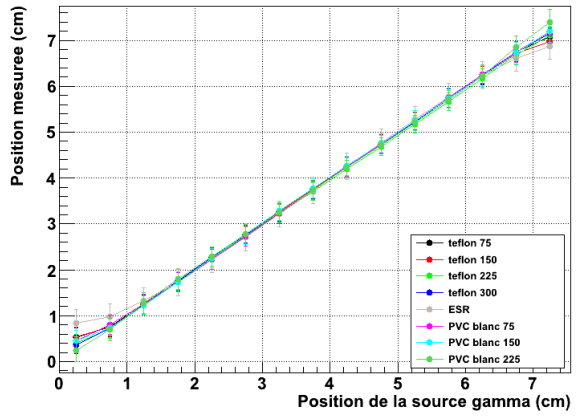


FIGURE III.35 – *Linéarité de la réponse spatiale en fonction de la position de la source gamma entre 460 et 560 keV, pour des cristaux de LYSO 75 mm de long avec différents revêtements*

spatiale, pour huit revêtements différents. On relève une bonne linéarité sur quasiment toute la longueur du cristal, pour tous les revêtements à l'exception des points extrêmes qui montrent de légères distorsions, à cause des effets de bords. L'ESR présente plus de distorsions, mais également une résolution spatiale moins bonne comme nous allons le voir par la suite. Néanmoins, si l'on exclut ces points extrêmes et l'ESR, la distorsion est toujours inférieure au millimètre, alors que la résolution spatiale attendue n'est que de l'ordre de 5 mm.

En terme de résolution spatiale, les résultats présentés sur la Figure III.36 vont de 4.5 à 7 mm selon les revêtements. Comme prédit par la valeur Lα, le revêtement ESR présente

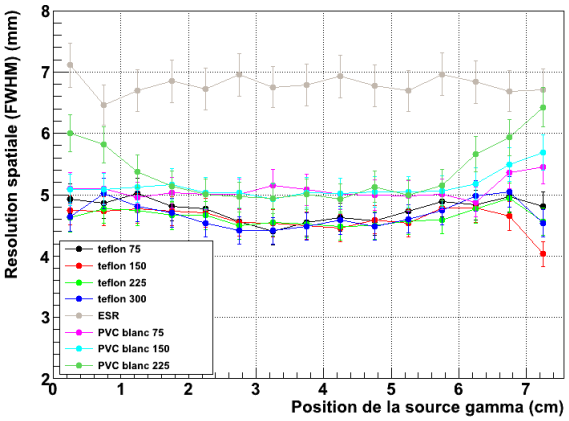


FIGURE III.36 – *Résolution spatiale en fonction de la position de la source gamma entre 460 et 560 keV, pour des cristaux de LYSO 75 mm de long avec différents revêtements*

une mauvaise résolution spatiale, supérieure à 6.5 mm. Le teflon, en revanche, offre une très bonne résolution spatiale, entre 4.5 et 5 mm selon la position le long du cristal, et ce pour toutes les épaisseurs testées. Le revêtement en PVC, quant à lui, montre une résolution spatiale légèrement dégradée, entre 5 et 6 mm. Il est à noter que ces résultats sont non déconvolués de la dispersion spatiale du faisceau gamma sur le cristal. En effet, compte tenu du collimateur de 2 mm de diamètre, de sa longueur de 30 mm, et de la distance au cristal d'environ 15 mm, on peut estimer une dispersion d'environ 3 mm sur le cristal du faisceau gamma. Ainsi, avec deux couches de revêtement en PVC blanc, la résolution spatiale intrinsèque varie entre 4.0 et 4.5 mm après déconvolution quadratique. Avec deux couches de teflon, ces valeurs sont encore meilleures, et varient entre 3.4 et 3.8 mm. Rappelons également que pour tous ces résultats, une sélection en énergie dans la fenêtre 460-560 keV a été réalisée.

2.3 Influence du matériau scintillateur

Pour des barreaux scintillateurs à base de GAGG et de LYSO, de mêmes dimensions (75x6.2x6.2 mm^3), enveloppés dans deux couches de teflon (soit 150 μm), nous avons comparé les réponses spatiales et en énergie.

Profil de lumière

En ce qui concerne la réponse en lumière, pour le cristal de GAGG, on obtient $\alpha \simeq 0.27\,cm^{-1}$, et pour le cristal de LYSO on obtient $\alpha \simeq 0.29\,cm^{-1}$. Les revêtements appliqués sur le LYSO et le GAGG étant les mêmes, l'atténuation lumineuse différente provient soit de l'atténuation intrinsèque des cristaux, soit de l'état de surface (bien que la rugosité soit a priori la même). L'atténuation lumineuse intrinsèque du GAGG n'étant pas accessible dans la littérature à ce jour, il est donc difficile de conclure sur ce point.

Réponse en énergie

En terme de réponse en énergie, le GAGG offre des meilleures performances, en raison de son rendement lumineux plus élevé. La résolution en énergie moyennée sur la longueur du cristal est de 13.3±0.6 % à 511 keV avec le GAGG, contre 14.5±0.8 % à 511 keV avec le LYSO, si l'on exclut les points extrêmes (x=0.25 et x=7.25). Comme le montre la

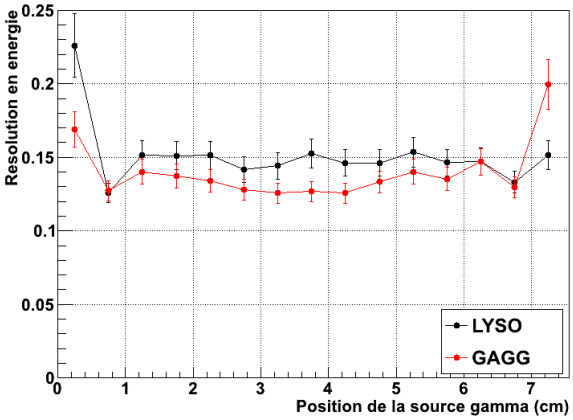


FIGURE III.37 – *Résolution en énergie en fonction de la position de la source gamma, pour un cristal de LYSO et un cristal de GAGG de 75×6.2×6.2 mm^3 enroulés dans 150 µm de teflon*

Figure III.37, il existe des variations dans la résolution en énergie en fonction de la position le long du cristal. Pour le GAGG, la résolution en énergie varie entre 12.5 et 14 %, lorsque cela varie entre 14 et 15.5 % pour le LYSO, toujours à 511 keV. Encore une fois, les points extrêmes montrent une résolution en énergie relativement dégradée, liée probablement aux pertes de lumières par imprégnation de la graisse optique dans le teflon.

Réponse spatiale

En ce qui concerne la réponse spatiale, les performances sont comparables pour les deux cristaux. Tout d'abord, pour les deux cristaux la réponse spatiale présente une non linéarité inférieure à 1 mm sur toute la longueur des cristaux, à l'exception des points extrêmes (x=0.25 et x=7.25), qui présentent un biais de l'ordre de 2 mm. La résolution spatiale (FWHM), quant à elle, est inférieure à 5 mm pour les deux matériaux, pour des événements sélectionnés dans la fenêtre 460-560 keV. Pour le LYSO, la résolution spatiale

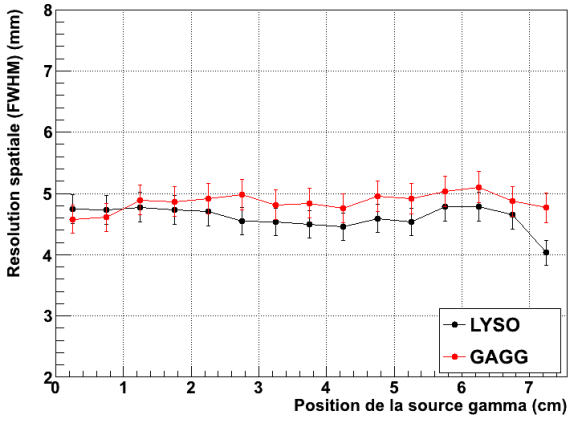


FIGURE III.38 – *Résolution spatiale en fonction de la position de la source gamma entre 460 et 560 keV, pour un cristal de LYSO et un cristal de GAGG de 75×6.2×6.2 mm^3 enroulés dans 150 µm de teflon*

est quasiment uniforme, et varie entre 4.5 et 4.8 mm, comme le montre la Figure III.38. En moyenne, elle vaut 4.6±0.2 mm sur toute la longueur. Pour le GAGG, la résolution spatiale varie entre 4.8 et 5.0 mm, avec une moyenne de 4.9±0.1 mm sur toute la longueur.

Après déconvolution quadratique de la dispersion spatiale du faisceau gamma, on obtient une résolution spatiale entre 3.4 et 3.8 mm pour le LYSO, et entre 3.8 et 4.0 mm

pour le GAGG. Voyons maintenant comment la réponse évolue avec la longueur du cristal, pour des cristaux de LYSO. En effet, le GAGG, bien que prometteur, est encore onéreux, et il est plus difficile à produire dans de longues dimensions.

2.4 Influence de la longueur du cristal

Nous nous sommes également intéressés à l'influence de la longueur du cristal sur la réponse (en énergie et spatiale) pour des cristaux de LYSO de section 6.2x6.2 mm^2. Le revêtement est le même que précedemment : deux couches de 75 μm de ruban teflon.

Réponse en énergie

La réponse en énergie est évidemment dépendante de la longueur des cristaux, comme le montre la Figure III.39 : plus le cristal est long, plus il y a d'atténuation, et plus la résolution en énergie se dégrade. Avec un cristal de 50 mm, la résolution en énergie moyenne

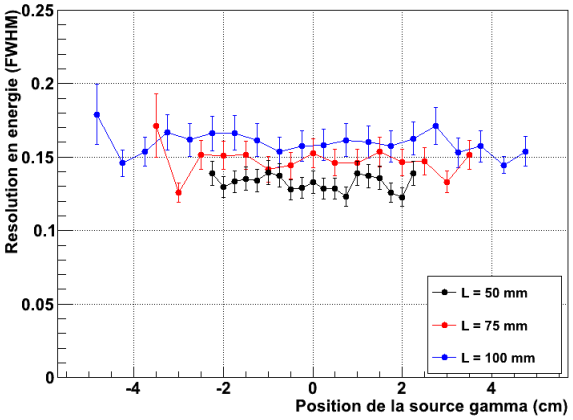


FIGURE III.39 – *Résolution en énergie en fonction de la position de la source gamma, pour des cristaux de LYSO 50, 75 et 100 mm de long enroulés dans 150 μm de teflon*

est de 13.2±0.5 % à 511 keV. En revanche, pour un cristal de 100 mm, la résolution en énergie est beaucoup moins bonne, en moyenne de 15.7±1.1 % à 511 keV. On retrouve encore une dégration de la résolution en énergie aux extremités, probablement pour les mêmes raisons que précédemment.

Réponse spatiale

La réponse spatiale suit la même logique. Pour un cristal plus long, la résolution spatiale se dégrade, comme le montre la Figure III.40. Ainsi, on avait déjà observé une résolution spatiale moyenne de 4.6±0.2 mm pour un cristal de 75 mm de long. Dans le cas d'un cristal de 100 mm, la résolution spatiale moyenne est de 5.7±0.2 mm, contre 4.0±0.2 mm de résolution pour un cristal de 50 mm, pour une fenêtre en énergie de 460-560 keV. Encore une fois, ces données sont non déconvoluées de la dispersion du faisceau gamma.

Comme pressenti analytiquement (cf paragraphe 2.1.2 du chapitre II), le cristal de LYSO de 75 mm semble offrir les performances requises en terme de réponse spatiale, avec une résolution spatiale inférieure à 5 mm. Bien que les cristaux de 50 mm offrent des meilleures performances en terme de résolution spatiale et de résolution en énergie, cela ne correspond pas à la philosophie de l'imageur MoniPET. En effet, l'un des objectifs est de diminuer le nombre de voies de lecture (et le coût en général) par division de lumière, et donc de maximiser la longueur des cristaux tout en restant compétitif en terme de

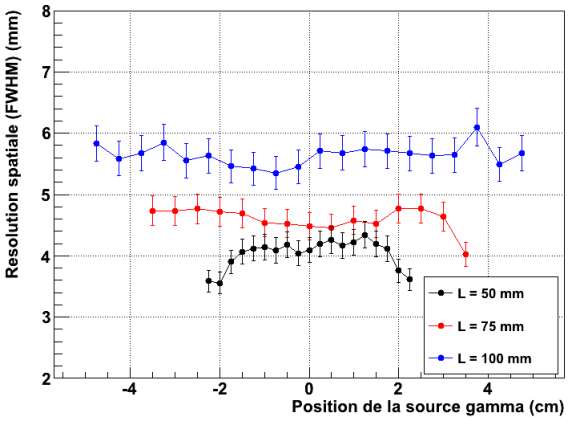


FIGURE III.40 – *Résolution spatiale en fonction de la position de la source gamma entre 460 et 560 keV, pour des cristaux de LYSO 50, 75 et 100 mm de long enroulés dans 150 µm de teflon*

performances. Les cristaux de 100 mm à l'inverse offrent des performances à la limite du cahier des charges, mais sont prohibitifs en terme de prix (le coût volumique augmente sensiblement entre les cristaux de 75 et 100 mm de long). Ce sont donc les cristaux de 75 mm qui offrent le meilleur compromis en terme de coût, tout en présentant une réponse spatiale et en énergie vérifiant le cahier des charges.

2.5 Influence de l'énergie collectée dans le barreau scintillateur : coupure en énergie

L'énergie collectée dans le barreau suite à l'interaction du gamma se distribue selon le spectre présenté en Figure III.28. Jusqu'à présent, nous n'avons étudié les performances que pour des énergies mesurées entre 460 et 560 keV, soit dans le pic photoélectrique. Il peut être intéressant d'observer l'effet de la coupure en énergie sur la résolution spatiale, au cas où une sélection en énergie plus large devrait être effectuée par la suite (pour améliorer la sensibilité par exemple). En principe, une coupure en énergie plus sélective implique une meilleure résolution spatiale. Car à plus haute énergie, il y a plus de photons générés, donc plus de porteurs d'information, ce qui améliore la résolution spatiale. Nous allons maintenant étendre l'étude à des événements ayant déposé de l'énergie dans une gamme plus large, par fenêtrages successifs. Nous avons donc mesuré la résolution spatiale sur un cristal de LYSO de 75x6.2x6.2 mm^3 avec 150 μm de teflon en guise de revêtement, pour les fenêtres en énergie suivantes :

- 300 - 600 keV
- 350 - 600 keV
- 400 - 600 keV
- 460 - 560 keV

Ces résultats sont présentés sur la Figure III.41, où l'on observe l'impact de la fenêtre en énergie sur la résolution spatiale. Au centre du cristal, la largeur de la fenêtre n'a que très peu d'effet, et la résolution spatiale reste quasiment inchangée. À l'inverse, aux extrémités du cristal, la résolution spatiale varie sensiblement, en particulier entre la fenêtre 460-560 keV et les autres. Mais ces différences sont à considérer avec précaution. La résolution en énergie étant fortement dégradée aux extrémités du cristal, il est probable que la sélection en énergie soit trop sévère avec la fenêtre 460-560 keV, et donc spatialement trop restrictive. Il est tout de même intéressant de noter que même avec une fenêtre large (300-600 keV), la résolution spatiale reste en deça de 5.8 mm aux extrémités, tout en conservant au centre une très bonne résolution spatiale de 4.6 mm.

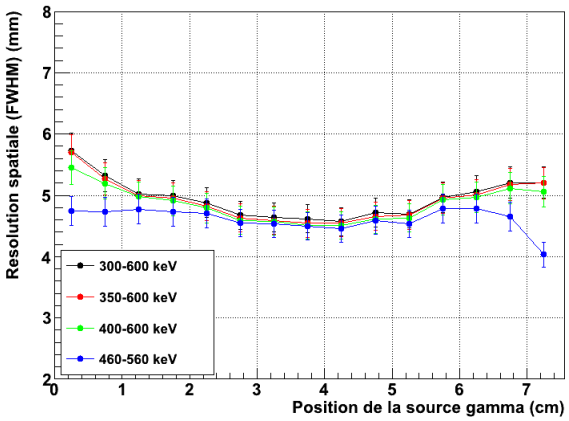


FIGURE III.41 – *Résolution spatiale en fonction de la position de la source gamma pour des cristaux de LYSO 75 mm de long avec 150 μm de teflon pour différentes fenêtres en énergie*

2.6 Influence de la section des cristaux

Enfin, pour la configuration en module de MoniPET, nous avons considéré la possibilité d'utiliser deux types de cristaux : des cristaux de 75x6.2x6.2 mm^3 ainsi que des cristaux de 75x3x6.2 mm^3, avec une section quasiment deux fois plus petite. Il est nécessaire d'estimer les conséquences de cette réduction de section sur les performances, tant du point de vue énergétique que spatial. Pour ces cristaux de LYSO, de dimensions 75x3x6.2 mm^3, uniquement les revêtements à base de teflon ont été testés : 75, 150, 225 et 300 μm d'épaisseur, correspondant à des épaisseurs de 1 à 4 couches de teflon.

Réponse en lumière

L'atténuation lumineuse, comme le montre le tableau III.5, est plus élevée pour ces cristaux à petite section que pour les cristaux à grande section. En effet, avec une section plus petite, le nombre de réflexions est en conséquence plus élevé, ce qui accroît logiquement l'atténuation lumineuse. On peut également noter qu'en terme d'atténuation

Section (mm^2)	Épaisseur teflon (μm)	α (cm^{-1})	λ (cm)	Lα
3×6.2	75	0.462	2.16	3.46
	150	0.401	2.49	3.01
	225	0.363	2.75	2.73
	300	0.327	3.06	2.45
6.2×6.2	75	0.325	3.074	2.44
	150	0.289	3.46	2.17
	225	0.251	3.99	1.88
	300	0.239	4.18	1.79

TABLE III.5 – *Caractéristiques de la réponse lumineuse pour les différents revêtements étudiés sur cristaux de LYSO de 75×3×6.2 mm^3*

lumineuse, 4 couches de teflon sur cette petite section est équivalent à 1 couche de teflon sur section de 6.2x6.2 mm^2. En conséquence, on peut s'attendre à une dégradation des performances en terme de résolution en énergie.

Réponse en énergie

La Figure III.42 présente la résolution en énergie pour ces quatre épaisseurs de teflon,

ainsi qu'à titre comparatif les valeurs pour un cristal de section 6.2x6.2 mm^2 avec 150 μm de teflon. On observe que la résolution en énergie est moins bonne qu'avec des cristaux

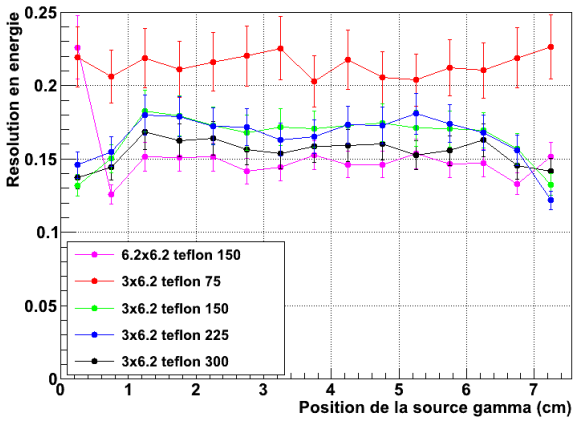


FIGURE III.42 – *Résolution en énergie en fonction de la position de la source gamma, pour des cristaux de LYSO 75 mm avec différents revêtements*

de plus grande section. Au mieux, avec 4 couches de teflon, la résolution en énergie moyenne est de 15.7±0.7 % à 511 keV. Dans le cas d'une unique couche de 75 μm de teflon, la résolution en énergie est au-delà de 20 %. La plus petite section a donc pour effet de dégrader la résolution en énergie, en accord avec notre modèle de réponse en lumière.

Réponse spatiale

En ce qui concerne la résolution spatiale, les performances sont par contre meilleures avec la petite section, comme le montre la Figure III.43. Encore une fois, à titre comparatif,

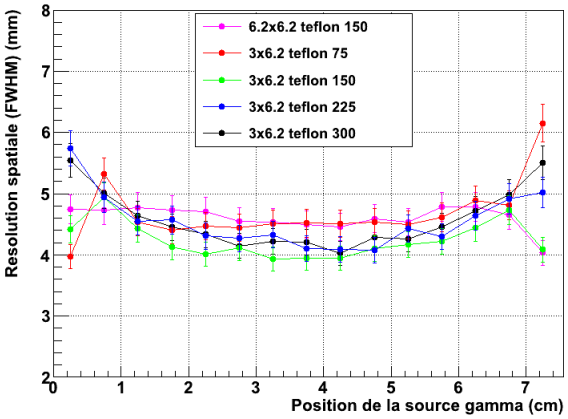


FIGURE III.43 – *Résolution spatiale en fonction de la position de la source gamma pour des cristaux de LYSO 75 mm de long avec 150 μm de teflon pour différentes fenêtres en énergie*

les performances obtenues avec 150 μm de teflon sur un cristal de section 6.2x6.2 mm^2 sont rappelées sur le graphique. Entre les différentes épaisseurs de teflon, la différence est ténue, mais la configuration avec 2 couches de teflon semble être optimale. Cette dernière présente une résolution spatiale de 4 mm au centre, jusqu'à 4.8 mm aux extrémités du cristal, et de 4.2±0.3 mm en moyenne, pour une fenêtre de 460-560 keV. Bien que meilleure au centre, la résolution spatiale est plus dépendante de la position d'interaction sur la longueur du cristal que celle observée avec des cristaux de section 6.2x6.2 mm^2.

Il est à noter que ces résultats sont non déconvolués de la dispersion du faisceau gamma. À titre indicatif, la résolution spatiale intrinsèque après déconvolution atteint 2.6 mm au

centre et 3.7 mm aux extrémités du cristal. Néanmoins, il est difficile d'effectuer une déconvolution entre deux objets de dimensions proches, la résolution spatiale intrinsèque est donc ici à considérer avec précaution.

2.7 Influence de l'algorithme de localisation

Après avoir cherché à optimiser instrumentalement les performances en terme de résolution spatiale par division de lumière, nous nous sommes intéressés à des moyens plus avals, sur le traitement des données. Nous allons donc étudier les différentes méthodes de localisation définies dans le paragraphe 1.3, puis nous allons discuter leurs propriétés. Les quatre méthodes étudiées sont la méthode logarithmique, hyperbolique, du maximum likelihood et du contraste.

Cette étude a été effectuée sur la configuration d'un cristal de LYSO de 75x6.2x6.2 mm^3, enveloppé dans deux couches de teflon, soit 150 μm. La sélection en énergie est entre 460 et 560 keV. La résolution spatiale en fonction de la position de la

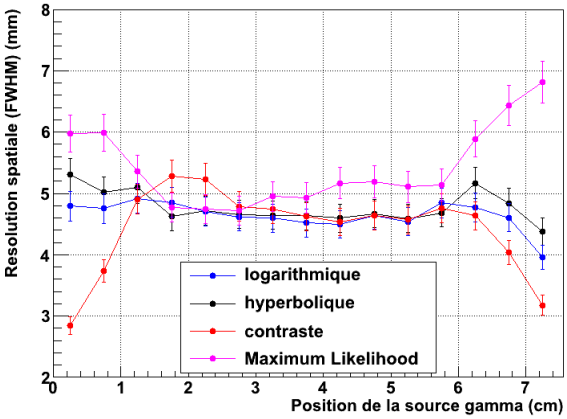


FIGURE III.44 – *Résolution spatiale en fonction de la position de la source gamma pour des cristaux de LYSO 75 mm de long avec 150 μm de teflon pour différentes fenêtres en énergie*

source gamma pour ces quatre méthodes est représentée sur la Figure III.44.

De façon surprenante et en dépit d'études poussées, ces résultats ne montrent pas de méthode significativement plus efficace que la méthode logarithmique. La méthode hyperbolique offre une résolution spatiale identique à la méthode logarithmique au centre du barreau, mais a tendance à diverger légèrement sur les extrémités. Pour la méthode du contraste, les résultats sont plus difficiles à interpréter. Cette dernière présente une résolution spatiale équivalente au centre du barreau également, et semble s'améliorer nettement aux extrémités. Mais cette amélioration n'est pas physique, mais est liée à la méthode en elle-même, qui interdit d'obtenir une localisation en z inférieure à 0 ou supérieure à 7.5 cm. En conséquence, les distributions gaussiennes sont légèrement tronquées, et ont donc une largeur à mi-hauteur plus faible. La méthode du Maximum Likelihood présente quant à elle des résultats plutôt moins bons que les autres méthodes. Il est probable que l'hypothèse de départ (une distribution poissonnienne) ne soit pas totalement respectée. Une étude plus fine avec d'autres modèles de distribution pourrait potentiellement améliorer ces résultats.

En conclusion, aucune méthode ne semble significativement meilleure que la méthode logarithmique.

3 Considérations statistiques sur la division de lumière

Une autre façon d'aborder la question de l'algorithme de localisation est de s'intéresser directement à l'erreur statistique que l'on commet par division de lumière, tant sur la

localisation de l'interaction que sur la mesure de l'énergie, à l'aide de calculs perturbatifs. L'objectif final étant de développer un modèle, et de l'utiliser pour potentiellement améliorer la résolution spatiale et la résolution en énergie. Cette étude a été menée en collaboration avec Christophe Deroulers, de l'équipe Modélisation des Systèmes Biologiques du laboratoire IMNC.

Pour simplifier le problème, on définit un barreau scintillateur qui occupe l'espace $z \in$ [-L,L], avec les détecteurs en z=-L et z=L. En l'absence de fluctuations, si N_0 photons de scintillation sont créés en z, alors le détecteur de gauche perçoit N_g photons tel que $N_g = N_0/f(L+z)$. De la même façon, le détecteur de droite perçoit $N_d = N_0/f(L-z)$ photons. La fonction f modélise l'atténuation lumineuse le long du cristal, on peut définir f telle que $f(z) = e^{-\alpha z}$ avec α le coefficient d'atténuation lumineuse. Ainsi, on peut remonter à z directement à partir du ratio suivant :

$$\frac{N_d}{N_g} = \frac{f(L+z)}{f(L-z)} \tag{III.20}$$

à condition d'avoir auparavant effectué une calibration pour disposer d'une estimation précise du paramètre α.

Si on considère maintenant une fluctuation ϵ_d et ϵ_g sur la mesure de N_d et N_g respectivement, on commet une erreur δ sur la position mesurée, et l'équation III.20 devient alors :

$$\frac{N_d + \epsilon_d}{N_g + \epsilon_g} = \frac{f(L+z+\delta)}{f(L-z-\delta)} \tag{III.21}$$

Si maintenant on cherche à remonter à l'énergie E_γ absorbée par le scintillateur à partir de cette position mesurée $z+\delta$, quel est l'impact de cette erreur δ ? La méthode la plus simple pour estimer l'énergie E_γ absorbée est d'utiliser la fonction f supposée connue, et le nombre de photons détectés à droite N_d :

$$E_{\gamma,est,d} = k(N_d + \epsilon_d) f(L+z+\delta) \tag{III.22}$$

où $E_{\gamma,est,d}$ est l'énergie estimée à partir des photons détectés à droite, et k est une constante en keV/photon permettant de remonter à une valeur de l'énergie en keV. On peut en faire de même avec le nombre de photons détecté à gauche :

$$E_{\gamma,est,g} = k(N_g + \epsilon_g) f(L-z-\delta) \tag{III.23}$$

Or ces deux valeurs sont égales, d'après l'équation III.21, quelles que soient les fluctuations et la fonction f. Ceci signifie explicitement que la correction en énergie donne le même résultat, peu importe l'information qu'on utilise (N_d ou N_g), malgré le fait que les fluctuations soient plus élevées à une extrémité qu'à une autre.

Intéressons-nous maintenant à la voie spatiale, et donc à l'expression de l'erreur δ sur la position estimée z. En prenant le logarithme de l'équation III.21, alors cette dernière peut s'écrire :

$$ln\frac{N_d}{N_g} + ln(1+\epsilon_d/N_d) - ln(1+\epsilon_g/N_g) = ln(f(L+z+\delta)) - ln(f(L-z-\delta)) \tag{III.24}$$

Pour simplifier, on définit g la fonction composée telle que $g = ln \circ f$. Si on réalise maintenant un développement de Taylor pour δ et ϵ petits, on a alors :

$$ln\frac{N_d}{N_g} + \epsilon_d/N_d - \epsilon_g/N_g + \mathcal{O}(\epsilon^2) = g(L+z) + g'(L+z)\delta - g(L-z) + g'(L-z)\delta + \mathcal{O}(\delta^2) \tag{III.25}$$

Les termes d'ordre 0 s'éliminent, d'après l'équation III.21, d'où l'expression suivante de l'erreur δ sur l'estimation de z à l'ordre 1 :

$$\delta = \frac{\epsilon_d/N_d - \epsilon_g/N_g}{g'(L+z) + g'(L-z)} \tag{III.26}$$

Si on se place dans le cas d'une atténuation exponentielle de la lumière, alors cette expression devient :

$$\delta = \frac{1}{2\alpha}(\epsilon_d/N_d - \epsilon_g/N_g) \tag{III.27}$$

Afin d'aller au bout du raisonnement, on peut maintenant exprimer l'erreur sur l'énergie corrigée, à partir de cette expression, toujours à l'aide d'un développement de Taylor. Si on s'affranchit pour simplifier de la constante k définie auparavant (k=1, ce qui ne change pas les résultats ni les interprétations futures), alors l'équation III.22 devient maintenant :

$$E_{\gamma,est,d} = N_g f(L+z) + \epsilon_g f(L+z) + N_g \delta f'(L+z) + \mathcal{O}(\epsilon^2, \delta^2) \tag{III.28}$$

Or, pour rappel, le nombre de photons N_g est tel que $N_g = N/f(L+z) = E/f(L+z)$ (car k=1). On peut alors exprimer l'écart entre l'estimation et la valeur réelle de l'énergie absorbée :

$$E_{\gamma,est,g} - E_\gamma = \epsilon_g \frac{g'(L-z)}{G} f(L+z) + \epsilon_d \frac{g'(L+z)}{G} f(L-z) \tag{III.29}$$

où G est défini pour simplifier tel que :

$$G = g'(L+z) + g'(L-z) \tag{III.30}$$

On obtient encore une fois le pendant en utilisant le nombre de photons détecté à droite :

$$E_{\gamma,est,d} - E_\gamma = \epsilon_d \frac{g'(L+z)}{G} f(L-z) + \epsilon_g \frac{g'(L-z)}{G} f(L+z) \tag{III.31}$$

qui démontre, de manière perturbative et à l'ordre 2 près, que la correction en énergie donne le même résultat, peu importe la donnée qu'on utilise (N_g ou N_d), car les fluctuations des deux contributions sont en fait impliquées par le calcul de la position z déjà utilisé. D'ailleurs, ces observations se retrouvent expérimentalement, comme le montre la Figure III.45. À gauche on observe la distribution de la charge mesurée à gauche en

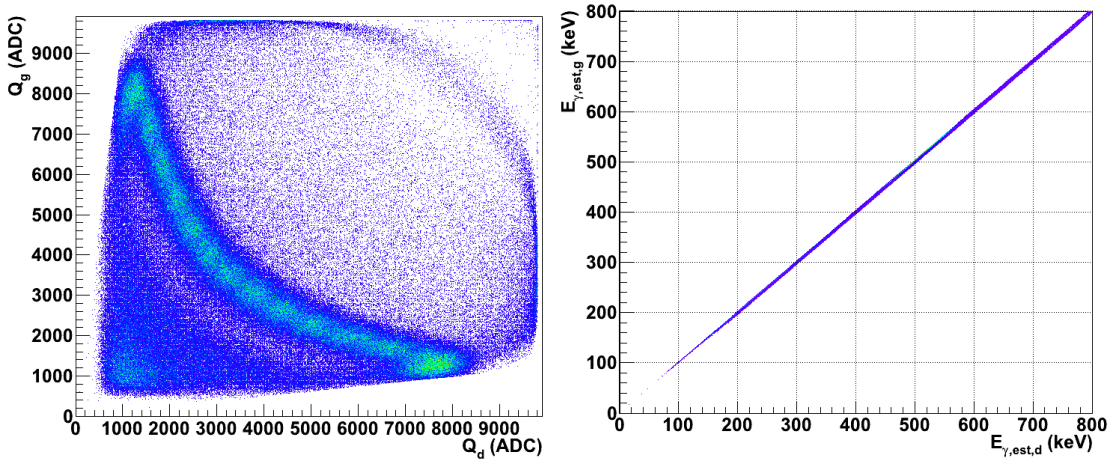


FIGURE III.45 – *À gauche : charge mesurée à gauche en fonction de la charge mesurée à droite pour une série d'acquisitions tout le long du cristal ; à droite : mêmes données, après correction en énergie, soit l'énergie estimée à partir de la charge gauche en fonction de l'énergie estimée à partir de la charge droite*

fonction de la charge mesurée à droite, pour les 15 points d'acquisition le long du cristal. On peut d'ailleurs distinguer la zone du pic photoélectrique, et du front Compton. On observe à droite qu'après correction en énergie à partir de la charge mesurée à droite ou à gauche, l'énergie estimée est bien la même.

Dans le cas particulier d'une atténuation exponentielle de la lumière, alors cette erreur sur l'estimation de l'énergie est telle que :

$$E_{\gamma,est} - E_\gamma = \frac{e^{\alpha L}}{2}(\epsilon_g e^{\alpha z} + \epsilon_d e^{-\alpha z}) \tag{III.32}$$

On retrouve alors notre intuition : les fluctuations de l'extrémité opposée à la localisation de l'interaction a une plus forte contribution sur les fluctuations.

Ces observations ne sont que préliminaires, et n'ont pas encore fait l'objet d'étude plus poussée. De plus, des hypothèses fortes sont posées au départ (pas d'erreur sur le coefficient α par exemple). Néanmoins, il serait envisageable d'utiliser ces expressions de l'erreur commise (sur la localisation de l'interaction, et l'estimation de l'énergie) dans des modèles statistiques afin d'améliorer la résolution spatiale et la résolution en énergie.

4 Discussion

Le modèle d'atténuation lumineuse exponentiel a été validé expérimentalement. La résolution spatiale ainsi que la résolution en énergie dépendent de nombreux paramètres. Nous en avons étudié une large palette, à travers la nature du cristal scintillateur, la longueur de ce dernier, le revêtement optique, ou encore la section du cristal. Le compromis entre résolution en énergie et résolution spatiale a été mis en évidence, avec l'exemple flagrant de l'ESR qui offre une très bonne résolution en énergie mais une mauvaise résolution spatiale. Néanmoins, l'optimisation de la résolution spatiale peut se résumer au produit Lα, qui conditionne cette dernière (à scintillateur et longueur de cristal fixés). La

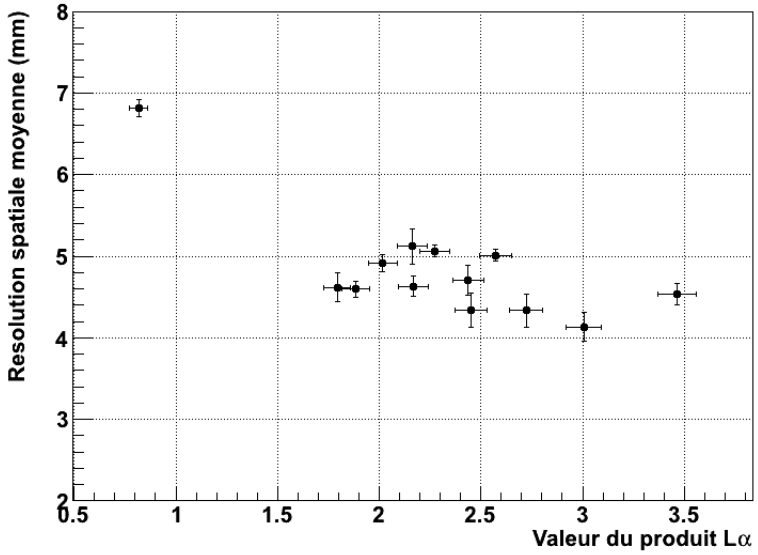


FIGURE III.46 – *Résolution spatiale moyenne en fonction de du produit Lα, les barres d'erreurs sur la résolution spatiale représentent la déviation standard sur la résolution spatiale*

Figure III.46 illustre cette corrélation entre la résolution spatiale et le produit Lα, en prenant en compte tous les résultats obtenus sur les cristaux de LYSO de 75 mm de long. On observe une tendance, qui semble converger vers une résolution spatiale moyenne optimale autour de L$\alpha = 3$, en accord avec la valeur théorique L$\alpha = 2.88$, définie au paragraphe 2.1.2 du chapitre II.

Une résolution spatiale inférieure à 5 mm a été mesurée sur des cristaux de 75 mm de long, ce qui est très encourageant pour les performances globales futures de l'imageur MoniPET. Néanmoins, ces mesures souffrent d'un manque de précision à cause du diamètre du collimateur relativement grand par rapport à la résolution spatiale. Un collimateur plus petit (de diamètre 1 mm par exemple) nécessite alors une source d'activité élevée, bien au-delà des possibilités réglementaires du laboratoire. En l'absence de source d'activité plus élevée, nous n'avons pas été en mesure d'effectuer des mesures plus précises de résolution spatiale.

Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons décrit le setup expérimental permettant des mesures par division de lumière sur des cristaux scintillateurs. Nous avons notamment uniformisé la réponse des SiPM, par calibration de ces derniers en lumière. Ensuite, différentes configurations de cristaux scintillateurs ont été testées, notamment du GAGG et du LYSO. Bien que le GAGG présente une meilleure résolution en énergie et l'avantage de ne pas avoir de radioactivité interne, ce dernier a une constante de temps plus longue, et un coût encore plus élevé. Notre choix s'est donc porté sur le LYSO. Différentes longueurs ont été testées : 50, 75 et 100 μm. Les cristaux de 100 mm, par leur grande dimension, sont prohibitifs en terme de coût. À l'inverse, les cristaux de 50 mm sont très rentables, mais le coût de la photodétection et l'électronique associée rend cette longueur coûteuse. Le choix s'est alors porté sur les cristaux de 75 mm en raison de leur coût avantageux. Enfin, toute une série de revêtements a été testée. En terme de résolution spatiale, c'est le teflon qui offre les meilleures performances, avec une résolution spatiale intrinsèque en dessous de 4 mm. Malheureusement, ce revêtement présente des défauts : il est difficilement industrialisable, et la transparence liée au contact prolongé avec la graisse optique sur les extrémités dégrade les performances. C'est pourquoi tout récemment, avec la collaboration de l'entreprise Neyco, un revêtement thermorétractable et donc plus facile à mettre en œuvre a été testé. Ce dernier offre des performances légèrement moins bonnes, mais conserve ses propriétés optiques au contact de la graisse optique. Ce revêtement doit encore être testé sur les cristaux de section 3x6.2 mm^2. Une étude de différentes méthodes de localisation, ainsi que des observations statistiques sur la division de lumière ont également été abordées. Néanmoins, ces études demandent d'être approfondies, afin d'en extraire tout leur potentiel.

Enfin, tous ces résultats ont été obtenus avec un unique cristal. La prochaine étape s'intéresse à l'échelon supérieur de l'imageur MoniPET : l'étude d'un module de cristaux scintillateurs, et la formation de la première image.

IV Mise en œuvre de MoniPET : configuration et reconstruction

Ce qu'on nomme logique n'est souvent que coïncidences.

Paul Valéry

Sommaire

A Imagerie PET : principe et grandeurs caractéristiques 113
1 Acquisition des données : nature des événements 113
2 Limites physiques et instrumentales 116
B Caractéristiques d'un module 121
1 Les différentes méthodes d'encodage 121
2 Les exemples de PET commerciaux et en développement 122
3 Étude des propriétés d'un module du projet MoniPET 124
C Reconstruction d'image 132
1 Méthode 132
2 Corrections et raffinements 136
3 Conclusion sur la reconstruction tomographique 138
D Mise en coïncidence de deux modules : formation de la première image 138
1 Matériels et méthodes 138
2 Formation de la première image 140
Conclusion du chapitre 141

Après l'étude des caractéristiques et performances du composant de détection élémentaire présentée dans le chapitre précédent, nous allons ici nous focaliser sur les conditions de formation de l'image PET globale, notamment en énonçant les principes de base et les limites de la reconstruction d'image. Dans une deuxième partie, nous présenterons les performances d'un module en terme de détection gamma, et nous caractériserons les interactions entre cristaux voisins. Cette étude quantitative et étayée par des simulations nous permettra enfin de discuter les stratégies de filtrage des événements tels que la coupure en énergie. Enfin, la reconstruction tomographique sera abordée, avant de former la première image à partir de deux modules mis en coïncidence.

A Imagerie PET : principe et grandeurs caractéristiques

Avant de s'intéresser aux performances d'un module de détection, il est nécessaire d'en comprendre les limites et enjeux sur la reconstruction d'image. Dans un premier temps, nous allons détailler les types d'événements que l'on enregistre, depuis l'interaction du gamma dans le cristal jusqu'à la coïncidence. Puis nous allons identifier les effets physiques et instrumentaux qui, lors de la détection d'événements, limitent la résolution spatiale dans une image PET.

1 Acquisition des données : nature des événements

Nous allons commencer par recenser les différents types d'événements détectés (classés selon une typologie spécifique à ce document), en remontant depuis le patient jusqu'à la simple interaction.

1.1 Coïncidences

La cartographie quantitative de la radioactivité β^+ injectée au patient est réalisée en plusieurs étapes successives. Chaque événement est caractérisé par l'annihilation d'un émetteur β^+ qui, suite à l'annihilation avec un électron, produit deux photons de 511 keV émis avec un angle de 180°. Pour obtenir une information spatiale, une détection en coïncidence de ces deux photons sur des cristaux distincts est nécessaire. L'élément de volume reliant les deux cristaux touchés contient alors la zone dans laquelle a eu lieu l'annihilation du positron. Cet élément de volume, généralement apparenté à une ligne, est communément appelée LOR (Line Of Response). Une coïncidence est définie par deux photons gamma (ou plus) dans une fenêtre temporelle (typiquement de l'ordre de 4 à 8 ns). En pratique, lorsqu'un photon gamma est détecté, une fenêtre temporelle est ouverte. Si un autre photon gamma est détecté dans cette fenêtre temporelle, il y a coïncidence. Selon les cas, différents types de coïncidences peuvent être enregistrés, comme schématisé sur la Figure IV.1. Nous allons décrire dans les paragraphes suivants ces quatre types de coïncidences.

1.1.1 Coïncidences vraies

Une coïncidence vraie est une coïncidence où les deux gammas détectés sont bien les deux photons issus de l'annihilation du positron. Aucun de ces deux photons n'a subi d'interaction Compton dans le corps du patient avant sa détection. Dans ce cas, la localisation de l'annihilation du positron est située sur la LOR, ou bien très proche de cette dernière (à cause des effets d'acolinéarité par exemple). Ce type de coïncidence est bien évidemment celui qu'on cherche à détecter le plus possible.

1.1.2 Coïncidences diffusées

Une coïncidence diffusée est une coïncidence pour laquelle l'un au moins des photons a subi une interaction Compton ou Rayleigh dans le champ de vue. La diffusion va évidemment dévier la trajection initiale du photon. En conséquence, la position de l'annihilation électron-positron n'est pas proche de la LOR décrite par cette coïncidence. Ce type de coïncidence est donc gênant car cela amène un biais dans la reconstruction.

1.1.3 Coïncidences fortuites

Une coïncidence fortuite est une coïncidence mettant en jeu deux photons ne provenant pas de la même annihilation électron-positron. Un tel cas est possible si par exemple deux annihilations ont lieu dans la même fenêtre temporelle de coïncidence. Si en plus un

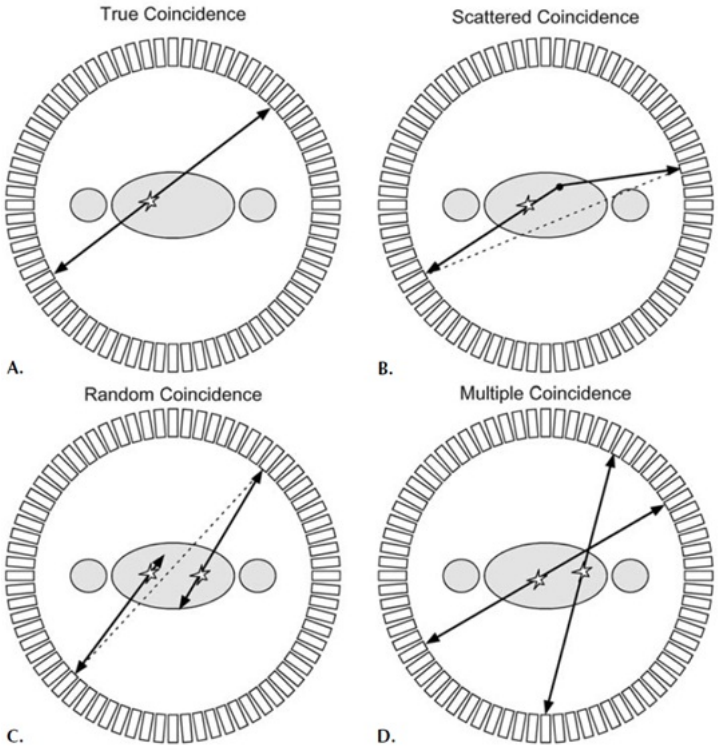


FIGURE IV.1 – *Représentation des différents types de coïncidences : A. Coïncidence vraie ; B. Coïncidence diffusée ; C. Coïncidence fortuite ; D. Coïncidence multiple*

seul photon de chaque annihilation est détecté, alors il y a coïncidence fortuite. Ces événements ne sont porteurs d'aucune information pertinente, car la position d'annihilation du positron n'est pas sur la LOR a priori.

1.1.4 Coïncidences multiples

On parle de coïncidence multiple lorsque plus de deux photons sont détectés dans la fenêtre temporelle de coïncidence. Face à ce genre de situation, il existe de nombreuses stratégies. La plus simple consiste à rejeter ce type d'événement, mais au prix d'une perte en sensibilité. Les différentes stratégies de traitement de coïncidences multiples seront vues plus en détail plus tard.

1.2 Singles

Une coïncidence est en réalité composée de deux singles. Le single est typiquement un événement que l'on détecte, et sur lequel un premier traitement va être effectué. Un single est composé d'une ou plusieurs interactions, a priori dans un cristal comme dans plusieurs, provenant en revanche de l'interaction d'un unique photon gamma primaire.

Une fenêtre en énergie (typiquement 425-650 keV) est appliquée sur ces événements, afin de rejeter les événements non désirés, comme les événements de basse énergie (gamma provenant d'une interaction Compton, radiation X du plomb du collimateur) et les événements de haute énergie (pile-up ou rayons cosmiques par exemple). Mais les singles seuls n'offrent pas d'information spatiale, ce n'est qu'une fois en coïncidence qu'ils présentent un intérêt pour l'imagerie.

1.3 Hits

Le hit désigne un processus unique d'interaction physique, qui mis bout à bout compose l'histoire du gamma dans la matière. En pratique, un seul et même événement gamma peut donner lieu à plusieurs hits (Compton, Compton puis photoélectrique par exemple) dans le cristal. Aucun traitement n'est effectué sur ces événements, car ils ne sont pas détectables en tant que tels. Néanmoins, c'est à partir de ces événements que les simulations seront traitées et analysées. Les événements détectables sont les singles.

1.4 Stockage des données

Il existe différentes méthodes de stockage des données, plus ou moins précises, et en conséquence plus ou moins gourmandes en espace disque.

La méthode la plus utilisée est le stockage en mode liste. C'est-à-dire que chaque coïncidence est enregistrée avec un certain nombre d'informations la concernant : typiquement, les informations sur les cristaux touchés, l'énergie, et le temps de vol si il est mesuré. Ce type de stockage a l'avantage d'être aussi précis que possible : on peut stocker toutes les informations événement par événement si nécessaire. En revanche, il prend vite une taille considérable pour un grand nombre d'événements. De plus, si le débit d'informations est trop élevé, cela peut engendrer du temps mort au niveau de la vitesse de transfert des données, ou de leur écriture.

Les données peuvent également être stockées sous forme d'histogramme. En pratique, chaque coïncidence est un couple de cristaux touché. On assigne ensuite un bin d'histogramme à chaque couple de cristaux touché, d'où un histogramme ayant autant de bins que de couples de cristaux possibles. L'avantage est d'avoir un fichier de sortie de taille fixe et unique, quel que soit le nombre d'événements détectés. L'inconvénient est évidemment la perte d'informations comme l'énergie, qui peut permettre un traitement hors ligne plus fin.

Enfin les données peuvent être stockées sous forme de sinogramme. Le sinogramme permet une visualisation d'une acquisition. C'est une représentation utilisant un système de coordonnées (r,Φ), où r est la distance radiale de la LOR au centre du champ de vue, et Φ est l'inclinaison de cette LOR par rapport à l'axe des abscisses. Un exemple de

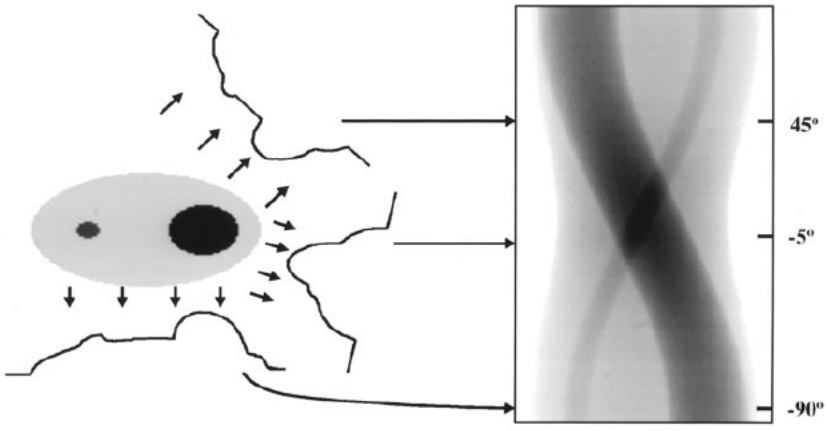


FIGURE IV.2 – *Représentation d'un sinogramme (à droite) et de l'objet équivalent ainsi que ses projections (à gauche) (source [Fahey 2002])*

sinogramme et son objet associé sont présentés sur la Figure IV.2. L'échantillonnage des variables r et Φ permet de gérer la précision et l'espace disque des données acquises. En toute logique, l'échantillonnage est choisi tel que l'espace disque requis est moins élevé

que pour un stockage sous forme d'histogramme. À l'instar du stockage en histogramme, toutes les informations autres que la position des cristaux touchés sont perdues.

Dans notre cas, des données en mode liste ont toujours été utilisées.

2 Limites physiques et instrumentales

L'imagerie PET présente des limites physiques et instrumentales intrinsèques, en particulier sur la résolution spatiale. Nous allons ici les expliciter avant d'aborder la diffusion inter-cristaux, qui limite tant la résolution spatiale que la sensibilité.

2.1 Limites sur la résolution spatiale

Les facteurs physiques, ainsi que les méthodes de détection des photons gammas, génèrent une limite inférieure sur la résolution spatiale par reconstruction tomographique. Nous allons ici les lister jusqu'à présenter la formule empirique permettant d'estimer la résolution spatiale d'un PET.

2.1.1 Limites physiques intrinsèques

On l'a déjà évoqué auparavant, le libre parcours moyen du positron fait partie des limites physiques intrinsèques sur la résolution spatiale. En effet, il n'est possible de détecter que la ligne sur laquelle l'annihilation a eu lieu. Or, si le positron a parcouru une longue distance avant de se désintégrer, alors la détection perd en précision. C'est pourquoi les isotopes pour lesquels l'énergie du positron est faible sont intéressants, et permettent sensiblement d'améliorer la résolution spatiale. La contribution du parcours du positron pour le ^{18}F est estimée à R=0.6 mm (FWHM) [Partridge et al. 2006 ; Jodal et al. 2012].

L'autre limite physique est la non-colinéarité des deux photons de 511 keV (voir Figure IV.3). En effet, lors de l'annihilation le positron et l'électron ne sont pas exactement

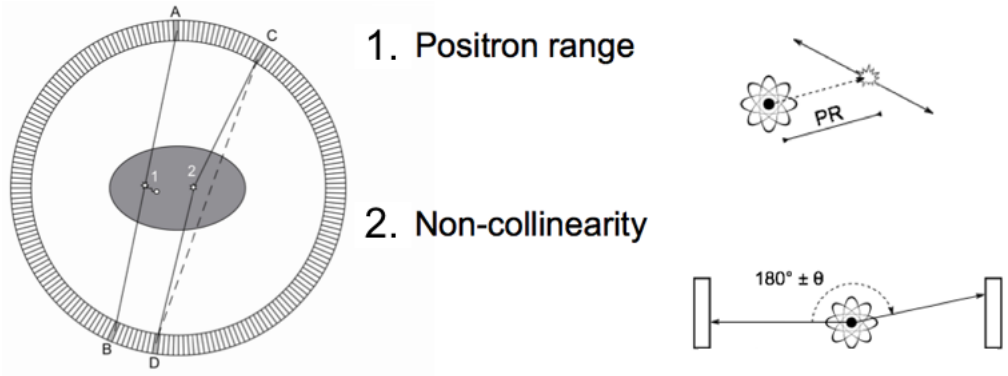


FIGURE IV.3 – *Limites physiques intrinsèques : le libre parcours moyen du positron et l'acolinéarité des deux photons émis suite à l'annihilation électron-positron*

au repos, et ont une légère impulsion dans le référentiel du détecteur. Cette impulsion se répartit entre les deux photons, ce qui a pour conséquence d'induire une légère acolinéarité entre ces derniers. L'erreur amenée par cette acolinéarité est caractérisée par $FWHM_{acol} \simeq 0.0022D$ où D est le diamètre du PET. De ce point de vue, il semble donc intéressant de minimiser le diamètre des imageurs PET.

Outre les limites physiques intrinsèques, il existe des limites uniquement liées au système de détection choisi.

2.1.2 Limites liées au système de détection

Comme on l'a montré dans le paragraphe 1, dans la plupart des méthodes de couplage, la détection de la position d'interaction se fait par la détection du cristal touché. Ainsi, plus le cristal est grand, plus la précision est mauvaise. C'est l'une des limites : la dimension des cristaux, et plus généralement la précision avec laquelle la position d'interaction est mesurée. La contribution est estimée à d/2 où d est la dimension du cristal.

Le second paramètre est l'encodage, noté b, qui permet de réduire le nombre de voies de lecture (plus de détails seront fournis dans la partie B). En effet, si plusieurs cristaux sont lus par un même photodétecteur, il existe une probabilité non nulle de se tromper de cristal, d'autant plus dans le cas de rapport d'encodage élevé. Même dans le cas d'un encodage 1:1 (un cristal couplé à un photomultiplicateur), la probabilité d'erreur reste non nulle en raison des interactions entre cristaux. La cause est différente, mais la diffusion entre les cristaux est souvent prise en compte dans ce paramètre d'encodage. C'est une contribution très difficile à estimer quantitativement, elle est souvent fixée à 0 en cas d'encodage 1:1, et est généralement fixée empiriquement entre 2 et 2.2 dans les autres cas.

Enfin, la dernière cause est l'erreur de parallaxe, comme le montre la Figure IV.4. La profondeur des cristaux, lorsqu'on s'approche du bord du champ de vue, amène un

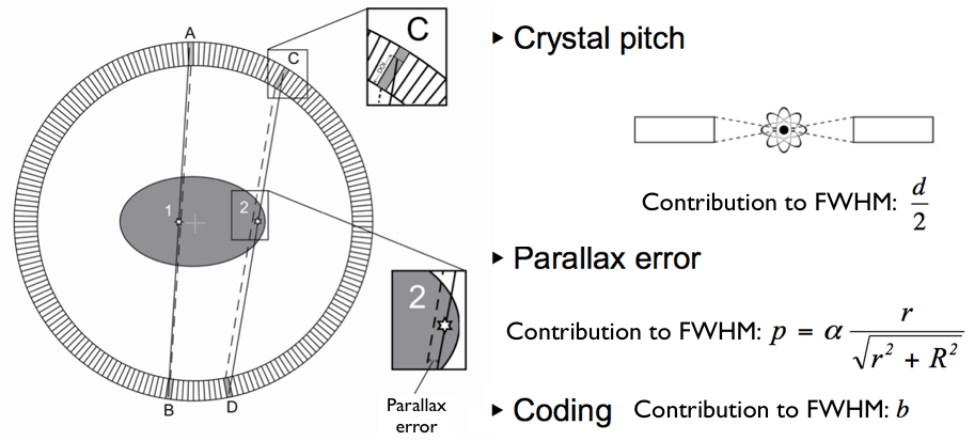


FIGURE IV.4 – *Limites liées à la détection : la dimension des cristaux, l'encodage, et l'erreur de parallaxe*

biais sur la LOR. En effet, la LOR se trace en général à partir du centre des cristaux (ou bien du centre pondéré par la probabilité d'interaction de photon à 511 keV), ce qui peut engendrer un biais entre la LOR et la position d'annihilation. La contribution à la résolution spatiale p est dépendante de la position, et prend de l'ampleur en s'approchant des bords : $p \propto \frac{r}{\sqrt{r^2+R^2}}$. Dans ce cas, l'information sur la DOI (Depth Of Interaction) prend tout son sens, et permet de limiter grandement les effets de parallaxe.

2.1.3 Limite inférieure sur la résolution spatiale

Toutes ces sources de dégradation dans la résolution spatiale sont donc à ajouter quadratiquement, afin d'obtenir une limite inférieure sur la résolution spatiale. C'est l'expression empirique proposée par Moses en 1997 [Moses et al. 1997] :

$$\Gamma(FWHM) = 1.25\sqrt{(d/2)^2 + b^2 + (0.0022D)^2 + R^2 + p^2} \qquad \text{(IV.1)}$$

Où le facteur 1.25 est lié à la reconstruction tomographique : ce facteur varie entre 1 (reconstruction parfaite) et 1.3 typiquement, et apporte également une contribution à la dégradation de la résolution spatiale.

2.2 Diffusions Compton inter-cristaux

Les diffusions Compton inter-cristaux représentent un point important à étudier au niveau du module de barreaux de MoniPET. Si la proportion de diffusés est trop élevée, il sera très difficile d'obtenir une image correcte et fiable en termes de localisation et de quantification. Dans un premier temps, nous allons situer le problème à travers la distribution des interactions dans un assemblage de barreaux, ainsi que les effets de délocalisation en fonction du seuil en énergie dans un cas simple. Nous introduirons alors les notions de cristal primaire et de cristal max, ainsi que les indicateurs de proportion d'événements bien localisés et d'événements détectés. Nous étudierons ensuite le cas d'un assemblage de cristaux type MoniPET, et nous tenterons de quantifier la délocalisation d'événements ainsi que la sensibilité en fonction du seuil en énergie. Toute cette partie a été effectuée par simulation Monte Carlo, à l'aide de GATE [Jan et al. 2011].

2.2.1 Position du problème : cas simple

Dans un premier temps, afin de situer le problème, nous nous focalisons sur un cas simple : une matrice de 11x11 cristaux scintillateurs de 6.2x6.2x75 mm^3 de LYSO. Cette géométrie nous permet d'obtenir des résultats généraux, et d'introduire les indicateurs nécessaires à la suite de l'étude. Nous allons alors montrer la position du problème à travers la distribution des interactions dans cette matrice, ainsi que les effets de délocalisation, le tout en fonction du seuil en énergie.

a Distribution des interactions Cette matrice de 11x11 cristaux scintillateurs est irradiée par un faisceau de photons gammas monoénergétique de 511 keV, frappant son centre. Ne sont retenus que les événements pour lesquels le cristal central est le cristal

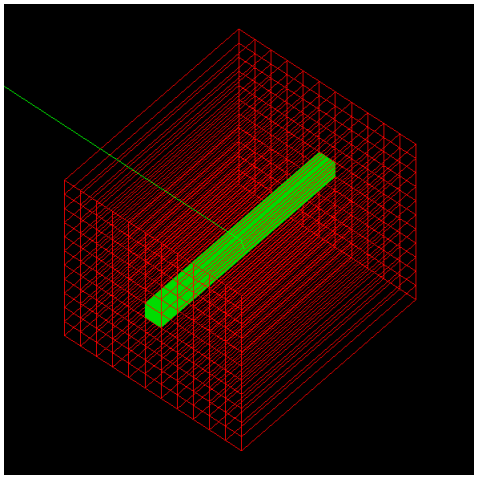


FIGURE IV.5 – *Vue des simulations réalisée, avec en traits rouges l'assemblage de cristaux, en vert plein le cristal primaire, et enfin le faisceau de gamma incident représenté par un trait vert*

où a lieu la première interaction du gamma après émission par la source. On appelle ce cristal le cristal primaire. Cela nous permet de nous affranchir dans un premier temps des effets de bord. La Figure IV.5 illustre ces simulations.

Nous avons dans un premier temps cherché à caractériser la distribution des interactions dans les différents cristaux, et ce pour différents niveaux de seuil en énergie. L'objectif est donc de quantifier la dispersion spatiale de la délocalisation des interactions, en fonction du seuil en énergie. Rappelons que cette énergie est connue de façon absolue, en particulier pour le projet MoniPET par correction en énergie en fonction de la position d'interaction du cristal. La Figure IV.6 présente ces résultats, avec la proportion d'inter-

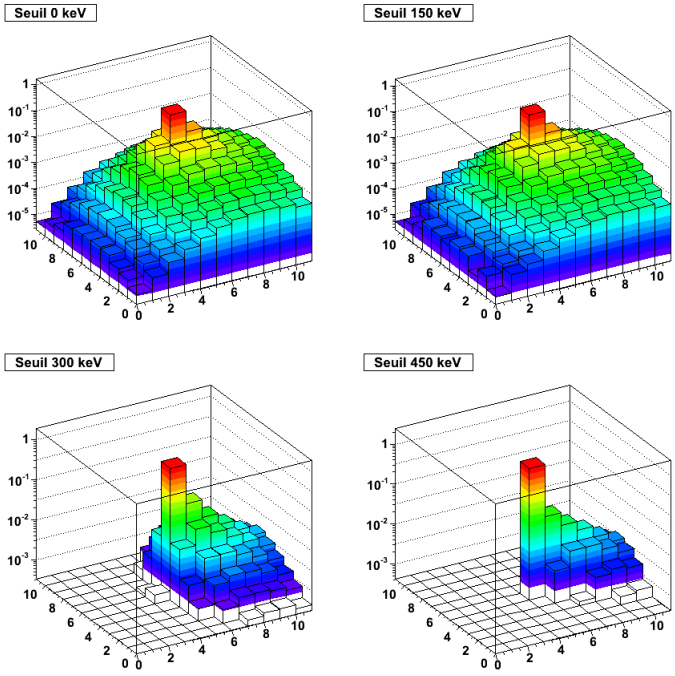


FIGURE IV.6 – *Distribution des interactions dans les cristaux (en échelle logarithmique), pour différentes valeurs de seuil en énergie (0, 150, 300 et 450 keV) avec le cristal central comme cristal primaire*

actions dans les différents cristaux (la somme des proportions étant égale à l'unité), avec le faisceau de gamma arrivant depuis la gauche.

Ce qu'on observe ici, c'est que plus on élève le seuil en énergie, plus la proportion d'interactions dans le cristal primaire augmente. Ce qui est cohérent : avec un seuil à 511 keV seules les interactions photoélectriques directes sont sélectionnées, pour lesquelles l'interaction est forcément limitée au cristal primaire. En l'absence de seuil (seuil à 0 keV sur la Figure IV.6), moins de 50 % des interactions sont localisées dans le cristal primaire. En revanche, pour un seuil à 450 keV, plus de 85 % des interactions sont localisées dans le cristal primaire. Ce qui est moins évident à interpréter, c'est le nombre absolu d'interactions bien localisées, car le nombre total d'interactions détectées diminue lorsque le seuil en énergie augmente.

À quel seuil se placer dans ce cas ? Faut-il avoir un seuil élevé, et maximiser la proportion d'événements bien localisés, donc la précision ? Ou bien avoir un seuil bas, et maximiser le nombre d'événements, donc la sensibilité, mais au prix d'une précision de la localisation dégradée ?

b Effet de la coupure sur la délocalisation de l'événement Nous allons donc maintenant nous intéresser à la sensibilité et la délocalisation du cristal max pour un événement, en fonction du seuil en énergie.

Mais au préalable, définissons ce que nous appelons ici le cristal max. Lors de la détection d'un photon gamma, même si plusieurs cristaux peuvent être touchés, il n'y a qu'un seul photon gamma à l'origine. En général, pour la localisation, on enregistre la position du cristal touché. Si plusieurs sont touchés, la position sera celle du cristal ayant absorbé l'énergie la plus élevée, et qui offrira la meilleure résolution spatiale par division de lumière. Et c'est également le cristal qui présente la meilleure résolution en énergie (qui est utile pour la réjection). Il est donc légitime de ne garder que ce cristal a priori, et de ne pas tenir compte des autres cristaux touchés. C'est ce cristal qu'on appelera cristal

max par la suite. Néanmoins, il n'est pas certain qu'il soit le cristal primaire, si on s'en tient à la loi de Klein-Nishina. Étudions donc dans quelle proportion ce cristal max est bien le cristal primaire.

Cas de cristaux de section 6.2×6.2 mm²

La forme de la distribution est très proche du profil des interactions, et n'est pas présentée ici. Afin d'avoir une idée plus quantitative, il serait intéressant de tracer le pourcentage de cas où le cristal max est le cristal primaire en fonction du seuil en énergie. C'est ce qu'on appelle la proportion d'événements bien localisés. La Figure IV.7 présente

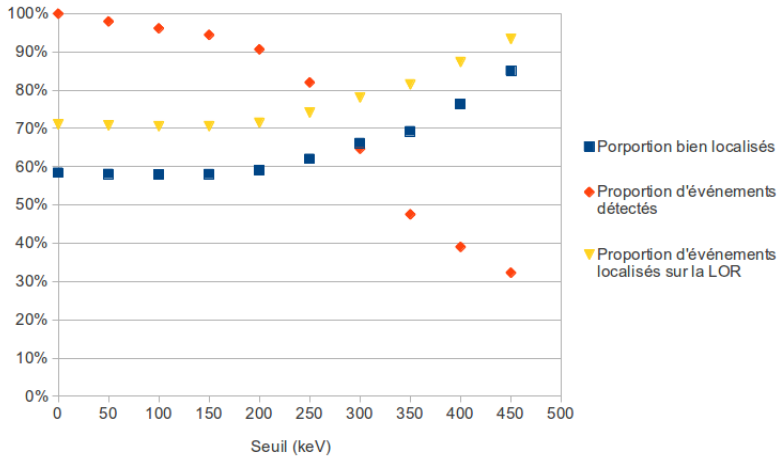


FIGURE IV.7 – *Proportion d'événements bien localisés (cristal max = cristal primaire) en bleu ; pourcentage d'événement détectés (rapporté au cas sans seuil en énergie) en rouge ; pourcentage d'événements localisés sur la LOR en jaune, le tout en fonction du seuil en énergie pour un faisceau gamma d'incidence normale*

ces résultats en bleu.

On observe que le cristal max est bien localisé dans 60 % des cas pour un seuil entre 0 et 250 keV, et monte jusqu'à plus de 85 % pour un seuil à 450 keV.

Mais cet indicateur à lui tout seul n'est pas suffisant : si la proportion d'événements bien localisés augmente, qu'en est-il de la sensibilité ? On s'intéresse alors au deuxième indicateur, qu'on appelle la proportion d'événements détectés : c'est le ratio du nombre d'événements détectés au dessus d'un seuil en énergie donné, sur le nombre d'événements détectés sans seuil en énergie. Cet indicateur n'est pas directement la sensibilité du PET, car cette dernière prend en compte bien plus de paramètres et d'effets physiques (par exemple la longueur d'atténuation du cristal et son épaisseur, l'acceptance géométrique). Ces résultats sont présentés sur la Figure IV.7 en rouge. La proportion d'événements détectés chute brutalement à partir de 300 keV (en raison du front Compton notamment), pour atteindre un niveau près de 30 % pour un seuil à 450 keV.

Mais ces mesures de délocalisation ne reflètent pas la réalité en terme de biais sur la reconstruction tomographique. En raison de la loi de Klein-Nishina, la trajectoire des photons secondaires résultants d'une interaction Compton reste généralement peu déviée de la direction du photon incident. Si on se replace dans le contexte de la reconstruction tomographique, effectuée à partir de LOR, on comprend vite qu'une faible déflection est moins critique qu'une déflection d'un angle de 90°.

Il pourrait alors être intéressant de regarder non pas le pourcentage d'événements où le cristal primaire est le cristal max, mais le pourcentage d'événements où le cristal max est dans l'alignement du cristal primaire et de la source gamma. Car ce sont bien des événements qui n'entraînent pas de biais dans la reconstruction tomographique. C'est le

troisième indicateur que l'on a étudié, représenté en jaune sur la Figure IV.7.

On observe alors qu'au moins 70 % des événements détectés sont bien sur la LOR, même sans seuil en énergie. Un seuil à 300 keV présente environ 80 % d'événements bien localisés sur la LOR, et ce chiffre monte à 95 % pour un seuil à 450 keV. Ces données montrent alors qu'un seuil à 300 keV suffit pour obtenir près de 80 % d'événements ne causant pas de biais pour la reconstruction tomographique, même si pour une partie d'entre eux, le cristal max n'est pas le cristal primaire.

Cas de cristaux de section 3× 6.2 mm²

Les mêmes mesures ont été effectuées pour des cristaux de 3x6.2x75 mm³, qui seront également utilisés dans MoniPET. Les résultats sont comparables, bien que légèrement dégradés. En incidence normale la proportion d'événements bien localisés baisse légèrement, à 63 % à 300 keV (contre 66 % pour des cristaux de section 6.2x6.2 mm²), mais le pourcentage d'événements localisés sur la LOR est en revanche préservé au même niveau. Ce qui n'est pas étonnant : en incidence normale la taille des cristaux n'a pas d'influence sur la localisation sur la LOR (ce qui n'est plus vrai en incidence quelconque). De par la plus petite section, la proportion d'événements détectés se dégrade légèrement, à 60 % à 300 keV (contre 65 % pour des cristaux de section 6.2x6.2 mm²).

Ces résultats valent pour des assemblages de cristaux de section 6.2x6.2 mm² ou 3x6.2 mm². On peut maintenant étudier le cas concret d'un bloc de cristaux qui suit l'arrangement défini pour MoniPET.

B Caractéristiques d'un module

Un des enjeux du PET en général et de MoniPET en particulier est de minimiser le nombre de voies pour un volume de détection maximal. Très tôt, les équipes de recherche ont donc dépassé le choix du cristal couplé (rapport d'encodage 1:1) pour aller vers des solutions efficaces et élégantes. Différentes méthodes sont apparues et ont convergé, jusqu'à obtenir aujourd'hui des rapports d'encodage supérieurs à 50:1 [Muehllehner et Karp 2006], comme nous allons l'illustrer à travers des exemples de PET commerciaux. Les développements s'orientent récemment vers l'information sur la profondeur d'interaction (DOI), et demandent alors de développer de nouvelles méthodes, dont nous montrerons quelques exemples. Finalement, nous exposerons les choix effectués concernant le bloc de détection de type MoniPET, avant d'évaluer les caractéristiques et les performances d'un tel détecteur.

1 Les différentes méthodes d'encodage

Toute une variété de stratégies a été adoptée pour optimiser l'encodage du plus grand nombre de cristaux avec un nombre minimal de photodétecteurs. On peut noter la méthode d'Anger, utilisée aussi bien sur cristaux continus [Muehllehner et al. 1983] que sur cristaux segmentés [Burnham et al. 1984]. Une autre méthode très utilisée est celle basée sur le bloc détecteur [Casey et Nutt 1986]. Le partage par quatre quarts de PMT est également une autre méthode que l'on peut citer [Uribe et al. 2003]. Toutes ces méthodes sont schématisées et résumées sur la Figure IV.8. Sur la première ligne est schématisé le couplage des scintillateurs avec les PMT, vus en coupe. Une vue du bas à travers le cristal est schématisée sur la deuxième ligne. Sur la troisième ligne, des histogrammes 2D pour une irradiation uniforme (b,c,d) montrant la géométrie des cristaux individuels, ou une irradiation collimatée (a) montrant la résolution spatiale. Enfin, sur la quatrième ligne, sont affichés les profils associés à ces histogrammes. Pour toutes ces méthodes, on obtient

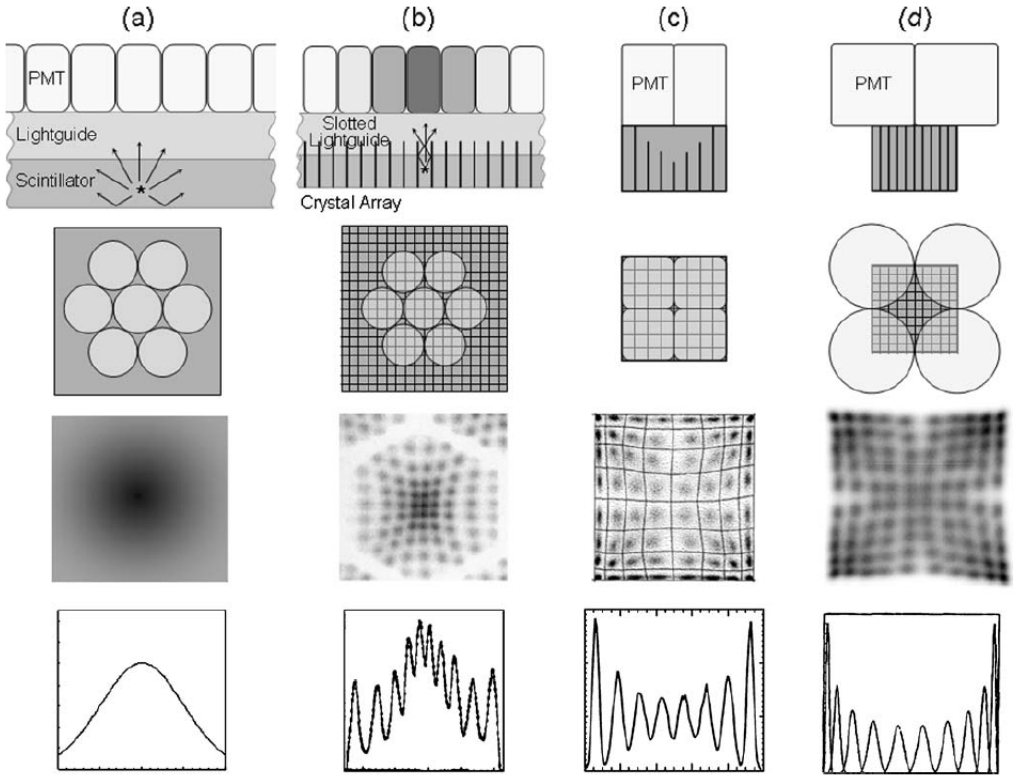


FIGURE IV.8 – *Illustration de différentes méthodes de couplage entre cristaux scintillateurs et photomultiplicateurs, avec les représentations des signaux obtenus (source : [Lecomte 2009])*

la position spatiale d'interaction du photon gamma à partir du cristal touché (excepté dans la méthode (a)). Ainsi, plus le cristal est petit, plus la précision est grande. Un cristal typique de 4x4x20 mm^3 offre donc une précision de cette dimension (tant que le cristal détecté est le cristal primaire).

Les différentes méthodes exposées ont leurs avantages et inconvénients. Notamment la méthode (c) offre l'avantage de donner un bloc détecteur totalement indépendant, et donc combinable à souhait avec d'autres blocs. La méthode (d) au contraire prend tout son sens en juxtaposant plusieurs systèmes équivalents, afin de minimiser le nombre de PMT : aux effets de bord près, un PMT par bloc est suffisant dans cette configuration. Voyons maintenant quelques technologies utilisées dans le marché actuel.

2 Les exemples de PET commerciaux et en développement

Nous allons illustrer cette présentation des méthodes d'encodage en imagerie en exposant brièvement quelques solutions instrumentales proposées par les grands acteurs industriels du marché PET (Philips, Siemens et GE), ainsi que certains des projets en développement, à titre d'exemple illustratif.

2.1 Quelques exemples de tomographes industriels

L'imageur PET de Philips le plus récent, le modèle Ingenuity TF, est composé de cristaux de LYSO de 4x4x22 mm^3, lus par des PMT de diamètre 39 mm (sur la face de 4x4 mm^2 du cristal). L'arrangement est tel qu'un bloc de 23x44 cristaux est lu par 15 PMT, organisés en hexagone. L'encodage est donc d'environ 67:1, pour une résolution en énergie de 11.6 % à 511 keV [Zaidi et al. 2011].

Le Biograph mMR de Siemens est basé sur des cristaux de LSO, de 4x4x20 mm^3. Ces

derniers sont arrangés par bloc de 8x8 cristaux, lu par 3x3 APD (afin d'être insensible au champ magnétique de l'IRM notamment). L'encodage est donc moins élevé que pour le Philips, d'environ 7:1, et la résolution en énergie est de 14.5 % à 511 keV [Delso et al. 2011].

En ce qui concerne GE, le Discovery 690 est composé de cristaux de LYSO de 4.2x6.3x30 mm^3, par blocs carrés de 9x6 cristaux. Un bloc est lu par un PMT multi-anode carré, de 4 anodes, ce qui donne un encodage de 13.5:1. La résolution en énergie est de 12.4 % à 511 keV [Bettinardi et al. 2011].

Modèle	Ingenuity TF	Biograph mMR	Discovery 690
Scintillateur	LYSO	LSO	LYSO
Dimensions (mm^3)	4×4×22	4×4×20	4.2×6.3×30
Photodétecteur	PMT 39 mm	APD	MAPMT 4 anodes
Rapport d'encodage	67:1	7:1	13.5:1
Résolution en énergie	11.6 %	14.5 %	12.4 %

TABLE IV.1 – *Tableau récapitulatif des choix instrumentaux concernant l'encodage de trois PET commerciaux*

Pour tous ces systèmes, c'est donc la taille des cristaux qui détermine la précision sur la mesure de la position d'interaction. Ces données sont résumées dans le tableau IV.1. Si les choix des systèmes proposés par Philips et GE sont proches, Siemens se démarque par l'utilisation d'APD au lieu de PMT. Ce choix est dans la logique du PET/MR intégré qu'a développé Siemens, nécessitant donc des photodétecteurs peu sensibles aux champs magnétiques. Alors que Philips et GE proposent jusqu'à présent une solution non intégrée du PET/MR.

2.2 Quelques exemples de tomographes en développement

D'autres systèmes PET sont en développement au stade de prototype ou préprototype, et offrent des choix instrumentaux originaux. On peut citer le projet AX-PET [Beltrame et al. 2011], composé de cristaux de LYSO de 100x3x3 mm^3. Il nécessite non seulement un SiPM par cristal, mais aussi des WLS (pour wavelength shifter) communs à plusieurs cristaux, comme illustré sur la Figure IV.9. À la différence des cas précédents, le cristal

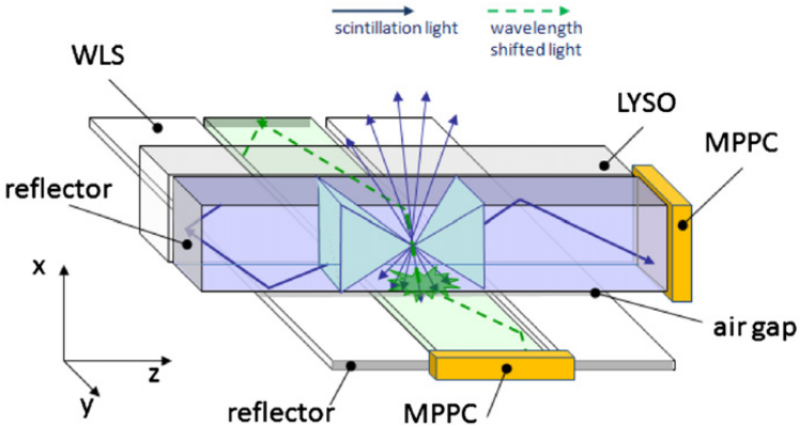


FIGURE IV.9 – *Assemblage envisagé des cristaux dans le projet AX-PET, avec lecture à l'extrémité du scintillateur par un SiPM, et lecture commune à plusieurs scintillateurs à l'aide de WLS (source : [Beltrame et al. 2011])*

touché ne donne la position d'interaction du photon gamma que selon deux dimensions

(avec une précision de 3 mm). Pour la dimension dans la longueur du cristal (dimension axiale du PET en l'occurrence), une méthode de division de lumière est effectuée afin de donner une résolution spatiale (FWHM) de l'ordre de 3 à 4 mm. En pratique, cette solution technologique est coûteuse à mettre en œuvre, et semble avoir été abandonnée récemment.

Il existe d'autres méthodes de lecture des cristaux, comme le phoswich, utilisant les propriétés temporelles différentes de deux cristaux [Jones 1960]. Les deux cristaux ayant des constantes de temps différentes, il est possible de les discriminer. Cette méthode est utilisée avec des cristaux de LSO et LGSO par exemple couplés à des APD dans le projet LabPET [Bergeron et al. 2014]. Cela permet d'obtenir une précision supplémentaire sur la profondeur d'interaction, en sachant quel cristal est touché.

3 Étude des propriétés d'un module du projet MoniPET

Après avoir résumé succintement les méthodes d'encodage, nous allons ici expliquer les choix instrumentaux du projet MoniPET, avant de valider les performances d'un module MoniPET expérimentalement ainsi que par simulations.

3.1 Arrangement des cristaux

Les choix instrumentaux sont relativement différents pour MoniPET, en raison du choix de la division de lumière et des SiPM. Les matrices de SiPM Hamamatsu sont arrangées en 4x4 SiPM de 3x3 mm^2, séparés par 200 μm. Ainsi, les cristaux formant un module de MoniPET et leur arrangement doivent s'ajuster avec une matrice de SiPM. Un bloc de MoniPET est composé de 8 modules, eux-mêmes composés de 8 cristaux de 3x6.2x75 mm^3 et 4 cristaux de 6.2x6.2x75 mm^3, comme illustré sur la Figure IV.10. On

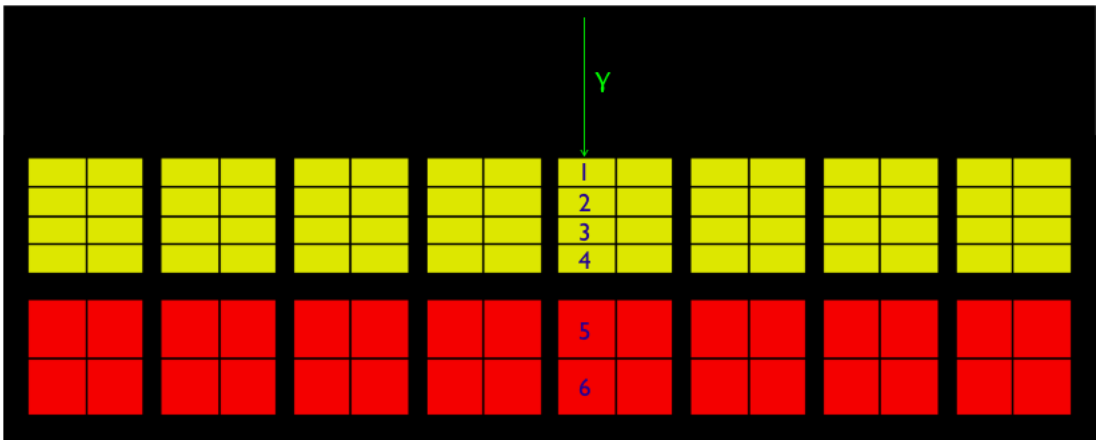


FIGURE IV.10 – *Schéma vu de côté d'un bloc de MoniPET, formé de 8 modules eux-mêmes composés de 8 cristaux de section 3×6.2 mm^2 (en jaune) et 4 cristaux de section 6.2×6.2 mm^2 (en rouge)*

pourrait découper ce module en deux sous-modules : un par type de cristaux. Chacun de ces sous-modules est lu par une matrice de SiPM à chaque extrémité.

Au final, l'épaisseur totale de LYSO est de 24.4 mm, une longueur qui atténue environ 87 % du flux perpendiculaire de photons de 511 keV. Si l'on ajoute les espacements entre les cristaux, l'épaisseur totale est de 28.4 mm. Les cristaux de section plus petite sont placés du côté le plus proche du patient. Ces derniers offrent une meilleure précision sur la profondeur d'interaction. Étant donné qu'il y a plus d'événements dans la première partie, il est donc plus intéressant de placer les cristaux de petite section en première ligne. De plus, le taux de comptage risque d'être élevé dans les cristaux (à cause de leur grande

dimension), il peut donc être intéressant de diminuer ce taux de comptage (pour éviter le phénomène de pile-up ou de temps mort par exemple) avec des cristaux de section plus petite là où l'absorption est plus grande. En contrepartie, le nombre de voies augmente, et la sensibilité risque de diminuer par fractionnement du dépôt d'énergie dans plusieurs cristaux.

Dans un tel assemblage de cristaux, il est probable qu'il se produise des interactions multi-cristaux. Par exemple, un photon gamma qui interagit par effet Compton dans un cristal génère un photon diffusé qui interagit par effet photoélectrique dans un second cristal. C'est un phénomène qui sera étudié et quantifié dans ce chapitre.

Avant cela, nous allons dans un premier temps vérifier la reproductibilité des performances obtenues sur un barreau simple pour la configuration en module. C'est une étape importante, qui montre la faisabilité de la division de lumière dans un environnement plus réaliste. Définissons dès à présent le dispositif expérimental.

3.2 Dispositif expérimental

Pour simplifier la mesure et la réalisation de coïncidence, nous avons limité le dispositif à l'exploitation d'une seule carte EASIROC, soit 32 voies disponibles. Désirant par la suite avoir deux modules en coïncidence, le module étudié expérimentalement ne sera pas composé de 4+8 cristaux de 6.2x6.2x75 mm^3 et 3x6.2x75 mm^3 (comme montré Figure IV.10), mais uniquement de 4+4 cristaux de 6.2x6.2x75 mm^3. Ainsi, cela nécessite au total 16 voies pour un module, soit 32 voies pour deux modules en coïncidence (configuration dans laquelle une image sera réalisée dans la partie D). Pour cette étape

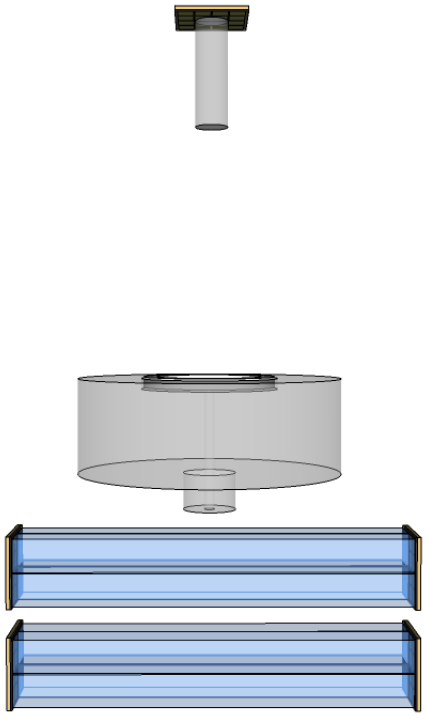


FIGURE IV.11 – *Schéma vu de côté d'un module étudié, formé de 8 cristaux de 6.2×6.2×75,mm^3, puis lu par 2 matrices de 16 SiPMs Hamamatsu à chaque extrémité*

de caractérisation, le dispositif expérimental est instrumentalement proche de celui utilisé pour un cristal unique, comme le montre la Figure IV.11. Les cristaux scintillateurs de LYSO ainsi que les SiPM (Hamamatsu S11828-3344M) ont été conservés. La graisse utilisée (Saint-Gobain BC-420), ainsi que le système de déclenchement externe sont également les mêmes que précédemment. Pour rappel, ce dernier est composé d'un collimateur en

tungstène avec un trou de 2 mm de diamètre, qui collimate une source de ^{22}Na, avec en coïncidence un cristal de NaI couplé à un SiPM. Le tout placé sur une platine 3 axes motorisée et contrôlée par ordinateur, afin d'ajuster la position de la source et d'effectuer des acquisitions le long du cristal automatiquement.

3.2.1 Enrobage des cristaux

En revanche, sur d'autres aspects, des adaptations ont induit des différences notables. Un unique revêtement est étudié : 150 μm de teflon, fixé par l'espace disponible entre deux SiPM d'une matrice (200 μm). En pratique, nous avons donc recouvert chaque cristal individuel d'une unique couche de teflon. Cette épaisseur est obtenue en juxtaposant deux cristaux recouverts chacun de 75 μm de teflon, soit 150 μm entre les cristaux. Puis

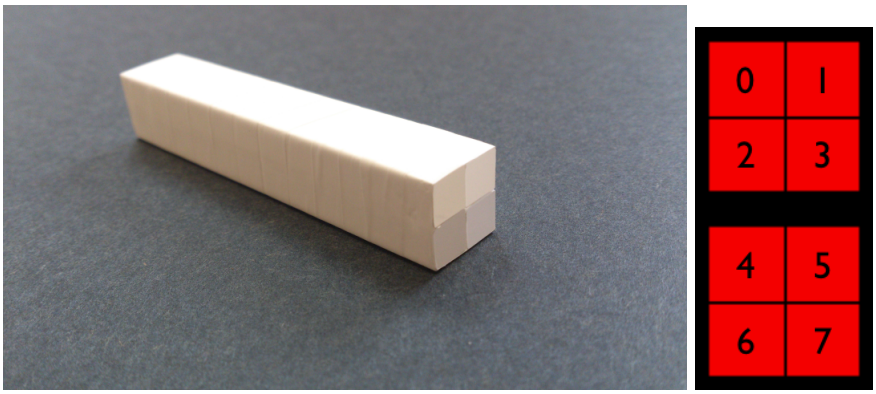


FIGURE IV.12 – *À gauche : photo d'un assemblage de 4 cristaux de LYSO de 6.2×6.2×75 mm^3 ; à droite : schéma avec numérotation du module étudié vu de côté*

une fois les 4 cristaux assemblés, nous avons recouvert le module complet d'une couche supplémentaire, comme on peut le voir sur la photo de la Figure IV.12. Ainsi, chaque face de chaque cristal est recouverte d'une épaisseur de 2 couches de teflon, soit environ 150 μm.

3.2.2 Mise en œuvre des SiPM

Pour minimiser le nombre de voies, la lecture des SiPM est mise en parallèle par 4 au niveau du PCB, afin de n'avoir que 2 voies de lecture par cristal. On parle alors d'une voie de lecture pour simplifier. Cette simplification est opérée en contrepartie d'une perte en terme d'homogénéité de la réponse en lumière. En effet, la tension d'alimentation des 4 SiPM en parallèle ne peut plus être ajustée individuellement, mais uniquement par ensemble de 4 SiPM. En pratique, les SiPM d'une même matrice ont des tensions d'avalanche très proches, les effets seront donc limités. Comme précédemment, les tensions d'alimentation des SiPM ont été ajustées en lumière, afin d'avoir une réponse uniforme de tous les photodétecteurs. Lors des acquisitions, comme auparavant, la réponse des cristaux a été caractérisée selon leur longueur, par pas de 5 mm. En revanche, le collimateur étant de diamètre 2 mm, il est difficile d'irradier les deux rangées de cristaux en une seule acquisition. Nous avons donc effectué deux passages : un par rangée.

3.2.3 Lecture et traitement des événements

En ce qui concerne les coïncidences, compte tenu de la nouvelle géométrie le ET de toutes les voies, sera remplacé par un OU des 8 voies de gauche, ainsi qu'un OU des 8 voies de droite. Enfin, un ET de ces deux OU, ensemble avec le cristal de NaI, déclenche une acquisition. Ce qui signifie que dès qu'il y a une interaction (avec absorption de suffisamment

d'énergie) dans un cristal de LYSO ainsi que dans le NaI, il y aura déclenchement. Les événements multi-cristaux seront ainsi également acquis, ce qui permettra par la suite de s'intéresser au traitement des événements multi-cristaux dont la récupération conditionne une meilleure sensibilité.

Lors du traitement des données après acquisition, chaque voie de lecture est associée à un cristal. Ainsi, les 8 cristaux (numérotés 0 à 7 sur la Figure IV.12 à droite) vont être caractérisés, en termes de réponse en énergie et de réponse spatiale. On peut vite pointer la limite d'une telle approche de couplage : un ensemble de quatre SiPM n'est pas isolé optiquement d'un cristal à son voisin. Donc il est probable que des photons de scintillation provenant d'un cristal soient détectés par un SiPM voisin. Néanmoins, c'est cette approche qui a été choisie pour la suite, et les performances associées sont présentées dans la section suivante.

3.3 Homogénéité des réponses spatiale et énergétique

Comme précédemment pour l'étude des propriétés d'un cristal unique, nous allons nous intéresser aux réponses lumineuse, en énergie ainsi que spatiale par division de lumière pour l'ensemble des cristaux du module. L'objectif est d'estimer voie à voie la dispersion de ces réponses dans la configuration d'un module de cristaux.

3.3.1 Profil en lumière

Dans un premier temps, intéressons-nous à la réponse en lumière. Nous avons mesuré la charge recueillie à chaque extrémité en sélectionnant le pic photoélectrique, pour chaque cristal, en fonction de la position de la source gamma. Les résultats sont représentés sur la Figure IV.13. On observe que tous les cristaux présentent une atténuation exponentielle

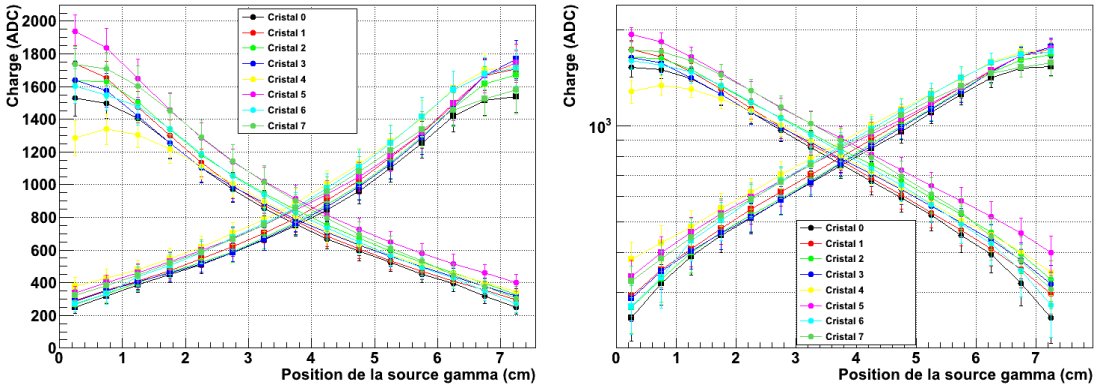


FIGURE IV.13 – *Réponse en lumière en fonction de la position de la source gamma en échelle linéaire à gauche et logarithmique à droite, pour les 8 cristaux du module*

de la lumière sur la zone centrale, comme pour un cristal unique. Néanmoins, les effets de bord se ressentent sur une plus grande zone, jusqu'à 1 cm des extrémités. Cela peut s'expliquer par le revêtement en teflon légèrement abîmé, ou rendu transparent par contact avec la graisse optique. Le niveau de lumière est également comparable, et la dispersion entre les cristaux est de 10 % maximum sur toute la longueur.

De plus, pour tous les cristaux, la symétrie est relativement bonne entre les charges mesurées à chaque extrémité. Vérifions dès à présent les performances en terme de réponse en énergie.

3.3.2 Résolution en énergie

La résolution en énergie a été mesurée à chaque point, pour chaque cristal, à partir de la somme des charges mesurées à chaque extrémité d'un cristal, comme pour un cristal unique. Un ajustement gaussien a été effectué sur le pic photoélectrique, à partir duquel la résolution en énergie a été mesurée. Comme le montre la Figure IV.14, la résolution en énergie se situe entre 15.7±1.2 et 16.4±0.9 % à 511 keV, moyennée sur la longueur des cristaux. En moyenne sur les 8 cristaux, la résolution en énergie est de 16.1±1.1 %.

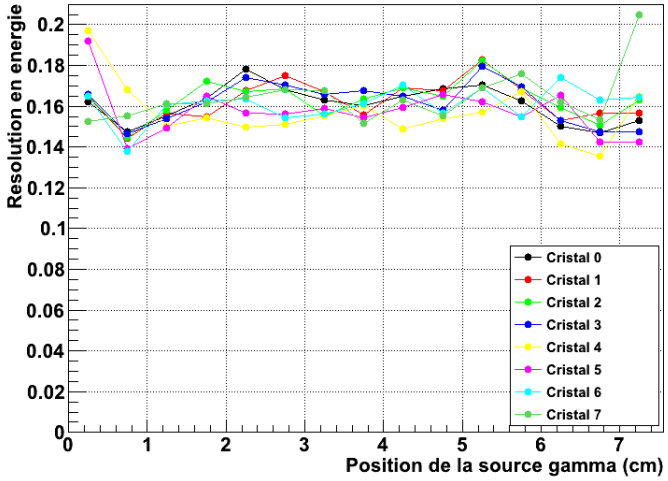


FIGURE IV.14 – *Résolution en énergie en fonction de la position d'interaction du gamma, pour les 8 cristaux du module (les barres d'erreur ne sont pas représentées dans un souci de lisibilité)*

Pour rappel, la résolution en énergie mesurée sur cristal unique avec un revêtement constitué de 150 μm de teflon était de 14.5±0.8 % à 511 keV. Ce qui signifie que la résolution en énergie est ici légèrement dégradée par rapport au cristal unique. Il est très difficile de conclure sur l'origine précise de cette légère perte de résolution en énergie, mais il est possible d'énoncer quelques hypothèses. Cela peut s'expliquer par plusieurs facteurs : le revêtement n'est pas appliqué de la même façon que pour un cristal unique, les cristaux sont lus par 4 SiPM mis en parallèle (donc non ajustés individuellement en gain), et l'alignement entre les cristaux et les SiPM est plus difficile à assurer.

3.3.3 Réponse spatiale

Enfin, la résolution spatiale a été mesurée, dans les mêmes conditions qu'auparavant. La résolution spatiale est présentée sur la Figure IV.15 pour une fenêtre en énergie de 460-560 keV. Plusieurs commentaires sont à faire sur ces résultats. Dans un premier temps, une résolution spatiale de 5 mm au centre est atteinte pour certains cristaux, notamment les cristaux 0 à 3. Les cristaux 4 à 7, les plus éloignés, offrent une moins bonne résolution spatiale, plus proche de 5.5 mm au centre. Ceci est probablement lié à l'élargissement du faisceau gamma, en s'éloignant du collimateur.

3.3.4 Discussion sur les performances du module

Bien que les performances semblent légèrement dégradées par rapport au cas d'un cristal unique, cette validation sur module présente des résultats encourageants. La résolution en énergie est légèrement dégradée, passant de 14.5±0.8 % à 16.1±1.1 % à 511 keV. Ceci peut en partie s'expliquer par le fait que le spectre gamma est plus difficile à ajuster par une gaussienne, en raison des contributions des Compton depuis les autres cristaux (remplissant le spectre entre le front Compton et le pic photoélectrique). En ce qui concerne

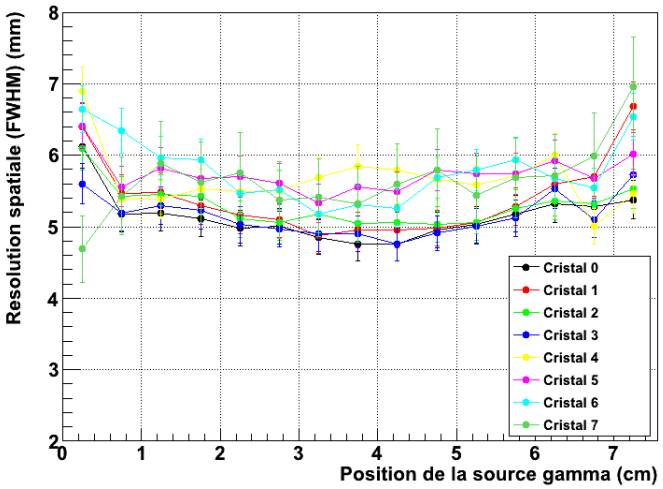


FIGURE IV.15 – *Résolution spatiale en fonction de la position d'interaction du gamma, pour les 8 cristaux du module*

la réponse spatiale, elle n'est guère affectée, et passe de 4.5 mm à 5.0 mm en terme de résolution spatiale au centre. Les cristaux plus éloignés semblent affectés par la divergence du faisceau gamma. Si on tente d'ailleurs de déconvoluer de la divergence du faisceau

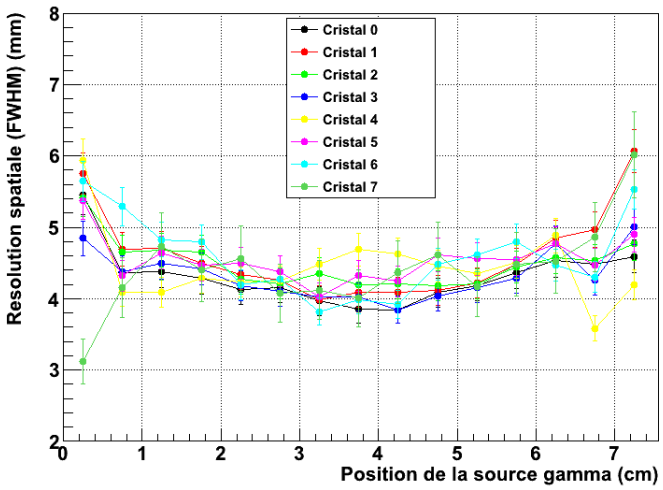


FIGURE IV.16 – *Résolution spatiale en fonction de la position d'interaction du gamma après déconvolution de la divergence du faisceau gamma, pour les 8 cristaux du module*

gamma, de façon adaptative pour les différents cristaux, la Figure IV.16 semble montrer un resserrement des valeurs, et conforter cette hypothèse. Après déconvolution, la résolution spatiale est ramenée au même niveau pour tous les cristaux, aux barres d'erreur près. Cela montre alors que la résolution spatiale intrinsèque est alors de 4.1±0.3 mm au centre, jusqu'à 5.1±0.7 mm aux extrémités pour ce module.

3.4 Influence des diffusions inter-cristaux

L'étude menée de façon générale dans une matrice de cristaux dans la section 2.2 a été prolongée à un arrangement de cristaux de type MoniPET, comme montré sur la Figure IV.10. Nous ne sommes donc plus dans un cas idéal (cristaux tous de même dimension), et nous ne nous intéressons plus uniquement au cristal central comme cristal primaire, mais bien à tous les cristaux d'une rangée : la rangée contenant les numéros 1 à 6 sur la Figure IV.10. Ainsi nous pourrons quantifier la proportion d'événements bien

localisés et la proportion d'événements détectés.

3.4.1 Cas d'une source d'incidence normale

Nous avons dans un premier temps étudié le cas d'une incidence normale, comme auparavant, avec un faisceau de photons gamma monocinétique d'énergie 511 keV. Ce faisceau arrive au centre des cristaux numérotés, depuis le cristal 1 vers le cristal 6. Nous nous sommes intéressés aux indicateurs définis auparavant : proportions d'événements bien localisés et détectés, en fonction du seuil en énergie.

Comme le montre la Figure IV.17 (à gauche), la proportion d'événements détectés est quasiment la même à 450 keV pour tous les cristaux : entre 20 et 21 %. Elle se situe entre 42 et 54 % pour un seuil à 300 keV, avec une différence notable de comportement pour les cristaux 5 et 6 (nous allons y revenir). Cette proportion est donc quasiment la même à 450 keV, peu importe la section des cristaux (6.2x6.2 mm^2 ou 3x6.2 mm^2). En revanche, la proportion d'événements bien localisés diffère sensiblement selon le cristal touché. Comme le montre la Figure IV.17, les cristaux 1 à 4 (de section 3x6.2 mm^2)

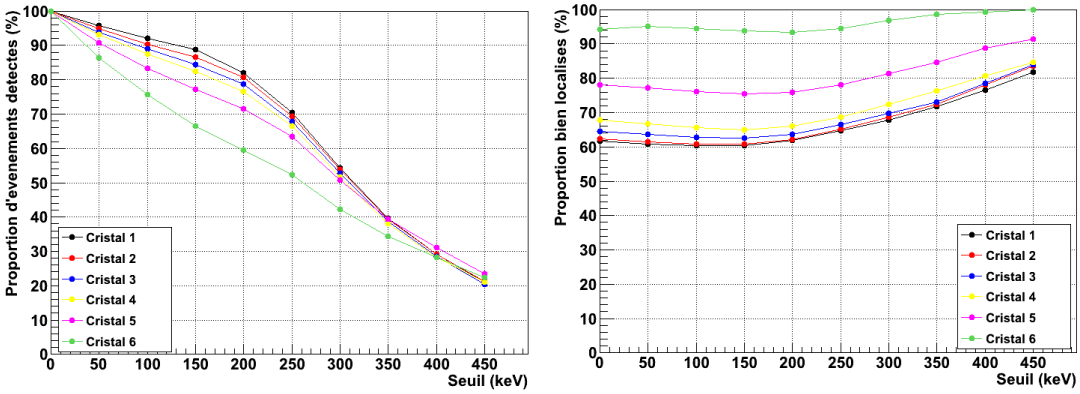


FIGURE IV.17 – *Proportion d'événements détectés (à droite) et d'événements bien localisés (à gauche) pour les 6 cristaux d'une rangée de module MoniPET, fonction du seuil en énergie pour un faisceau gamma d'incidence normale*

présentent une proportion d'événements bien localisés d'environ 70 % pour un seuil à 300 keV. En revanche, cette proportion monte pour le cristal 5 à plus de 80 %, et même à plus de 95 % pour le cristal 6. Ces deux cristaux présentent un comportement particulier. Il y a deux raisons à cela : ces cristaux ont une section plus grande (6.2x6.2 mm^2), et donc offrent une meilleure localisation, comme on l'a déjà montré. D'autre part, le cristal 6 est le dernier de la rangée, et donc a des caractéristiques différentes par effet de bord. Les événements où le cristal 6 est primaire sont particuliers, car il est très rare qu'un autre cristal soit touché par la suite. En effet, les gammas après interaction Compton ont tendance à aller préférentiellement vers l'avant, donc hors des possibilités de détection du module. En conséquence, lorsque le cristal 6 est primaire, il est très souvent également le cristal max, car c'est le seul cristal touché. Donc ce cristal présente une bonne localisation plus élevée, mais également une proportion d'événements détectés plus faible (43 % pour un seuil à 300 keV). Si on suit le même raisonnement que précédemment, on peut également observer le pourcentage de bonne localisation dans la LOR, à savoir dans la rangée de cristaux (car la source gamma est en incidence normale). Dans ce cas, le pourcentage de bonne localisation avec un seuil à 300 keV est de 83 % pour les cristaux de petite section, et monte à 90 % et 97 % pour les cristaux 5 et 6 respectivement.

3.4.2 Cas d'une source d'incidence quelconque

Mais ce raisonnement de la localisation dans la LOR est malheureusement difficilement extrapolable aux cas où l'incidence du gamma n'est pas normale à la surface du module. Afin de se placer dans un cas plus réaliste, nous avons ensuite étudié le cas d'une source étendue isotrope de photons gammas de 511 keV, située à 5 cm du module. Les gammas peuvent donc provenir de toutes les incidences, depuis l'incidence normale jusqu'à une incidence quasiment rasante avec le module. La proportion d'événements détectés en

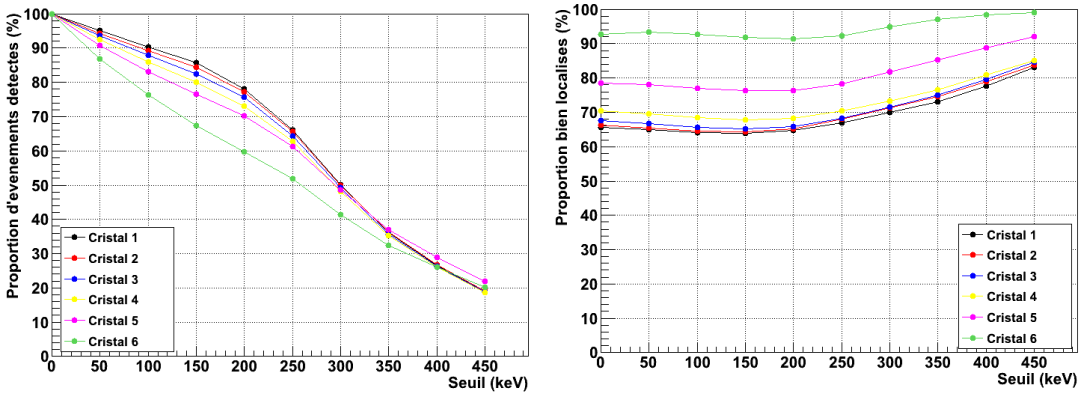


FIGURE IV.18 – *Proportion d'événements bien localisés (à gauche) et d'événements détectés (à droite) pour les 6 cristaux d'une rangée de module MoniPET, fonction du seuil en énergie pour une source étendue isotrope*

fonction du seuil en énergie est très proche du cas d'une source à incidence normale à 1 ou 2 % près, comme le montre la Figure IV.18 à gauche. La proportion d'événements délocalisés est représentée sur la Figure IV.18 à droite, qui montre également des résultats très proches du cas d'une source d'incidence normale, à 1 ou 2 % près selon les cristaux.

3.4.3 Discussion

Il est difficile de conclure simplement sur cette étude car il est question de compromis. On comprend bien qu'avec une coupure en énergie relativement haute (par exemple 450 keV), la localisation sera très précise, mais au prix d'une sensibilité fortement amoindrie : la proportion d'événements détectés est divisée par deux entre un seuil à 300 keV et un seuil à 450 keV. De plus, ces résultats ne tiennent compte que des interactions dans un module. Or, étant donné qu'on parle de coïncidence, les probabilités se multiplient. Par exemple, pour une coupure à 300 keV, il faut prendre en compte la proportion de détectés (environ 50 %) et la probabilité d'interagir dans l'épaisseur de cristaux scintillateurs (environ 85 % pour l'épaisseur de LYSO de 12.4 mm) soit : $0.5 \times 0.85 \simeq 0.42$. À quoi se multiplie la proportion d'événements localisés dans le bon cristal (0.7 environ), le tout au carré pour une coïncidence, ce qui donne en réalité moins de 9 % de coïncidences détectées et bien localisées, sans tenir compte de l'acceptance géométrique du PET. On peut définir un dernier indicateur, le ratio du nombre d'événements bien localisés sur le nombre d'événements mal localisés, qui est alors d'environ 9 pour un seuil à 300 keV. Si on choisi un seuil à 450 keV, seulement 2 % des coïncidences seront alors détectées et bien localisées, mais avec cette fois un ratio du nombre d'événements bien localisés sur le nombre d'événements mal localisés qui monte à environ 32.

Certaines méthodes sont aujourd'hui envisagées et en développement, afin d'améliorer à la fois la sensibilité et le rapport signal sur bruit. En effet, toutes ces mesures ont été effectuées en ne prenant que le cristal ayant détecté le plus d'énergie par événement. Or ce n'est pas a priori le cristal primaire. On peut alors s'intéresser à des cas où 2 cristaux sont touchés, et non pas un, et tenter de reconstruire l'événement (et donc retrouver le

cristal primaire) à partir des informations sur l'énergie. Une étude récente a été effectuée, et montre une augmentation de la sensibilité supérieure à 50 %, mais hélas au détriment d'une dégradation de la qualité d'image [Clerk-Lamalice et al. 2012]. Le gain en terme de performances n'est donc pas évident, ces méthodes demandent encore des développements, mais semblent prometteuses.

C Reconstruction d'image

Le module de cristaux est maintenant validé et maîtrisé, tant concernant les performances cristal par cristal que les performances du module lui-même. L'étape suivante est donc la reconstruction d'image, à partir de deux modules en coïncidence. Nous allons ici nous intéresser à la reconstruction tomographique, qui permet d'obtenir une image tridimensionnelle de la distribution de radiotraceur à partir d'un jeu de données. L'objectif est de donner les bases nécessaires à l'étape suivante : la formation d'une image à partir de deux modules de type MoniPET mis en coïncidence expérimentalement.

1 Méthode

La reconstruction tomographique est l'étape permettant de passer du jeu de données (les coïncidences en l'occurrence) à une image de la distribution de radiotraceur dans le champ de vue.

Il existe de nombreuses méthodes de reconstruction : des métholes analytiques (comme la rétroprojection simple [Oldendorf 1961 ; Muehllehner et Wetzel 1971], puis la rétroprojection filtrée), des méthodes algébriques (comme la méthode ART pour Algebraic Reconstruction Technique [Gordon et al. 1970]), et des méthodes statistiques (telles que MLEM [Shepp et Vardi 1982]).

La reconstruction n'étant pas l'objet central de ces travaux, nous n'allons pas ici décrire toutes les méthodes, mais surtout nous focaliser sur les méthodes statistiques MLEM et OSEM. Nous nous sommes basés sur ces méthodes de reconstruction pour les résultats dans la suite du manuscrit.

Le principe de ces méthodes est de remonter, par corrections successives, à une distribution de radiotraceur qui correspond au mieux aux données mesurées. Cela se résume par l'équation suivante :

$$g = Mf \tag{IV.2}$$

où g représente les données mesurées, f la distribution de radiotraceur et M la matrice système. Cela suppose a priori une discrétisation spatiale de la distribution de radiotraceur. Typiquement, g est un vecteur contenant de l'ordre de 10^7-10^9 éléments : c'est l'ensemble des LOR existantes, et dont les valeurs sont connues. Le nombre d'éléments dans f dépend du champ de vue, ainsi que de l'échantillonnage spatial de ce dernier. Pour un champ de vue typique de 600x600x200 mm^3 et des voxels cubiques de 1 mm^3 par exemple, il y a de l'ordre de 10^7-10^8 éléments dans le vecteur f : c'est ce vecteur que l'on cherche à calculer. Enfin la matrice système M, quant à elle, contient naturellement le produit de ces deux nombres, soit de l'ordre de 10^{15} élements. Un élément M_{ij} de cette matrice représente la probabilité qu'un positron émis dans le voxel j soit détecté en coïncidence dans la LOR i. Les valeurs de cette matrice sont inconnues a priori, mais sont estimées, comme nous allons le voir.

Intéressons-nous dans un premier temps aux méthodes de discrétisation de f, puis à la modélisation de la matrice M, afin d'en arriver à l'algorithme de reconstruction tomographique.

1.1 Paramétrisation de l'image

La méthode la plus évidente a priori, est l'échantillonnage en parallélépipèdes droits de l'image : les voxels. Cette représentation offre l'avantage d'être simple à mettre en œuvre et intuitive. En revanche, elle n'est pas limitée en fréquences spatiales, ce qui n'a pas de sens d'un point de vue physique. D'autres représentations ont alors été développées pour pallier ce problème. On peut citer par exemple les blobs [Lewitt 1992], qui sont une représentation à symétrie radiale, ou encore les "pixels naturels" [Buonocore et al. 1981] qui sont des pixels avec un léger recouvrement avec leurs voisins. Malgré tout, l'échantillonnage en voxels reste la méthode la plus répandue actuellement, et sera utilisée pour la suite.

1.2 Modélisation de la matrice système

La matrice système permet de passer de l'image aux données, et prend en compte nombre d'effets, tant géométriques que physiques. Sa modélisation est donc cruciale et délicate à la fois. Cette matrice comporte idéalement tous les effets décrits jusqu'ici, depuis le libre parcours moyen du positron jusqu'à la détection des coïncidences. Cette approche impliquerait une matrice système dédiée à chaque acquisition, notamment à cause des propriétés de diffusion dépendantes de l'objet dans le champ de vue.

En pratique, différentes approches pour modéliser cette matrice système sont envisageables :

- Une estimation analytique
- Une mesure expérimentale
- Une estimation par simulations Monte Carlo [Rafecas et al. 2000]

L'approche analytique est évidemment extrêment complexe compte tenu de tous les effets à prendre en compte. L'approche expérimentale, quant à elle, demanderait un temps extrêmement long : il faut une source ponctuelle positionnée avec précision, et une statistique conséquente. Elle est de plus impossible dans un contexte clinique. La dernière approche (par Monte Carlo) requiert une grande certitude dans les processus de simulation pour le scanner simulé. Il n'existe donc pas de méthode parfaite.

Une alternative, proposée par Mumcuoglu [Mumcuoglu et al. 1996] puis raffinée par Qi [Qi et al. 1998], consiste à factoriser cette matrice système, en sous-matrices indépendantes et donc plus faciles à estimer. La factorisation suivante est proposée :

$$M = M_{det.sens} M_{det.blur} M_{attn} M_{geom} \tag{IV.3}$$

où :

- $M_{det.sens}$ est une matrice diagonale décrivant la sensibilité individuelle de chaque LOR
- $M_{det.blur}$ est la matrice prenant en compte les imperfections de la détection
- M_{attn} est une matrice diagonale prenant en compte l'atténuation des photons le long de chaque LOR
- M_{geom} est une matrice prenant en compte les effets géométriques sur la détection (angle solide)

Les matrices $M_{det.sens}$, $M_{det.blur}$ et M_{attn} sont généralement obtenues expérimentalement. En particulier, $M_{det.sens}$ est mesurée avec une source uniforme sur tout le champ de vue, avec un grand nombre d'événements (voir paragraphe 2.1 sur la normalisation). Pour M_{attn}, c'est l'acquisition CT (ou en transmission) acquise sur le patient qui permet d'en effectuer une estimation (voir paragraphe 2.2 sur la correction d'atténuation). La matrice $M_{det.blur}$ est plus complexe à estimer, car elle contient les effets d'acolinéarité, de mauvaise localisation de l'interaction, ou encore de diffusion Compton dans les cristaux. À l'inverse, M_{geom} est généralement estimée analytiquement. C'est la matrice permettant

de passer de l'espace image à l'espace des projections : on l'appelle également projecteur. Nous allons justement nous intéresser aux différents types de projecteurs.

1.3 Choix du projecteur

Le projecteur va être choisi pour sa modélisation fidèle des processus physiques mais également pour son faible coût en temps de calcul.

Une méthode très répandue et intuitive est le modèle linéique simple : l'élément $\{\mathrm{M}_{geom}\}_{ij}$ est la longueur d'intersection de la LOR i dans le voxel j. Un algorithme a été développé pour effectuer un tel calcul avec efficacité : le fameux algorithme de Siddon [Siddon 1985]. En revanche, une LOR n'est en réalité pas une ligne, mais plutôt un polyèdre joignant les deux cristaux touchés. Et la probabilité d'interaction n'est pas la même dans toute la profondeur du cristal : plus d'interactions ont lieu sur la zone avant que sur la zone en profondeur du cristal.

Des méthodes de sur-échantillonnage des LOR ont été développées pour répondre à ces problèmes. L'idée est simple : diviser le polyèdre caractérisant la LOR en plusieurs sous-polyèdres [Selivanov et al. 2000 ; Moehrs et al. 2008]. La technique de Siddon est alors utilisée dans chacun de ces sous-polyèdres, donnant une meilleure approximation du volume d'intersection d'une LOR avec un voxel. Des pondérations sont également appliquées aux différents sous-polyèdres, afin de prendre en compte les effets physiques tels que l'atténuation dans les cristaux. La limite de cette méthode est le temps de calcul, qui dépend linéairement du nombre de sous-polyèdres considérés par LOR. D'autres méthodes prenant en compte les effets d'angle solide de l'intersection des cristaux vu depuis le voxel ont été développées [Vandenberghe et al. 2002]. Mais ces dernières sont peu utilisées, encore une fois à cause des limitations en terme de temps de calcul.

Dans notre cas, nous allons rester sur un choix simple : le modèle linéique simple.

1.4 Maximum Likelihood Expectation Maximization (MLEM)

Maintenant que la méthode d'échantillonnage de la distribution de radiotraceur ainsi que la modélisation de la matrice système ont été présentés, détaillons l'algorithme MLEM.

Dérivation de la formule de l'algorithme MLEM

En partant de l'hypothèse que les données sont affectées d'un bruit de Poisson, alors on peut noter le likelihood de la façon suivante :

$$\mathcal{L} = \prod_i e^{-\bar{g}_i} \frac{\bar{g}_i^{g_i}}{g_i!} \tag{IV.4}$$

où le vecteur g représente les données mesurées (donc les LOR), et le vecteur $\bar{g}$ correspond à l'espérance de g. On peut également reformuler $\bar{g}$ comme le produit de la matrice système M par la distribution de radiotraceur $\bar{f}$:

$$\bar{g} = M\bar{f} \tag{IV.5}$$

Le likelihood peut alors se réécrire, sous sa forme logarithmique (log-likelihood) :

$$\mathcal{LL} = \sum_i -(M\bar{f})_i + g_i ln((M\bar{f})_i) - ln(g_i!) \tag{IV.6}$$

Or, on cherche à trouver la distribution de radiotraceur $\bar{f}_i$ qui maximise ce likelihood. Soit après dérivation et réarrangement :

$$\frac{1}{\sum_i M_{i,j}} \sum_i \frac{g_i}{(M\bar{f})_i} M_{i,j} = 1 \tag{IV.7}$$

On obtient ensuite un algorithme itératif en multipliant par $\bar{f}$ de chaque côté, que l'on remplace par des estimées successives f^k :

$$f_j^{k+1} = \frac{f_j^k}{\sum_i M_{i,j}} \sum_i \frac{g_i}{\sum_j M_{i,j} f_j^k} M_{i,j} \tag{IV.8}$$

Cet algorithme est l'algorithme MLEM (avec maximisation de l'espérance de l'estimateur maximum likelihood). Proposé dès 1982 [Shepp et Vardi 1982], il et est à ce jour encore très largement utilisé. La première estimée de la distribution de radiotraceur f^0 est généralement choisie arbitrairement uniforme et positive.

Interprétation des différents termes

Les différents termes peuvent être interprétés physiquement afin de mieux comprendre les différentes contributions de l'algorithme. Le premier terme est souvent appelé le terme de sensibilité, il correspond à la somme des contributions des LOR dans un voxel j donné :

$$\sum_i M_{i,j} = sensibilité_j \tag{IV.9}$$

Il y a également l'opérateur de projection :

$$\sum_j M_{i,j} f_j^k = projection_i \tag{IV.10}$$

C'est ce qui permet de projeter l'image sur l'espace des mesures. Puis vient enfin la rétroprojection dans l'espace image :

$$\sum_i \frac{g_i}{\sum_j M_{i,j} f_j^k} M_{i,j} = rétroprojection_j \tag{IV.11}$$

Cet algorithme présente l'avantage d'être itératif, ne nécessite qu'une image uniforme au départ, et sa convergence a été prouvée. En revanche, il peut être vite gourmand en temps de calcul, de par le grand nombre d'itérations parfois requis pour atteindre l'optimum en terme de qualité d'image. C'est pourquoi une alternative plus rapide est souvent utilisée : OSEM.

1.5 Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM)

La méthode des sous-ensembles ordonnés (OSEM) est fondamentalement basée sur MLEM, mais appliquée séparément à des sous-ensembles de données mesurées, et non pas à l'ensemble complet directement. Elle est proposée en 1994 par Hudson et Larkin [Hudson et Larkin 1994] et est la méthode la plus utilisée actuellement. Chaque itération de l'algorithme MLEM est décomposée en S sous-itérations séquentielles, utilisant uniquement un sous-ensemble des données mesurées g afin d'obtenir une estimée de l'image f. Puis, lorsque les S sous-itérations sont effectuées, une nouvelle itération est effectuée à partir du premier sous-ensemble.

En pratique, les sous-ensembles sont généralement composés de LOR imbriquées, afin d'avoir une information la plus complémentaire possible entre les différents sous-ensembles. Cette méthode permet d'accélérer la reconstruction par rapport à MLEM du nombre de sous-itérations. Concrètement, une reconstruction OSEM avec I itérations et S sous-ensembles est équivalente à une reconstruction MLEM avec I×S itérations.

C'est l'algorithme que nous utiliserons pour les reconstructions tomographiques ultérieures. Bien que ce dernier soit très puissant, il ne prend pas en compte nombre d'effets physiques tel quel, et il est utile voire nécessaire d'effectuer des corrections et raffinements supplémentaires afin d'en tirer des images quantitatives et pertinentes.

2 Corrections et raffinements

Il existe des raffinements et corrections qui s'appliquent à l'algorithme OSEM, afin d'améliorer la qualité d'image finale et la quantification. Nous n'allons pas ici en faire une liste exhaustive, mais se contenter de citer les plus fréquemment rencontrés. Ils seront intégrés dans l'algorithme de reconstruction utilisé par la suite.

2.1 Normalisation

Les différents cristaux, photodétecteurs, ainsi que l'électronique de lecture associée n'ont pas une réponse uniforme dans un PET complet. En effet, malgré la calibration des photodétecteurs, il peut subsister des différences dans l'efficacité de détection des photons gamma, à cause de la non homogénéité des cristaux, ou encore de l'électronique. C'est pourquoi une normalisation est effectuée a posteriori, sur l'imageur PET final. Cela consiste en l'acquisition d'une image à partir d'une source uniforme sur tout le champ de vue (en pratique une source planaire rotative est généralement utilisée), pour ainsi avoir un grand nombre d'événements dans toutes les LOR. Les inhomogénéités apparaissent alors, et peuvent être corrigées par un facteur multiplicatif correctif. Ce type de normalisation est effectuée généralement par le fabricant du PET, avant livraison de ce dernier en hôpital, et les corrections associées sont donc implémentées directement dans l'algorithme de reconstruction.

2.2 Correction d'atténuation

La correction d'atténuation en PET est cruciale pour la quantification. Sans correction d'atténuation, par exemple, l'activité dans les poumons est largement surestimée par rapport aux tissus, alors que c'est généralement l'inverse : les poumons ne fixent que peu le glucose. C'est pourquoi il est nécessaire de corriger de l'atténuation sur chaque LOR. Or, sur une LOR, l'atténuation est indépendante de la position d'annihilation électron-positron. Si on connaît le coefficient d'atténuation à 511 keV intégré sur les lignes de chaque LOR, alors on connaît le facteur correctif à appliquer. En pratique, cette carte d'atténuation est réalisée à l'aide de l'acquisition CT, acquise en parallèle par le PET/CT. Bien que l'énergie des X émis par le CT ne soit pas de 511 keV (et donc les coefficients d'atténuation ne sont pas les mêmes), il existe des méthodes de correction de ces effets bien connues et largement utilisées aujourd'hui [Kinahan et al. 1998]. La correction d'atténuation est implémentée dans tous les PET cliniques actuels.

2.3 Correction des coïncidences fortuites

Les coïncidences fortuites, quasiment inexistantes à basse activité dans le champ de vue, sont non négligeables lors d'une acquisition clinique. Ces dernières contribuent aussi à une mauvaise quantification.

Il est évidemment difficile de discerner une coïncidence fortuite d'une coïncidence vraie au cas par cas. Mais il est possible d'avoir une estimation du nombre de coïncidences fortuites par LOR sur une acquisition, et ainsi d'appliquer un facteur correctif en conséquence. Afin d'estimer le nombre de coïncidences fortuites par LOR, la méthode la plus répandue consiste à utiliser une fenêtre de coïncidence temporelle retardée. Cette fenêtre, de même largeur temporelle que la fenêtre de coïncidence, est retardée typiquement de quelques centaines de nanosecondes pour n'obtenir que des coïncidences fortuites. Ainsi, cela permet d'obtenir une estimation du nombre de coïncidences fortuites par LOR, à soustraire lors de la reconstruction. En pratique, ces données sont assez bruitées, et des techniques de filtrage ont été proposées. Elles consistent à appliquer un filtre sur les coïncidences retardées avant de les soustraire, améliorant le rapport signal sur bruit de 15 % [Brasse et al. 2005]. Ces méthodes sont implémentées dans les PET cliniques actuels.

2.4 Correction des coïncidences diffusées

Une autre source de bruit et de biais dans la quantification est la présence de coïncidences diffusées. De nombreuses méthodes ont été développées afin de corriger ces effets.

La méthode la plus simple est bien évidemment la coupure en énergie. Mais, étant donné que la résolution en énergie est rarement inférieure à 12 % à 511 keV, la fenêtre en énergie ne peut être trop réduite pour ne pas pénaliser la sensibilité, et est donc finalement peu sélective sur les diffusés. Il existe également des méthodes de soustraction du bruit de fond [Cherry et Huang 1995], mais qui ne sont guère plus utilisées actuellement.

Une méthode plus répandue est la méthode de simulation de diffusion simple (nommée SSS pour Single Scatter Simulation), proposée dès 1991 [Barney et al. 1991]. Elle consiste, à partir de la carte d'atténuation et d'une estimée de la distribution de radiotraceur, à effectuer une simulation analytique des diffusions simples. Concrètement, à partir de la loi de Klein-Nishina, on peut remonter à la probabilité pour chaque LOR de contenir des diffusés, et ce pour chaque point d'annihilation dans le corps du patient, le tout par calcul analytique. Cette méthode est implémentée dans certains tomographes cliniques actuels.

Une variante consiste non pas à effectuer les simulations analytiquement, mais par Monte Carlo. Elle a été proposée dès 1995 [Levin et al. 1995]. Cette méthode présente de nombreux avantages sur la méthode analytique : elle permet de prendre en compte les diffusions multiples, ou encore la réponse des détecteurs. Néanmoins, elle est en conséquence beaucoup plus gourmande en temps de calcul, et est donc peu utilisée en clinique.

2.5 Modélisation dans l'espace image : Point Spead Function (PSF)

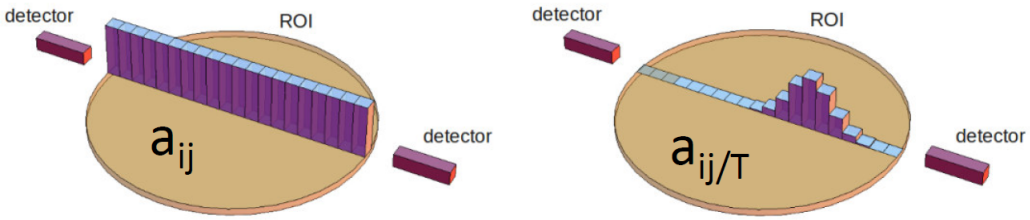
La méthode de la PSF consiste à modéliser dans l'espace image les différents effets (physiques ou liés à la détection) dégradant la résolution spatiale. Cela revient notamment à modifier la relation IV.3 de la façon suivante :

$$M = M_{det.sens} M_{attn} M_{geom} M_{PSF} \tag{IV.12}$$

Plutôt que de chercher des modèles fins dans l'espace des mesures, il s'agit alors de prendre en compte tous les effets dégradant la résolution spatiale à travers la matrice M_{PSF}. En pratique, c'est une convolution de l'image avec un noyau généralement gaussien, parfois non isotrope et non stationnaire pour plus de précision. Il a été montré que cette méthode offre des améliorations en terme de résolution spatiale et en terme de bruit dans l'image [Reader et al. 2003]. La difficulté reste à estimer correctement la FWHM de la convolution à appliquer : une FWHM sous estimée n'offrira pas une image optimale, mais une FWHM surestimée donnera des artefacts dans l'image.

2.6 Mesure du TOF

La mesure du temps de vol (TOF pour Time Of Flight) permet de contraindre la position de l'annihilation électron-positron sur la LOR. Grâce à la connaissance des temps de détection des deux photons, il est possible de borner la position de l'annihilation. Ainsi, lors de la rétroprojection dans la reconstruction tomographique, les éléments de la LOR sont affectés d'une pondération, liée à la probabilité de désintégration le long de la LOR (voir Figure IV.19). Évidemment, cette mesure est associée à la résolution temporelle du détecteur. C'est précisément cette résolution temporelle qui donne la pondération le long de LOR dans la reconstruction tomographique. Il devient alors évident qu'une résolution temporelle très fine permet de contraindre énormément la rétroprojection. Cela offre non seulement une convergence plus rapide de la reconstruction, mais également des images moins bruitées. La dernière génération de PET cliniques, utilisant des cristaux de LYSO ou LSO, offrent l'information sur le temps de vol, avec des résolutions temporelles de



(a) Conventional reconstruction (b) Time-of-flight reconstruction

FIGURE IV.19 – *Rétroprojection dans le cas de reconstruction conventionnelle (a) et dans le cas de reconstruction avec TOF (b)*

l'ordre de 550 ps [Zaidi et al. 2011 ; Jakoby et al. 2011 ; Bettinardi et al. 2011], ce qui correspond à une résolution spatiale d'environ 8 cm.

3 Conclusion sur la reconstruction tomographique

Sans entrer dans les détails sur les différentes méthodes de reconstruction PET, nous avons résumé les points essentiels permettant de comprendre la reconstruction. Nous sommes alors en mesure de réaliser la première reconstruction tomographique de MoniPET sur des données expérimentales, obtenues à partir de deux modules en vis-à-vis et en coïncidence.

D Mise en coïncidence de deux modules : formation de la première image

Dans cette partie, nous allons présenter la formation de la première image, à l'aide de deux modules en coïncidence. Ainsi, après avoir décrit le dispositif expérimental, nous discuterons les résultats obtenus et la première image. Ces mesures ne se veulent pas une estimation absolue des performances de l'imageur MoniPET : c'est une preuve de faisabilité expérimentale de la reconstruction tomographique à l'aide de division de lumière. Les performances de l'imageur MoniPET dans sa géométrie finale seront estimées dans le chapitre V par simulation.

1 Matériels et méthodes

Avant de présenter les résultats, nous allons ici définir le dispositif expérimental basé sur deux modules, puis les méthodes employées pour traiter les données depuis la localisation par division de lumière jusqu'à la reconstruction tomographique.

1.1 Dispositif expérimental : mise en coïncidence de deux modules

Le dispositif expérimental est composé de deux modules, mis en coïncidence électroniquement, et placés dans un banc de mesure avec une source sur une platine rotative.

Les modules

Le dispositif expérimental est basé sur le module décrit dans la partie 3.2, qui est pour mémoire composé de huit cristaux de LYSO de 75x6.2x6.2 mm^3. À l'aide de deux modules tels que ce dernier placés en regard, et d'une source située au centre sur une

platine rotative, il est possible de former les premières images. Le dispositif est schématisé sur la Figure IV.20. Une source de ^{22}Na est utilisée, d'une activité d'environ 200 kBq, et

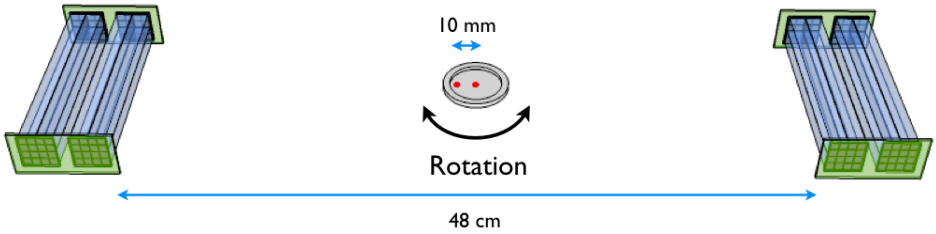


FIGURE IV.20 – *Schéma du dispositif expérimental avec mise en coïncidence de deux modules et d'une source placée sur une platine rotative au centre*

ayant une dimension spatiale estimée à environ 3 mm. Cette dernière a été placée en deux positions (x,y) : au centre du champ de vue (0,0), et excentrée de 1 cm sur la droite du centre du champ de vue (1,0).

Traitement électronique et lecture des voies

Nous avons en tout 32 voies de lecture, toutes lues par une unique carte EASIROC, avec les caractéristiques précédemment définies. Chaque voie est ajustée en tension afin d'uniformiser les réponses des SiPM, et la réponse de chaque cristal a été caractérisée afin notamment de connaître son coefficient d'atténuation lumineuse α. D'un point de vue électronique, un système proche de celui défini dans la partie 3.2 a été utilisé. Pour chaque module, un OU de chaque extrémité est effectué, puis un ET de ces deux OU est effectué. Ce ET a pour objectif de s'affranchir du bruit des SiPM notamment. Enfin, la coïncidence entre les deux modules est effectuée par un ET de ces deux signaux logiques. Si toutes ces étapes sont passées, alors les informations sur la charge mesurée dans les 32 voies sont transmises par USB vers l'ordinateur d'acquisition.

Banc de mesures

Enfin, la source est placée sur une platine rotative (Owis, modèle DMT-65), afin de reproduire un anneau PET complet par rotation. Cela amène des limites sur le type d'acquisition : seule une source dans le champ de vue des deux modules et donc proche du centre du champ de vue est envisageable. De plus, il n'est pas possible d'imager un fantôme complexe (type Derenzo par exemple), car seule une fraction des coïncidences diffusées sera détectée. En tenant compte de l'espacement de 48 cm entre les deux modules, ainsi que leur longueur de 75 mm, 9 pas de rotation de la source permettent d'effectuer une acquisition complète. Au final, avec des pas de 20°, le détecteur est équivalent au système schématisé sur la Figure IV.21. Pour chaque position du moteur, une acquisition de deux heures est effectuée, avec environ 50 coups par seconde détectés. La profondeur axiale étant limitée à 12.4 mm avec deux cristaux, seules des images bidimensionnelles seront reconstruites.

1.2 Traitement des données

Pour chaque événement détecté, la charge mesurée dans les 32 voies de lectures est enregistrée. C'est à partir de ces informations que l'image sera reconstruite par la suite. On peut alors décomposer en deux étapes le processus de reconstruction. La première étape est la localisation de l'interaction des photons gamma par division de lumière.

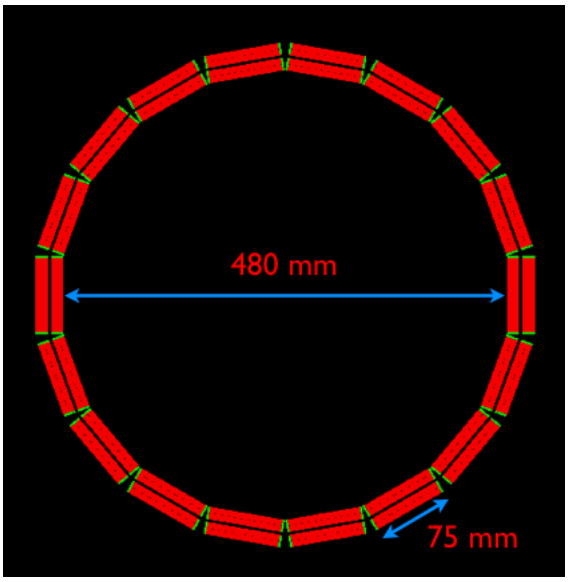


FIGURE IV.21 – *Schéma équivalent du PET expérimental, composé de 18 blocs, d'un diamètre interne de 48 cm*

La seconde étape, une fois la position d'interaction des gammas de chaque coïncidence connues, est la reconstruction tomographique.

Localisation par division de lumière

Comme nous l'avons déjà indiqué, chaque cristal a été caractérisé et calibré auparavant, et ainsi la localisation par division de lumière peut être effectuée dans des conditions optimales. Selon les méthodes déjà évoquées, la position d'interaction du photon gamma est mesurée à l'aide de la méthode logarithmique, et une correction en énergie est ainsi appliquée. Dans chaque module, le cristal max (dans lequel l'énergie déposée est la plus élevée) est alors sélectionné pour donner une localisation tridimensionnelle de la position d'interaction. Si l'énergie déposée est supérieure à 300 keV et inférieure à 600 keV dans les deux modules, alors la coïncidence est conservée, et est utilisée pour la reconstruction tomographique.

Reconstruction tomographique

À partir du jeu de données préalablement sélectionné, la reconstruction tomographique est appliquée. L'algorithme OSEM est utilisé, avec un modèle de projection linéique (algorithme de Siddon [Siddon 1985]), sans raffinements supplémentaires. L'espace image est échantillonné avec des pixels de 1x1 mm^2.

2 Formation de la première image

À partir des deux positions imagées, l'image présentée sur la Figure IV.22 a été reconstruite par superposition où l'on distingue les deux points sources. Sur cette image, il est déjà possible de constater que les deux sources sont résolues, mais que l'image semble légèrement bruitée. Malgré une statistique a priori suffisante pour une telle image (environ 10^6 coïncidences retenues), il n'y a que peu de LOR en raison de la petite dimension axiale, ce qui peut expliquer en partie le bruit dans l'image. À partir de cette image, le profil moyenné sur les deux lignes centrales a été tracé (voir Figure IV.22), afin d'en tirer deux indicateurs : la distance entre les points reconstruits et la résolution spatiale

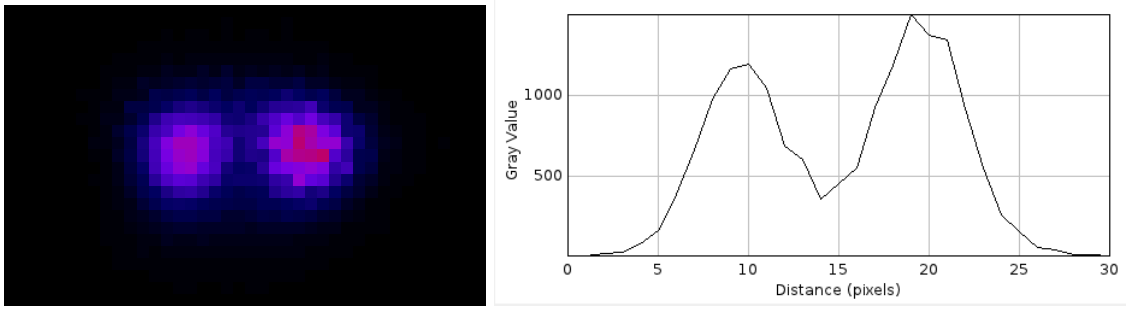


FIGURE IV.22 – *À gauche : image après reconstruction des deux points sources ; à droite, profil associé moyenné sur les deux lignes centrales*

associée. Ces deux indicateurs ont été mesurés à l'aide d'un ajustement gaussien des deux sources sur le profil.

Premièrement, la distance entre les deux sources après reconstruction est de 9.8 mm, alors que les deux sources sont séparées de 10.0 mm. Ceci ne permet en rien de conclure sur la linéarité de la réponse dans le champ de vue, mais est encourageant et montre la robustesse de la reconstruction tomographique dans la zone centrale du champ de vue.

Ensuite, la résolution spatiale (FWHM) mesurée est de 5.8±0.2 mm au centre et 5.6±0.2 mm pour le point excentré. En prenant en compte le fait que la source n'est pas ponctuelle, mais plutôt de forme cylindrique d'un diamètre d'environ 3 mm, il est alors possible de déconvoluer la dimension de cette dernière de la résolution spatiale. On obtient après déconvolution une résolution spatiale de 5.0±0.2 mm et 4.7±0.2 mm, pour le point du centre et le point excentré respectivement.

Bien que ces résultats soient préliminaires (la reconstruction tomographique n'est pas optimisée, la source est relativement étendue, le nombre de LOR réduit...), ils offrent d'ores et déjà une résolution spatiale de l'ordre de 5 mm, soit la résolution spatiale définie dans le cahier des charges du chapitre II, tout en montrant un positionnement spatial correct des sources.

Conclusion du chapitre

Ce chapitre a commencé par présenter les notions de base autour de l'imagerie PET, afin d'en pointer les limites intrinsèques en terme de résolution spatiale. Puis les choix instrumentaux de MoniPET ont été passés en revue, et validés en tant que module. En particulier, les performances par division de lumière et la diffusion inter-cristal ont été étudiés. Enfin, après avoir défini les notions liées à la reconstruction tomographique (et en particulier autour de l'algorithme OSEM), la première image a été formée, à partir de deux modules mis en coïncidence. Cette mesure présente des résultats encourageants, avec une résolution spatiale inférieure à 5 mm. Mais ces derniers ne présentent pas une valeur absolue des performances : ils sont une preuve de faisabilité expérimentale de la reconstruction d'image à partir du concept de division de lumière. Nous allons estimer par simulations les performances de l'imageur MoniPET dans sa configuration complète dans le chapitre V.

V Performances de l'imageur MoniPET

Chacun a raison de son propre point de vue, mais il n'est pas impossible que tout le monde ait tort.

Gandhi

Sommaire

A L'imageur MoniPET : configuration finale et simulations 145
1 Arrangement des cristaux et géométrie 145
2 Simulations et traitement des données 146
3 Algorithme de reconstruction tomographique pour MoniPET 149
B Performances de l'imageur MoniPET 149
1 Conditions de simulations 149
2 Résolution spatiale intrinsèque : mire de points sources 150
3 Fantôme de type Derenzo 150
4 Protocole NEMA NU 2 : évaluation standardisée des performances de MoniPET 152
5 Performances de MoniPET : résumé comparatif 161
C Introduction à la quantification en suivi thérapeutique 164
1 Les différents indicateurs et critères 164
2 Discussion 165
Conclusion du chapitre 166

Ce chapitre présente les premiers résultats caractérisant les performances de MoniPET dans sa configuration complète par simulations GATE. Ces résultats ont été obtenus en y injectant l'ensemble des caractéristiques et performances instrumentales présentées dans les chapitres III et IV. La validation du concept de MoniPET sera établie à partir de standard PET : le protocole NEMA. Enfin, un éclairage sera donné concernant la quantification, notamment dans le cas du suivi thérapeutique.

A L'imageur MoniPET : configuration finale et simulations

Nous allons dans un premier temps définir la configuration finale de l'imageur PET, en termes de géométrie et d'arrangement des cristaux et photodétecteurs. Ensuite, nous allons préciser quels modèles ont été choisis afin de prendre en compte les résultats expérimentaux dans les simulations, et enfin nous apporterons quelques éléments de détails sur la reconstruction tomographique associée.

1 Arrangement des cristaux et géométrie

La configuration finale est basée sur la géométrie hexa, définie dans le chapitre II. Les contraintes instrumentales sont maintenant fixées : les cristaux ainsi que les photodétecteurs sont connus. Pour rappel, suite aux tests expérimentaux, nous avons arrêté notre choix sur des cristaux de LYSO (fournis par Neyco), de 75 mm de long. Ils seront lus à chaque extrémité par des matrices de SiPM Hamamatsu.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre IV, il y a dans la dimension axiale 16 cristaux les uns à la suite des autres, comme le montre la Figure V.1 (à gauche). Les modules sont

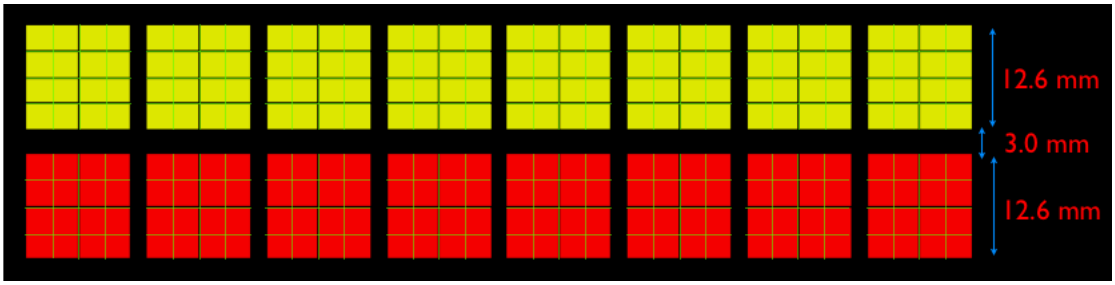


FIGURE V.1 – *Vue de coupe d'un bloc de MoniPET : en jaune des cristaux de section 3×6.2 mm², en rouge des cristaux de section 6.2×6.2 mm², en traits fins vert les SiPM associés*

séparés dans la dimension axiale de 2 mm. Soit un PET de dimension axiale totale de 114.8 mm.

L'épaisseur totale de matière LYSO est de 24.4 mm, soit 4 cristaux de 3 mm et 2 cristaux de 6.2 mm. Une telle épaisseur de LYSO atténue environ 87 % des photons de 511 keV. À cette dernière s'ajoute 3 mm d'intervalle entre les deux types de cristaux, et 4x0.2 mm d'interstice entre cristaux. Soit une profondeur totale de 28.2 mm, hors câbles, électronique de lecture et structure mécanique.

Les matrices de SiPM étant nécessaires à chaque extrémité, chaque bloc est alors lu par 32 matrices, comme on peut le voir sur la Figure V.1 (à droite). En terme de voies de lecture, en comptant 2 voies de lecture par cristal, cela représente au total 192 voies de lecture par bloc.

Les matrices de SiPM étant très peu épaisses ($\simeq$ 1.4 mm), il est possible de coller dos à dos les cristaux dans la longueur, comme illustré sur la Figure V.2. Ainsi les cristaux de

FIGURE V.2 – *Vue de l'agencement dos à dos des cristaux couplés au SiPM : en jaune des cristaux de section 3×6.2 mm², en rouge des cristaux de section 6.2×6.2 mm², en vert les matrices de SiPM*

longueur 75 mm sont séparés entre eux de 5 mm, et lus par des SiPM à chaque extrémité.

L'imageur PET complet est composé de 28 blocs, arrangés selon la géométrie hexa précédemment définie, avec quelques ajustements liés aux dimensions des cristaux, comme le montre la Figure V.3. Au total, on dénombre 2688 cristaux de LYSO, dont 896 de section

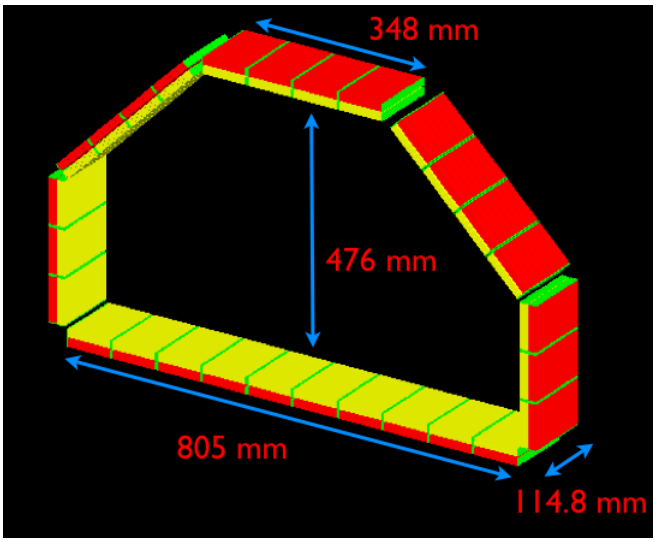


FIGURE V.3 – *Vue complète de la géométrie de MoniPET : en jaune des cristaux de section 3×6.2 mm², en rouge des cristaux de section 6.2×6.2 mm², en vert les matrices de SiPM*

6.2x6.2 mm² et 1792 de section 6.2x3 mm², lus par 896 matrices de SiPM, et 5376 voies de lectures individuelles (en supposant 2 voies de lecture par cristal). Néanmoins, en ce qui concerne les voies de lecture, il n'est pas exclu d'en diminuer sensiblement le nombre. Il est envisagé d'étudier le binning des voies de lecture, afin d'en diviser par deux (voire plus) le nombre total. Ce point sera abordé plus en détail dans les perspectives, et pourrait faire l'objet d'un dépôt de brevet.

Cet arrangement offre une largeur à la base de 805 mm, pour une hauteur maximum (au centre) de 476 mm. La hauteur à 200 mm du centre est quant à elle de 442 mm, pour une largeur au sommet de 348 mm.

2 Simulations et traitement des données

Après avoir défini la géométrie complète, il reste à définir les simulations et modélisations associées, prenant en compte les résultats expérimentaux, dans l'objectif d'estimer les performances de façon réaliste.

Les simulations Monte Carlo sont réalisées à l'aide de la plateforme logicielle GATE [Jan et al. 2004 , 2011], GATE étant elle-même basée sur la librairie Geant4 [Agostinelli et al 2003 ; Allison et al 2006]. Geant4 est un ensemble complet de modèles physiques validés, permettant la description de géométries complexes ainsi que la génération et le suivi de particules. À partir de la liste des interactions rayonnement-matière au sein de volumes donnés, les hits sont stockés dans des fichiers. Ces derniers peuvent ensuite être traités en injectant en paramètres des caractéristiques expérimentales, et ainsi remonter jusqu'à la formation d'images. En revanche, le temps mort n'a pas pu être estimé expérimentalement, et ne sera donc pas modélisé.

Modélisation de la résolution en énergie

En raison du mode de lecture classique en PET (plusieurs cristaux par photodétecteur, et partage de lumière), GATE somme par défaut toute l'énergie déposée suite à un événement gamma dans les différents cristaux, et l'assigne dans le cristal max. C'est ce

cristal max qui est ensuite considéré comme celui ayant détecté l'événement. Dans notre cas, cela ne reflète pas la réalité. C'est bien le cristal max qui est enregistré comme ayant détecté l'événement, mais l'énergie collectée dans les cristaux adjacents n'est pas prise en compte. Cette différence baisse la sensibilité, notamment après coupure en énergie. Un blur gaussien en énergie a donc été appliqué sur l'énergie mesurée dans le cristal max, avec une valeur de 17 % à 511 keV pour les cristaux de section 3x6.2 mm^2, et 15 % à 511 keV pour les cristaux de 6.2x6.2 mm^2, conformément aux valeurs obtenues dans le chapitre III.

Localisation de l'événement

Avec GATE, la position d'un single est mesurée par barycentrage des différents hits (photoélectrique, Compton le cas échéant) avec pondération par l'énergie déposée lors de ces interactions. Il nous a fallu ici également adapter GATE pour permettre la lecture individuelle des cristaux.

Pour simuler le blur sur la position, qui est la partie la plus délicate et critique, il a été nécessaire de modéliser la réponse spatiale expérimentale. Ainsi, les résultats expérimentaux ont pu être modélisés à l'aide de la forme analytique de la résolution spatiale. Cette dernière est définie par la relation suivante pour rappel :

$$\sigma_x = \frac{e^{\alpha L/4}}{\alpha\sqrt{gY E_\gamma}}(cosh(\alpha x))^{1/2} \tag{V.1}$$

où la résolution spatiale σ_x dépend de la longueur du cristal L, du coefficient d'atténuation lumineuse α et de l'énergie déposée E_γ. En pratique, la résolution spatiale a été modélisée avec cette forme analytique sur la partie centrale du cristal (x $\in$]0.75;6.75[) et avec une valeur constante aux extrémités (x $\in$ [0;0.75] $\cup$ [6.75;7.5]), comme le montre la Figure V.4. Ceci en raison des points extrêmes qui présentent un comportement particulier par effets de bords. Étant donné que la résolution spatiale dépend non seulement de l'énergie déposée

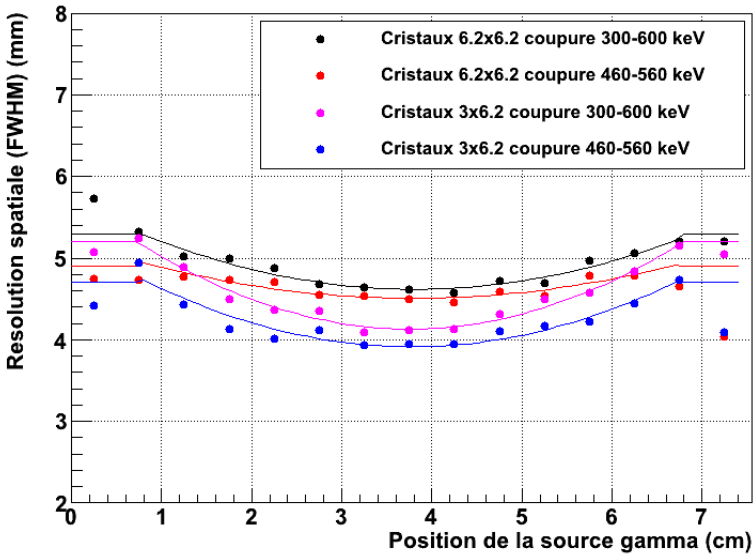


FIGURE V.4 – *Modélisation (en traits pleins) et résultats expérimentaux (points) de la résolution spatiale, pour les deux types de cristaux (section 3×6.2 et 6.2×6.2) et deux fenêtres en énergie (460-560 et 300-600 keV)*

dans le cristal, mais également du type de cristal (section 6.2x6.2 mm^2 ou 3x6.2 mm^2), quatre cas ont été distingués pour améliorer le réalisme de la modélisation :

– Cristal max de section 6.2x6.2 mm^2 et énergie mesurée dans le pic photoélectrique ([460;560] keV)

- Cristal max de section 6.2x6.2 mm^2 et énergie mesurée hors du pic photoélectrique ([300;460[∪]560;600] keV)
- Cristal max de section 3x6.2 mm^2 et énergie mesurée dans le pic photoélectrique ([460;560] keV)
- Cristal max de section 3x6.2 mm^2 et énergie mesurée hors du pic photoélectrique ([300;460[∪]560;600] keV)

Comme on le voit sur la Figure V.4, ces quatre cas correspondent à des résolutions spatiales différentes, il est donc intéressant de discriminer entre ces différents cas. En conséquence, les événements d'énergie inférieure à 300 keV, ou supérieure à 600 keV, sont rejetés par la suite. À ce niveau, nous avons défini les singles, et effectué une première sélection en énergie. Les coïncidences sont maintenant à construire à partir de ces singles.

Construction des coïncidences, attribution des LOR

Si deux singles sont validés (dans la fenêtre en énergie notamment) et détectés dans la fenêtre de coïncidence temporelle par défaut définie d'une largeur de 4 ns, alors il y a coïncidence. Si plus de deux singles sont détectés dans la fenêtre temporelle, l'événement est rejeté. Pour rappel, la localisation de ces deux singles forme une LOR. Contrairement au cas classique, l'événement n'est pas localisé de façon discrète dans les trois dimensions (un cristal détecté = une position discrète dans l'espace) : dans la dimension longitudinale des cristaux la mesure est continue. Pour se rapporter au cas classique, afin d'attribuer la position mesurée à une position discrète et appliquer la reconstruction tomographique usuelle, nous avons échantillonné l'espace dans la longueur des barreaux, avec un pas de 4 mm. Ainsi la LOR définie pour la suite de la reconstruction tomographique sera celle passant par le centre de ces deux éléments discrets, de dimension 4x6.2x6.2 mm^3 ou 4x6.2x3 mm^3 selon la section du cristal touché. Ce procédé est résumé et schématisé sur la Figure V.5. D'autres méthodes permettant de s'affranchir de cet échantillonnage (qui

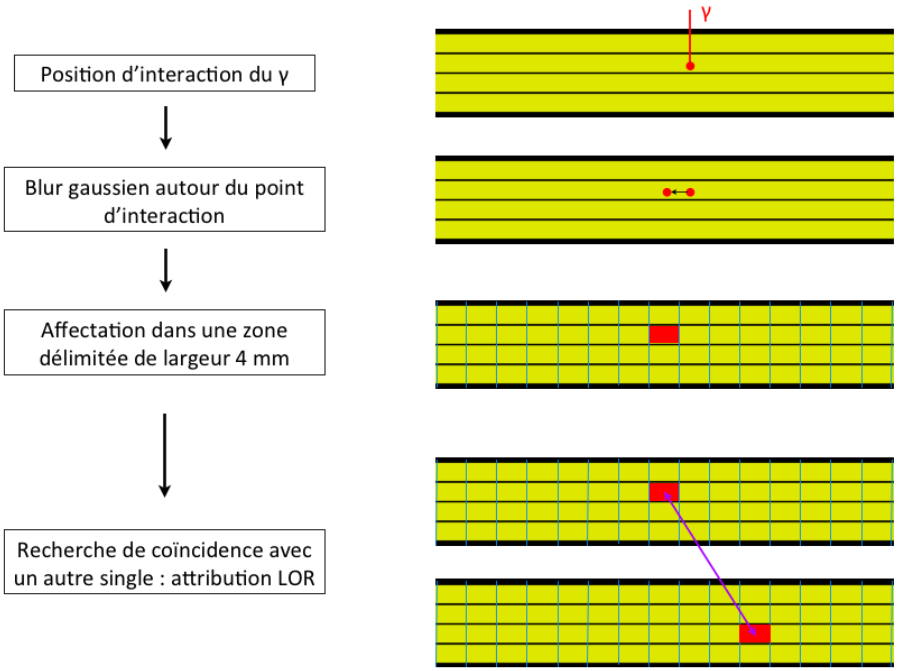


FIGURE V.5 – *Schéma récapitulatif du procédé depuis la construction du single jusqu'à la LOR en coïncidence*

dégrade la résolution spatiale) sont à investiguer. Une fois les coïncidences construites, et les LOR connues, il est possible de procéder à la reconstruction tomographique.

L'information sur la profondeur d'interaction (ou DOI pour Depth Of Interaction) augmente considérablement le nombre de LOR, dont certaines sont superposées. En comptant alors 19 positions possibles par barreau, pour 2688 barreaux, le tout élevé à la puissance 2, cela représente plus de 2.6×10^9 LOR pour notre système. C'est le facteur limitant pour l'échantillonnage en éléments de volume du cristal scintillateur : 4 mm est donc la limite pour les possibilités de l'ordinateur utilisé (32 Go de RAM).

3 Algorithme de reconstruction tomographique pour MoniPET

Maintenant que la configuration définitive est connue, définissons l'algorithme utilisé pour l'évaluation des performances de l'imageur PET. Cet algorithme s'est appiyé et a été adapté des travaux de Simon Stute, qui a travaillé à l'optimisation de la reconstruction tomographique sur l'imageur Philips Gemini GXL [Stute 2010].

Dans un premier temps, le champ de vue a toujours été échantillonné avec des voxels cubiques de $1\,mm^3$, soit un quart de la résolution spatiale attendue. La modélisation de la matrice système s'est restreinte à un modèle linéique de projecteur, selon l'algorithme de Siddon cité dans le chapitre IV. Un soin particulier a notamment été apporté à la localisation des cristaux, et l'attribution des LOR. Chacune des LOR, bien que projetée selon un modèle linéique, est projetée non pas selon le centre, mais selon la profondeur d'interaction la plus probable dans le cristal, tenant compte de l'absorption des photons gamma.

Une correction d'atténuation a été effectuée, pour permettre une quantification non biaisée par les densités des différents tissus et matériaux. Néanmoins, aucune acquisition CT n'a été simulée, et donc la carte d'atténuation est directement obtenue à partir du fantôme simulé dont les propriétés sont connues. Cette approximation est largement usitée. Une modélisation de la PSF stationnaire et isotrope est également implémentée, utilisant un noyau gaussien de FWHM 4 mm, afin de prendre en compte les effets liés à la résolution spatiale de l'imageur dans la reconstruction. Une correction des diffusés est également implémentée, utilisant la méthode SSS (Single Scatter Simulation), citée dans le chapitre IV. Les résultats qui seront présentés par la suite auront été reconstruits avec cet algorithme robuste et relativement rapide en temps de calcul.

Signalons au passage que d'autres raffinements ont été évalués : un sur-échantillonnage des LOR, une implémentation de la PSF non stationnaire et non isotrope, ou encore la prise en compte de l'angle solide dans la projection des LOR. Tous ces raffinements augmentent considérablement le temps de calcul pour une amélioration peu significative des résultats, et n'ont pas été employés par la suite.

B Performances de l'imageur MoniPET

La configuration de l'imageur est maintenant définie, les données expérimentales, après modélisation, ont été prises en compte, et la reconstruction tomographique associée est également définie. Les performances de l'imageur MoniPET vont maintenant être évaluées, à travers des fantômes typiques (un fantôme de type Derenzo, une "mire" de points source), mais également le standard de l'évaluation des performances PET : le protocole NEMA NU 2.

1 Conditions de simulations

Avant d'estimer les performances de l'imageur PET, résumons les conditions de simulations. Les simulations ont été effectuées à l'aide de GATE, version 6.2, sur un cluster de

calcul interne au laboratoire IMNC, composée à présent d'environ 700 CPU, dont environ 200 ont été effectivement utilisés. La mémoire vive nécessaire pour les simulations GATE est de l'ordre de 1 Go par CPU. Le temps de calcul nécessaire pour les simulations les plus lourdes (le fantôme de Jaszczak en particulier) était de l'ordre de 50000 heures CPU, en incluant le traitement des hits personnalisé (présenté dans la partie A.2). Enfin, la source utilisée n'est pas directement émettrice de β^+, mais de deux photons gamma, réduisant ainsi d'environ 25 % le temps de calcul nécessaire. Concrètement, la simulation est effectuée depuis le lieu d'annihilation du β^+, et non pas son lieu d'émission. Le libre parcours moyen du positron émis par le ^{18}F dans de l'eau est de 0.6 mm [Partridge et al. 2006 ; Jodal et al. 2012]. Cela implique que la résolution spatiale est légèrement sous-estimée, par exemple une résolution spatiale mesurée de 3.00 mm serait en réalité de 3.06 mm, ce qui est acceptable.

2 Résolution spatiale intrinsèque : mire de points sources

Dans un premier temps, afin d'estimer la résolution spatiale intrinsèque, nous avons simulé une mire de points sources, espacés de 2 cm les uns des autres, dans tout le champ de vue, comme l'illustre la Figure V.6. Chaque point source a une activité de 10 kBq, pour

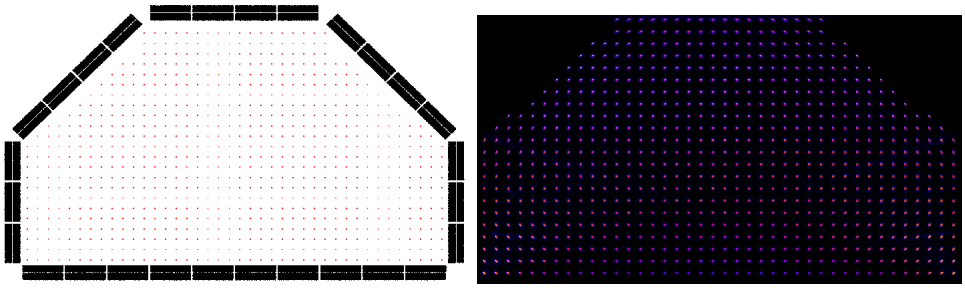


FIGURE V.6 – *À gauche : Vue de la mire de points source, espacés de 2 cm les uns des autres dans le champ de vue de l'imageur MoniPET ; à droite : image de la mire après reconstruction tomographique*

un temps d'acquisition de 50 s. Le tout est placé dans l'air : il n'y a pas d'atténuation, pas de diffusion, c'est donc un cas parfait qui permet d'évaluer la réponse spatiale intrinsèque (linéarité, résolution) de l'imageur dans tout le champ de vue.

L'image reconstruite (Figure V.6, à droite) ne montre pas de distorsions visibles. À partir de cette image, non seulement la résolution spatiale a été mesurée, mais également les distorsions dans le champ de vue peuvent être quantifiées. Nous présentons sur la Figure V.7 la linéarité de la réponse spatiale pour une ligne de points sources, à titre illustratif, bien que cette dernière ait été vérifiée sur tout le champ de vue. Les distorsions sont inférieures au millimètre jusqu'au bord du champ de vue. En ce qui concerne la résolution spatiale, elle oscille entre 2.5 mm aux extrémités et 3.4 mm au centre. Il peut paraître étonnant de voir la résolution spatiale s'améliorer en bord de champ de vue, ce qui est contraire à l'intuition et aux performances des PET standards. Mais si pour les PET classiques le centre est la zone la mieux résolue (à cause des effets de parallaxe au bord notamment), les effets liés à la DOI et la géométrie originale amènent un nombre de LOR très important en bord de champ de vue, ce qui a pour effet de ne pas dégrader la résolution spatiale.

3 Fantôme de type Derenzo

La résolution spatiale intrinsèque est importante pour quantifier les performances de l'imageur dans un cas parfait. Mais dans un contexte clinique, il est impossible de s'af-

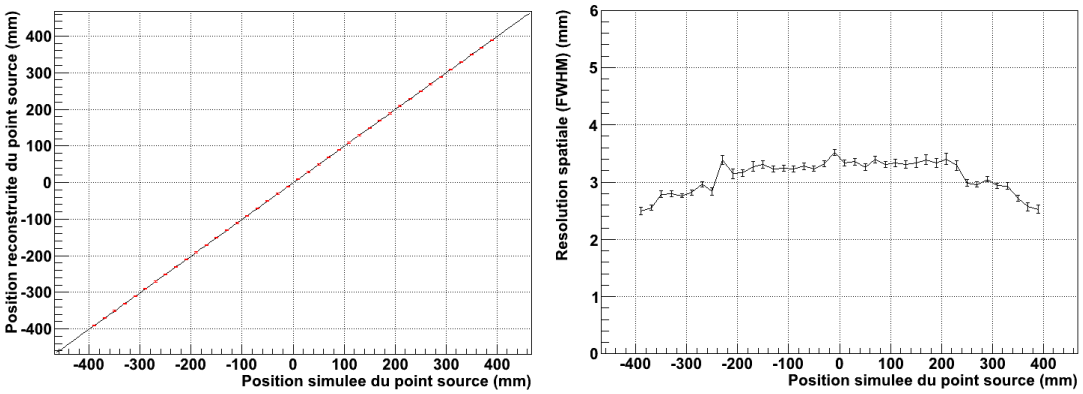


FIGURE V.7 – *À gauche : linéarité de la réponse spatiale sur une ligne de points sources (les barres d'erreur représentées en rouge sont la résolution spatiale) ; à droite : résolution spatiale sur la même ligne de points source*

franchir des tissus, à la fois atténuants et diffusants. Un fantôme de type Derenzo permet ainsi d'évaluer la résolution spatiale dans des conditions plus réalistes. La fantôme précédemment défini dans le chapitre II a été utilisé. Pour mémoire, ce dernier est composé de cylindres de diamètres 3, 4, 5, 6, 8 et 10 mm selon les quartiers, comme le montre la Figure V.8. Les cylindres ont une activité volumique de 127 Bq/mL, ce qui correspond à une activité d'environ 30 MBq dans le champ de vue, pour une acquisition d'une durée de 20 s. Ce fantôme est placé volontairement proche de la partie inférieure plane du détecteur

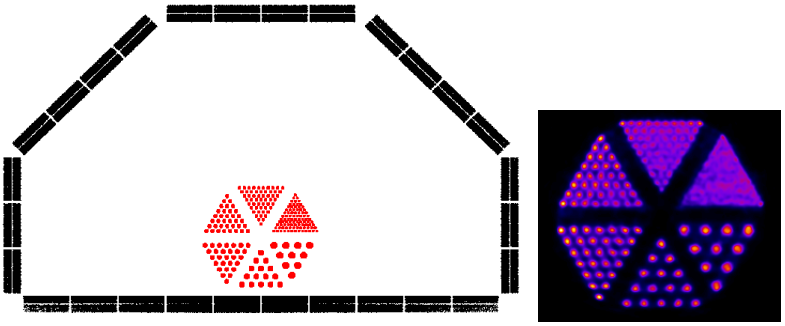


FIGURE V.8 – *À gauche : Vue du fantôme de Derenzo composé de cylindres de diamètres 3, 4, 5, 6, 8 et 10 mm ; à droite : image du fantôme de Derenzo après reconstruction tomographique*

comme illustré par la Figure V.8, là où serait placé le patient dans un cas clinique. L'image obtenue après reconstruction montre clairement que les cylindres de diamètre 3 mm ne sont pas discernables, et donc non résolus. En revanche, les cylindres de 4 mm commencent à être discernables, et à partir de 5 mm et au delà, les cylindres sont clairement résolus : ce qui semble situer la résolution spatiale entre 4 et 5 mm. La mire de points sources ayant déjà démontré que la résolution spatiale n'est pas dégradée en bord de champ de vue, nous n'avons pas effectué de simulation avec un tel fantôme excentré dans le champ de vue. Nous n'irons pas plus loin dans l'analyse de ce fantôme, qui était illustrative. Les performances vont être évaluées en détails à travers le standard en vigueur : le protocole NEMA NU 2.

4 Protocole NEMA NU 2 : évaluation standardisée des performances de MoniPET

Le protocole NEMA NU 2 est un protocole permettant l'évaluation des performances d'un imageur PET, pour comparaison standardisée entre les différents systèmes. Il est composé de plusieurs indicateurs, que nous allons évaluer un par un pour l'imageur MoniPET.

4.1 Résolution spatiale

Pour la résolution spatiale, des points source d'activité 100 kBq ont été simulés. L'activité est donc très faible, se plaçant comme suggéré dans un cas où les coïncidences fortuites et le temps mort sont inférieurs à 5 %.

Protocole

En tout, 6 positions sont simulées, comme schématisé sur la Figure V.9. Pour deux

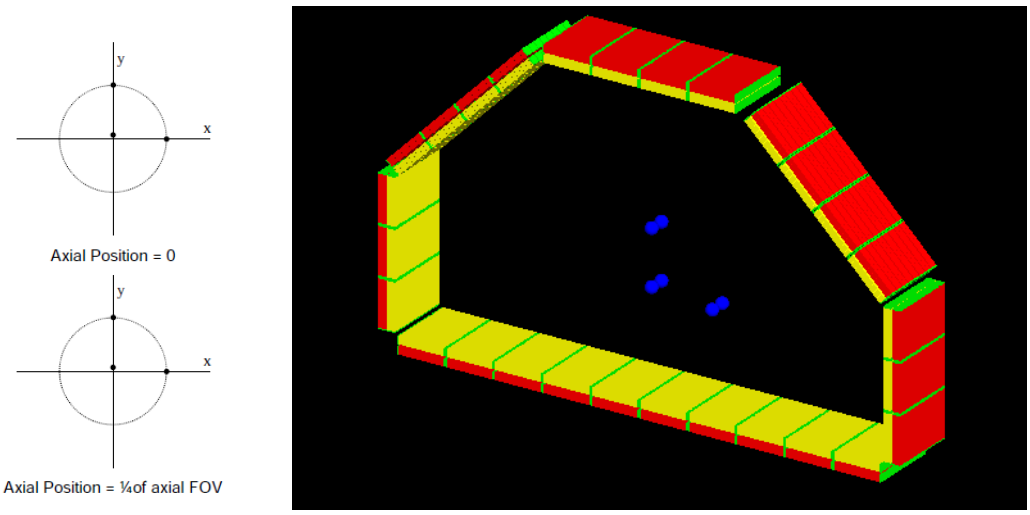


FIGURE V.9 – *Position des points source pour la mesure de la résolution spatiale en absolu (à gauche), et dans l'imageur MoniPET (à droite) (les points sources sont volontairement agrandis par souci de visibilité)*

positions dans le champ axial (centre du FOV, 1/4 hors du centre du FOV), ont été simulées trois positions (x,y) en centimètre : (0,1), (10,0), (0,10). En mesurant la résolution spatiale dans les différentes directions, pour chacun de ces six points sources, cinq indicateurs (présentés dans le tableau V.1) sont mesurés pour estimer la résolution spatiale. Tout ceci en supposant que l'origine (0,0) est le centre du FOV. Seulement, à la différence des autres imageurs existants, et cylindriques, MoniPET n'a pas de centre de FOV aussi clairement défini. En effet, le point (0,0) est dans notre cas centré horizontalement, mais au niveau de la base. Ainsi, il a été défini que le centre du FOV concorde autant que possible avec la position du patient. Le centre du FOV pour MoniPET est donc choisi verticalement à 15 cm au-dessus de la base, et évidemment au centre horizontalement.

Résultats

Les performances atteintes sont présentées dans le tableau V.1, et sont comparées aux Philips GEMINI GXL ainsi qu'au Philips Ingenuity TF. La résolution spatiale intrinsèque de MoniPET est donc sensiblement meilleure que d'autres imageurs du marché, pour

Position radiale	Paramètre	MoniPET	Gemini GXL	Ingenuity TF
1 cm	transverse	3.92	5.49	4.7
	axial	3.43	5.78	4.6
10 cm	transverse radial	3.90	5.7	5
	transverse tangentiel	4.09	5.2	5.3
	axial	3.60	6.71	5

TABLE V.1 – *Résolution spatiale de MoniPET, du Gemini GXL et du l'Ingenuity TF*

chacun de ces cinq indicateurs. Ceci est concluant quant à la stratégie de localisation par division de lumière, et confirme ici que cette dernière permet d'obtenir des performances intéressantes en terme d'imagerie PET.

4.2 Scatter Fraction et Noise Equivalent Count Rate

Le point suivant dans l'évaluation des performances est l'étude de la fraction de diffusés (communément notée SF pour Scatter Fraction), ainsi que celle de l'indicateur communément appelé NECR pour Noise Equivalent Count Rate. Ces deux indicateurs servent à quantifier le rapport signal sur bruit dans les données acquises. Nous allons dès maintenant détailler leurs expressions et les évaluer dans le cadre de l'imageur MoniPET.

4.2.1 Scatter Fraction

La Scatter Fraction est définie comme le rapport du taux de coïncidences diffusées sur la somme du taux de coïncidences diffusées et de coïncidences vraies détectées, c'est donc un indicateur adimensionné. Pour simplifier, les notations anglo-saxonnes ont été utilisées (T pour coïncidence vraie, S pour coïncidence diffusée) :

$$SF = \frac{S}{T+S} \tag{V.2}$$

Une scatter fraction de 50 % signifie simplement qu'une coïncidence détectée sur deux est une coïncidence diffusée. La scatter fraction est dépendante du seuil en énergie appliqué à la détection des singles. En effet, plus ce seuil est élevé et proche de 511 keV, plus les chances de détecter un événement diffusé sont faibles. Il est mesuré uniquement pour des faibles activités dans le champ de vue, afin d'avoir un pourcentage de coïncidences fortuites proche de zéro (inférieur à 1 %).

Protocole

Pour mesurer cette valeur, le fantôme utilisé est un cylindre rempli d'eau, de diamètre 20 cm et de longueur 70 cm, placé au centre du champ de vue. Dans ce cylindre, une ligne source de 70 cm de long est insérée, décalée de l'axe du cylindre de 45 mm vers le bas du champ de vue. Un schéma du dispositif est représenté sur la Figure V.10.

Résultats

La SF a été mesurée pour différentes valeurs de seuil en énergie, depuis 300 jusqu'à 500 keV. En deça de 300 keV, nous rejetons a priori les événements, et au delà de 511 keV, le maximum du pic photoélectrique est coupé. Les résultats sont présentés sur la Figure V.11 : on observe bien que la SF diminue lorsque le seuil en énergie augmente. Pour un seuil en énergie à 300 keV, la SF est tout de même de 54 %, ce qui est relativement élevé. Pour un seuil en énergie plus élevé de 450 keV (proche des valeurs typiques utilisées en PET), alors la SF descend à 26 %. À titre indicatif, pour le Philips Ingenuity TF, le

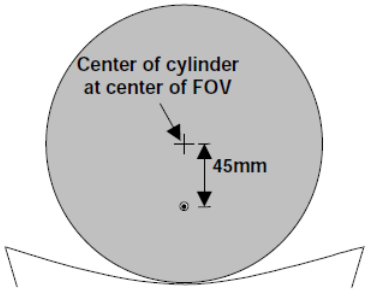


FIGURE V.10 – *Schéma du dispositif pour la mesure de la Scatter Fraction et du Noise Equivalent Count Rate*

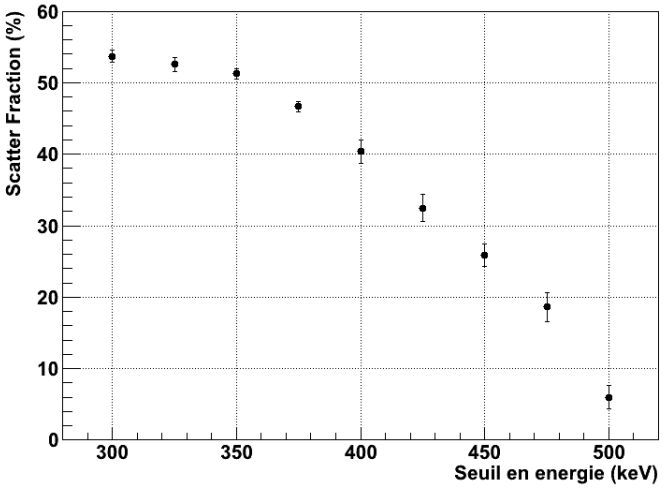


FIGURE V.11 – *Schéma du dispositif pour la mesure de la Scatter Fraction et du Noise Equivalent Count*

seuil est situé à 460 keV, pour lequel la SF est estimée à 26 % [Zaidi et al. 2011], ce qui est très proche de nos valeurs.

Mais cet indicateur seul n'est pas suffisant, car il ne prend pas en compte les effets liés aux coïncidences fortuites, d'où l'intérêt du NECR.

4.2.2 NECR

Le NECR est défini comme le rapport du taux de coïncidences vraies élevé à la puissance deux, par le taux d'événements total, ce qui donne un indicateur en coups par seconde (avec R le taux de coïncidences fortuites) :

$$NECR = \frac{T^2}{T + S + R} \tag{V.3}$$

Plus la proportion de coïncidences vraies est grande, plus le NECR est élevé. À l'inverse, si la proportion de coïncidences diffusées et/ou fortuites est grande, alors le NECR est faible. Donc plus le NECR est élevé, plus le rapport signal sur bruit est bon.

Ce NECR dépend de nombreux facteurs. À travers le dénominateur et en particulier le taux de coïncidences diffusées, il dépend du seuil en énergie appliqué. Il dépend également de la largeur de la fenêtre de coïncidence, qui a des conséquences sur le taux de coïncidences fortuites (plus la fenêtre est large, plus la probabilité d'avoir des coïncidences fortuites est élevée) mais également sur le taux de coïncidence multiples. Et donc, il dépend également du traitement des coïncidence multiples, que nous n'avons pas abordé en

détail : nous rejetons ici toute coïncidence multiple. Enfin, il dépend également du temps mort, que nous n'avons pas modélisé. Nous allons ici étudier ce NECR pour différentes valeurs de seuil en énergie. Nous ne ferons pas varier la largeur de la fenêtre temporelle, car 4 ns est une valeur typique, et nous ne maîtrisons pas la résolution temporelle des différents éléments de la chaîne de détection.

Protocole

Le même fantôme que pour la mesure de la SF est utilisé, mais la ligne source doit être d'activité plus élevée en ^{18}F-FDG, de l'ordre de plusieurs dizaines de kBq/mL. Et par décroissance radioactive (la demi-vie du ^{18}F étant de 110 minutes environ), des acquisitions sont réalisées afin de mesurer les taux de coïncidences vraies, diffusées et fortuites en fonction de la concentration d'activité volumique dans le fantôme cylindrique. Les acquisitions doivent se poursuivre jusqu'à obtenir un pourcentage de coïncidences fortuites inférieur à 1 %. Ainsi, on obtient une courbe du NECR en fonction de la concentration d'activité volumique. En pratique, dans notre cas, plusieurs simulations ont été effectuées, avec des activités décroissantes.

Résultats

La Figure V.12 présente un pic relativement large entre 10 à 20 kBq/mL, qui monte à 8 kcps pour un seuil à 300 keV, et qui diminue en-dessous de 2.5 kcps pour un seuil à 500 keV. Il est intéressant d'observer l'évolution du NECR en fonction du seuil en énergie. On peut intuitivement s'attendre à améliorer le NECR en montant le seuil en énergie, car

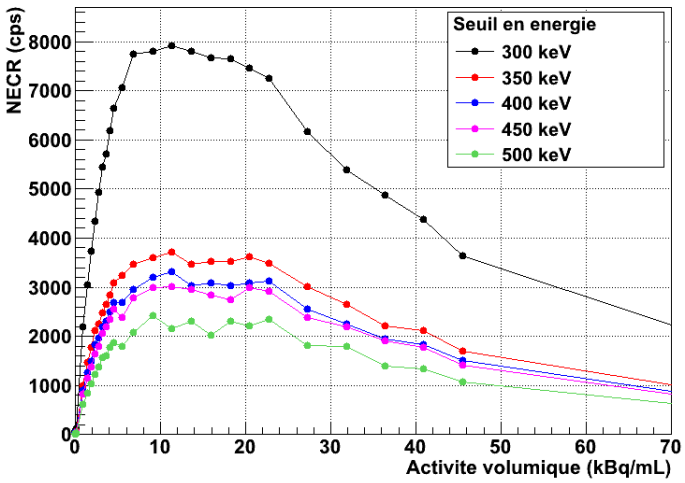


FIGURE V.12 – *Mesure du NECR en fonction de l'activité volumique, pour différentes valeurs de seuil en énergie*

on diminue alors le taux de coïncidences diffusées. Pourtant, on observe l'inverse, à cause du taux de coïncidences vraies qui baisse avec l'augmentation du seuil en énergie. Ce taux de coïncidences vraies étant élevé à la puissance deux, sa baisse n'est pas compensée par la diminution du dénominateur.

Discussion

Pour cet indicateur, les valeurs mesurées sont très éloignées des standards. Autant jusqu'ici les performances étaient comparables à ce qui se trouve dans la littérature, autant la comparaison est maintenant plus délicate. Les valeurs typiques du pic du NECR sont

de l'ordre de 100 kcps, pour une activité volumique entre 10 et 30 kBq/mL [Zaidi et al. 2011 ; Delso et al. 2011]. Or, dans notre cas, le pic du NECR n'atteint même pas 10 kcps.

Si on observe maintenant, pour un seuil en énergie à 300 keV, les taux de coïncidence vraies, diffusées et fortuites, on comprend rapidement la cause de ce NECR relativement bas. En effet, sur la Figure V.13, on observe que le taux de coïncidences fortuites est très

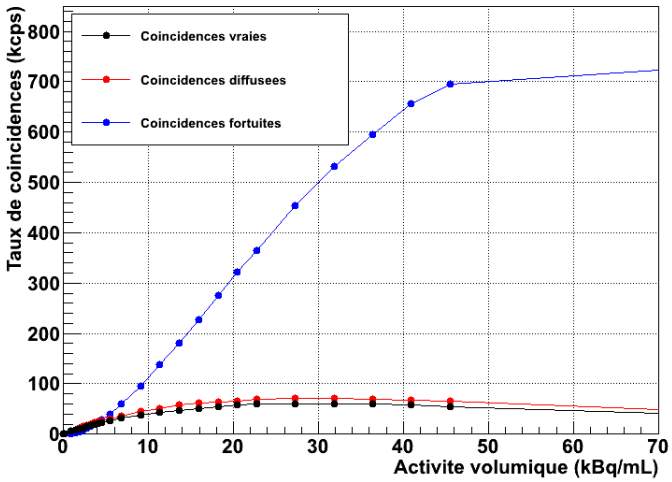


FIGURE V.13 – *Taux de coïncidences vraies, diffusées et fortuites en fonction de l'activité volumique, pour un seuil à 300 keV*

vite dominant, ce qui a tendance à écraser le NECR, alors que pour des systèmes commerciaux, les coïncidences fortuites sont moins présentes relativement aux coïncidences vraies.

Plusieurs pistes peuvent expliquer une telle différence. Premièrement, la géométrie plus petite a tendance a augmenter le taux de coïncidences fortuites et multiples. Les premières vont avoir tendance à dégrader directement le NECR comme on l'a observé, étant au dénominateur Les coïncidences multiples étant éliminées, elles diminuent également la valeur du pic NECR en diminuant le taux de coïncidences vraies. De plus, le temps mort n'étant pas modélisé, il est également difficile d'affirmer le degré de précision de ces mesures. Enfin, le champ de vue axial étant beaucoup plus petit, cela réduit la sensibilité, et donc le NECR en conséquence.

4.3 Sensibilité

La sensibilité est un indicateur qui donne accès au nombre de coïncidences détectées par seconde, rapporté à l'activité de la source dans le champ de vue. Cela dépend notamment de la coupure en énergie, de l'épaisseur des cristaux scintillateurs, ou encore de l'acceptance géométrique du détecteur.

Protocole

Pour la sensibilité, le protocole NEMA a été grandement simplifié dans notre cas, grâce à la souplesse des simulations GATE. Le fantôme consiste en une ligne source au centre du champ de vue, afin de mesurer la sensibilité en fonction de la position axiale. Néanmoins, pour s'affranchir de l'atténuation du contenant de cette ligne source, différentes épaisseurs doivent être utilisées, afin d'obtenir la sensibilité en cas d'épaisseur nulle par régression linéaire. Les simulations nous permettent de nous affranchir directement de l'épaisseur de la paroi du cylindre contenant l'activité, et en conséquence une unique simulation est suffisante. Nous avons simulé un cylindre de diamètre 3.9 mm et de

longueur 70 cm dans le champ de vue. L'activité doit être suffisamment faible pour avoir un taux de coïncidences fortuites négligeable, une activité de 300 kBq dans le champ de vue avec une acquisition de 100 s a été simulée (le taux de coïncidences fortuites doit être inférieur à 5 %). Ce protocole est en réalité éloigné des conditions cliniques (avec une activité environ cent fois supérieure), mais a pour objectif de s'affranchir du temps mort, des randoms et des coïncidences multiples qui dégradent la mesure de la sensibilité. Cette mesure doit être effectuée au centre du champ de vue, et à 10 cm au-dessus du centre du champ de vue. Nous avons fait la mesure pour quatre positions, afin d'obtenir une mesure de la sensibilité sur toute la hauteur du champ de vue : verticalement à 5, 15, 25 et 35 cm de la base du PET, au centre horizontal du champ de vue.

Résultats

Les résultats sont présentés sur la Figure V.14, et montrent une sensibilité de l'ordre de 10 kcps/MBq pour un seuil en énergie de 300 keV. En revanche, dans le cas d'un seuil

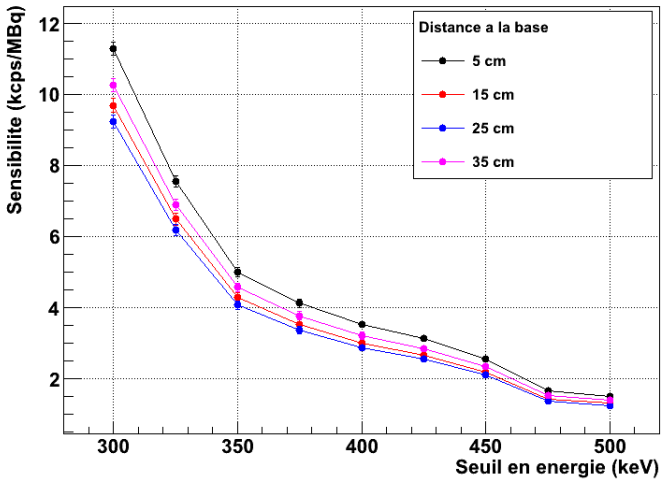


FIGURE V.14 – *Sensibilité en fonction de la coupure en énergie pour différentes distances de la ligne source à la base du PET*

en énergie à 450 keV, la sensibilité chute à environ 2.5 kcps/MBq, ce qui est bien plus bas que les imageurs classiques. En effet, les valeurs typiques de sensibilité se situent entre 7 et 10 kcps/MBq [Bettinardi et al. 2011 ; Zaidi et al. 2011 ; Delso et al. 2011].

La sensibilité de notre imageur est donc 3 à 4 fois plus faible que celle des imageurs cliniques actuels. Ceci est en très grande partie du au champ de vue axial, environ 2 fois plus petit que les PET actuels. C'est un parti pris assumé, dans la mesure où MoniPET ne se veut pas un PET corps entier mais un PET dédié, ce qui permet d'allonger le temps d'acquisition sans augmenter la durée de l'examen complet.

4.4 Qualité d'image et quantification

Enfin, le dernier indicateur est basé sur le fantôme de Jaszczak. Ce dernier est utilisé en particulier pour une mesure de quantification.

Protocole

En réalité, le fantôme utilisé dans le protocole NEMA est plus complexe qu'un fantôme de Jaszczak. Il est constitué dans un premier temps d'un fantôme de buste (voir Figure V.15, à gauche), centré dans le champ de vue. Ce fantôme a une dimension axiale

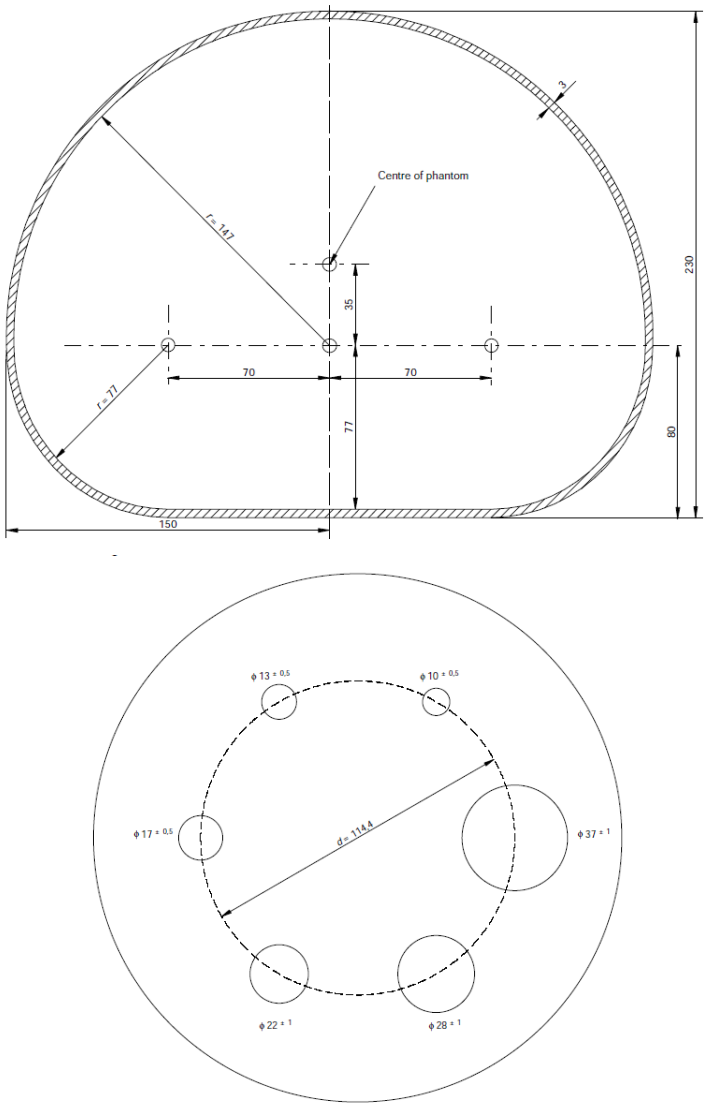


FIGURE V.15 – *Fantôme utilisé pour la qualité d'image et la quantification : fantôme du buste (en haut) dans lequel est inséré le fantôme de Jaszczak (en bas)*

de 180 mm minimum. À l'intérieur de ce fantôme est alors placé le fantôme de Jaszczak, composé de six sphères, de tailles croissantes, organisées en cercle de diamètre 114.4 mm (voir Figure V.15, à droite). Les sphères sont de diamètre 10, 13, 17, 22, 28 et 37 mm. Partout dans ce fantôme composé (buste et Jaszczak) règnera une activité volumique de 5.3 kBq/cc, excepté dans les sphères. Les quatres sphères de plus petit diamètre sont remplies d'une activité volumique 8 fois supérieure au fond : ce sont les sphères chaudes. Quant aux deux sphères de plus grand diamètre, elles sont remplies d'eau non radioactive : ce sont les sphères froides. Dans notre cas, nous avons simplifié le fantôme, et nous nous sommes restreints au fantôme de Jaszczak, sans simuler la forme de buste autour, ce qui ne devrait pas changer significativement les résultats.

La quantification qui s'en suit est la mesure de récupération de contraste Q_H, également appelée parfois le pourcentage de constraste, et qui est définie pour les sphères chaudes par la relation suivante :

$$Q_H = \frac{\frac{C_H}{C_B} - 1}{\frac{a_H}{a_B} - 1} \tag{V.4}$$

où C_H et C_B sont respectivement la concentration d'activité mesurée après reconstruction

dans la sphère chaude et le fond, tandis que a_H et a_B sont respectivement la concentration d'activité réelle dans la sphère chaude et dans le fond. En ce qui concerne les sphères froides, l'activité a_C dans ces dernières étant nulle, la mesure de la récupération de contraste Q_C est simplifiée :

$$Q_C = 1 - \frac{C_C}{C_B} \tag{V.5}$$

où C_C est la concentration d'activité mesurée dans la sphère froide. Cette mesure est effectuée pour chacune des 6 sphères.

Selon le protocole, le temps d'acquisition doit être défini en fonction du nombre de pas de lit nécessaires pour effectuer une image sur une distance axiale de 100 cm en 60 minutes. Sans recouvrement, cela correspond à environ 6 minutes dans notre cas, ce qui est bien trop court en réalité pour obtenir suffisamment de statistique, en raison de la faible sensibilité. En effet, ce protocole, basé sur une réalité clinique, est criticable car il pénalise doublement les petits champs de vue tels que les PET dédiés, qui ont une sensibilité plus faible, à laquelle on demande un temps d'acquisition plus court. Nous avons décidé de faire l'étude pour une acquisition de 500 s, et une acquisition de 1000 s.

Résultats et discussion

L'image après reconstruction, pour une acquisition de 1000 s, est présentée sur la Figure V.16. Sur cette image, il est déjà possible d'émettre quelques commentaires. Si on

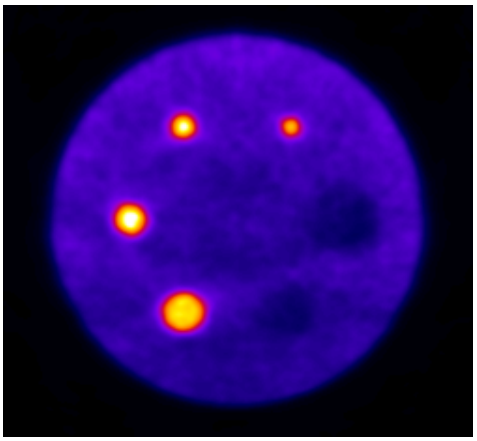


FIGURE V.16 – *Image après reconstruction tomographique du fantôme de Jaszczak*

distingue relativement bien les sphères chaudes, il est en revanche difficile d'en dire autant pour les sphères froides. Ceci, au-delà des limites de l'algorithme et de la reconstruction, est également lié aux limites de GATE. En effet, lors de la définition de source froide, il reste une activité résiduelle dans les sources froides, d'environ 33 % de l'activité du fond. Ce facteur a été pris en compte pour les mesures de récupération de contraste, selon la relation suivante corrigée pour les sphères froides :

$$Q_C = \frac{\frac{C_C}{C_B} - 1}{\frac{a_C}{a_B} - 1} \simeq 1.5(\frac{C_C}{C_B} - 1) \tag{V.6}$$

où, conformément aux constatations, le rapport a_C/a_B vaut environ 0.67.

On voit également que le fond d'activité, bien que simulé homogène, semble présenter un gradient : l'activité reconstruite est plus importante dans le haut du cylindre. C'est dans ce cas probablement lié à une mauvaise correction de normalisation dans la reconstruction. Cet effet risque d'impacter la quantification selon la position de la sphère dans le champ de vue. Nous avons donc effectué ces mesures pour trois fantômes différents, sans rotation,

avec rotation de $\pi/3$ et de $2\pi/3$, afin de faire la mesure de récupération de contraste dans les mêmes conditions : pour les deux sphères du haut pour chaque fantôme. Les mesures sont présentées sur la Figure V.17. On observe notamment qu'avec une acquisition de

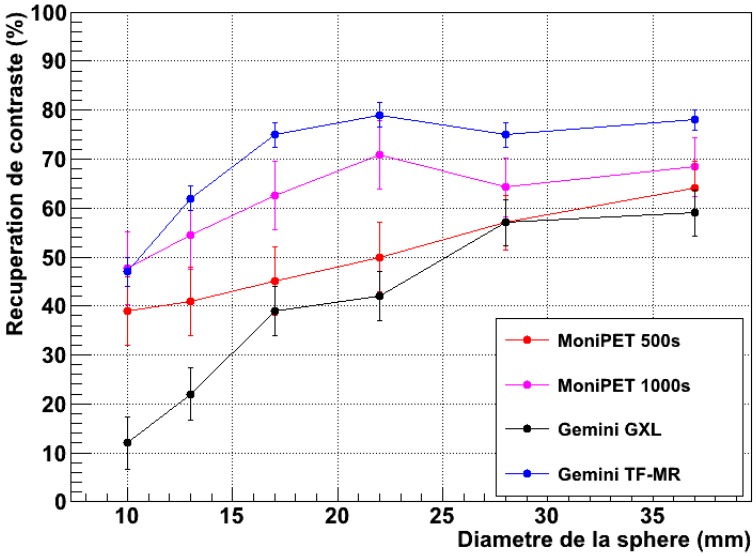


FIGURE V.17 – *Image après reconstruction tomographique du fantôme de Jaszczak*

500 s et une acquisition de 1000 s, les résultats sont radicalement différents. Pour la sphère chaude de diamètre 22 mm notamment, la récupération de contraste vaut 50 % pour 500 s d'acquisition contre 70 % pour 1000 s d'acquisition. Ces différences sont moins marquées en revanche pour les sphères froides.

Dans les sphères froides, la récupération de contraste est moins élevée que pour les sphères chaudes lors d'une acquisition de 1000 s. Cet effet est difficile à expliquer autrement que par le fait que la reconstruction a des difficultés à retranscrire avec précision des zones de source froide entourée par de l'activité. Mais c'est un phénomène qui s'applique également à d'autres systèmes, comme pour le Gemini TF-MR par exemple.

Sur la Figure V.17 sont également présentées à titre comparatif les performances du Gemini GXL et du Gemini TF-MR de Philips. On observe alors que les performances de MoniPET sont comparables voire supérieures au Gemini GXL. En particulier pour les petites structures, l'imageur MoniPET est largement supérieur, de par sa bonne résolution spatiale : la récupération de contraste est plus de deux fois plus élevée pour les sphères de diamètre 10 et 13 mm. En revanche, à plus grand diamètre de sphère, MoniPET semble pénalisé par sa sensibilité, et a des performances à peine supérieures au Gemini GXL : pour les sphères froides, les performances sont comparables pour une acquisition de 500 s. Pour mémoire, le Gemini GXL est un PET d'ancienne génération, datant de 2004. Comparé au PET de dernière génération, le Gemini TF-MR, la récupération de contraste de MoniPET est moins élevée d'environ 10 % pour chaque sphère.

Au final, cela place donc MoniPET dans une gamme moyenne, entre les imageurs de dernière génération et les imageurs de la génération précédente.

5 Performances de MoniPET : résumé comparatif

Afin de mieux situer les performances de MoniPET dans le contexte clinique actuel, nous avons dressé un tableau comparatif des imageurs du marché (Tableau V.2). Ce tableau ne se veut pas exhaustif, mais donne un éclairage précis sur les performances actuelles en clinique, et ce qu'offre MoniPET relativement aux autres PET.

Les caractéristiques techniques et instrumentales sont précisées, et permettent par exemple de pointer le grand nombre de voies de lecture de MoniPET : c'est justement un point qui sera discuté dans les perspectives. On peut également rappeler les performances médiocres en ce qui concerne le pic NECR par rapport aux autres imageurs. Néanmoins, l'implémentation de méthodes tirant partie des diffusions inter-cristaux est une piste à explorer pour améliorer ce point. De plus, les mesures effectuées par simulations concernant le NECR ne sont pas aussi fiables que pour la résolution spatiale ou encore la SF, car nous n'avons pas pris en compte ni optimisé les effets temporels.

En revanche, comme on l'a déjà souligné, MoniPET se démarque par une résolution spatiale excellente, qui est de plus uniforme dans le champ de vue (ce qui n'est pas montré par les performances NEMA).

Modèle	MoniPET	Discovery RX	Discovery 690
Caractéristiques techniques			
Matériau scintillateur	LYSO	LYSO	LYSO
Dimensions des cristaux (mm) (transaxial x axial x profondeur)	75x6.2x6.2 et 75x6.2x3	4.2x6.3x30	4.2x6.3x25
Nombre de cristaux par bloc (transaxial x axial x profondeur)	1x16x6	9x6x1	9x6x1
Nombre de blocs/anneaux	28	70	64
Nombre d'anneaux	1	4	4
Nombre total de cristaux	896 + 1792	15120	13824
Diamètre (cm)		88.6	
Champ de vue (cm) (transaxial / axial)	80.5 x 47.6 / 11.5	70 / 15.7	70 / 15.7
Photodétecteur	SiPM	MAPMT 4 anodes	MAPMT 4 anodes
Couplage	2 SiPM/cristal	1 MAPMT/bloc	1 MAPMT/bloc
Nombre de voies lecture	5376	1120	1024
Fenêtre en énergie (keV)	300-600	425-650	425-650
Fenêtre de coïncidence (ns)	4	6.5	4.9
Résolution en énergie @ 511 keV	$\simeq$ 15 %	14.0 %	12.4 %
TOF FWHM (ps)			544.3±1.5
Performances NEMA 2001			
	Résolution spatiale (mm)		
Transverse @ 1 cm	3.92	5.0	4.7
Axiale @ 1 cm	3.43	5.8	4.74
Transverse radiale @ 10 cm	3.90	5.9	5.34
Transverse tangentielle @ 10 cm	4.09	5.2	4.79
Axiale @ 10 cm	3.60	6.5	5.55
	Sensibilité (cps/kBq)		
Au centre	9.7	7.3	7.4
À 10 cm du centre	9.2	7.5	7.6
Scatter Fraction	54 %	38.2 %	37 %
Pic NECR (kcps)	7.9 @ 11 kB/mL	117.7 @ 21 kB/mL	139.1 @ 29 kB/mL
	Récupération de contraste : rapport d'activité sphère/fond 4		
Sphère 10 mm		18.0±6.0	43.8±5.0
Sphère 13 mm		44.6±5.0	62.9±4.1
Sphère 17 mm		59.5±4.3	70.6±3.4
Sphère 22 mm		72.4±3.7	76.4±2.9
Sphère 28 mm		65.0±3.2	77.3±2.4
Sphère 37 mm		73.6±2.7	81.6±2.0
	Récupération de contraste : rapport d'activité sphère/fond 8		
Sphère 10 mm	47.7±12		
Sphère 13 mm	54.4±12		
Sphère 17 mm	62.5±12		
Sphère 22 mm	70.8±12		
Sphère 28 mm	64.3±10		
Sphère 37 mm	68.4±10		
Source		[Kemp et al. 2006]	[Bettinardi et al. 2011]

TABLE V.2 – *Tableau comparatif des imageurs PET de dernière et ancienne génération, ainsi que de MoniPET*

Gemini GXL	Ingenuity TF	TruePoint TrueV	Biograph mMR
Caractéristiques techniques			
GSO	LYSO	LSO	LSO
4x6x30	4x6x22	4x4x20	4x4x20
22x29x1	23x44x1	13x13x1	8x8x1
28	28	48	56
1	1	4	8
17864	28336	32448	28672
82	90	84.2	65.6
56 / 18	57.6 / 18	60.5 / 21.6	59.4 / 25.8
PMT ∅ 39 mm	PMT ∅ 39 mm	PMT	APD
15 PMT/bloc	15 PMT/bloc	4 PMT/bloc	3x3 APD/bloc
420	420	768	4032
410-665	460-665	425-650	430-610
8	6	4.5	5.9
19 %	11.6 %		14.5 %
	523.0±11.6		
Performances NEMA 2001			
Résolution spatiale (mm)			
5.49	4.7	4.1	4.3
5.78	4.6	4.7	4.3
5.7	5.0	5.0	5.2
5.2	5.3	4.5	4.8
6.71	5.0	5.7	6.6
Sensibilité (cps/kBq)			
4.36	7.0	8.1	15.0
4.65	7.2	8.2	13.8
40 %	26 %	32.5 %	37.9 %
30.0 @ 9.5 kB/mL	88.5 @ 13.7 kB/mL	161 @ 31 kB/mL	183.5 @ 23.1 kB/mL
Récupération de contraste : rapport d'activité sphère/fond 4			
9±11.4	31±8	48±7.1	32.5±5.3
19±11.6	48±7	71±6.1	50±4.8
23±11.0	62±6	87±5.2	62.9±4.2
26±10.6	69±5	90±4.4	70.8±3.7
59±10.4	75±5	69±3.6	65.1±3.3
58±10.3	78±4	70±2.8	72.3±3.0
Récupération de contraste : rapport d'activité sphère/fond 8			
12±10.8	47±6	63±6.2	
22±10.6	62±5	84±5.4	
39±10.0	75±5	94±4.5	
42±9.9	79±5	93±3.6	
57±9.6	75±5	67±3.0	
59±9.4	78±4	74±2.8	
[Surti et Karp 2004] [Lamare et al. 2006]	[Zaidi et al. 2011]	[Jakoby et al. 2006] [Jakoby et al. 2009]	[Delso et al. 2011]

C Introduction à la quantification en suivi thérapeutique

Les performances instrumentales ont été précisées selon les standards définis par le protocole NEMA. Ces dernières sont en l'état très encourageantes et sont a priori suffisantes pour certains examens en cardiologie comme la perfusion myocardique (indications pour laquelle une quantification absolue n'est pas nécessaire), en supposant un examen couplé à un CT. Mais l'étape cruciale de mise en correspondance entre la cartographie de radioactivité mesurée dans le patient et l'estimation des paramètres métaboliques tels que ceux caractérisant l'évolution d'une tumeur reste non explorée à ce stade. Cette étape dont l'ambition est la quantification de ces paramètres est essentielle au suivi thérapeutique. Elle nécessite une étude spécifique lourde du point de vue méthodologique. Déjà programmée, elle ne rentre pas dans le cadre de l'étude de faisabilité et donc de cette thèse. Pour autant, nous avons souhaité discuter dès à présent les bases de la méthodologie qui pourrait être appliquée à MoniPET en commençant par introduire quelques critères et indicateurs utilisés en suivi thérapeutique en cancérologie. L'enjeu dans le cadre du suivi thérapeutique en cancérologie est notamment l'usage d'indicateurs fiables à la bonne échelle spatiale, car une tumeur peut être homogène, et seule une partie de cette dernière peut répondre au traitement. Enfin une étude illustrative par simulations tirée de travaux du laboratoire sera discutée, afin d'ouvrir la voie aux perspectives quant au projet MoniPET.

1 Les différents indicateurs et critères

Il existe donc différents indicateurs et critères établis pour le suivi thérapeutique en cancérologie, que nous ne citerons pas ici de façon exhaustive. Nous allons nous contenter de citer les plus couramment utilisés, afin de donner les outils nécessaires à la discussion qui s'en suivra.

Le SUV

Le SUV (pour Standardized Uptake Value) a déjà été défini de façon générale dans le chapitre II, comme étant le rapport suivant :

$$\text{SUV} = \frac{\text{fixation dans le tissu d'intérêt (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq)/poids du patient (g)}} \tag{V.7}$$

En pratique, différents indicateurs portent le nom de SUV, en fonction de la région d'intérêt choisie pour sa mesure. Pour ne citer qu'eux, on peut parler du SUV_{max} qui ne prend en compte que le voxel d'intensité maximale dans le volume tumoral, ou le SUV_{mean} qui moyenne les valeurs dans toute la tumeur. Bien que le SUV_{max} soit plus sensible au bruit et aux erreurs statistiques, le SUV_{mean} dépend des erreurs liées au tracé du contour de la tumeur. Dans le contexte du suivi thérapeutique, le SUV peut être un seuil de décision : l'évolution de la valeur du SUV permet d'évaluer la réponse d'une tumeur à une thérapie. Pour caractériser l'efficacité d'un tel seuil de décision, il est courant d'introduire la sensibilité et la spécificité. Le SUV reste un indicateur local, qui permet donc de distinguer a priori une hétérogénéité dans la tumeur.

Sensibilité et spécificité

La sensibilité et la spécificité ont également été présentées dans le chapitre II, avec les définitions suivantes :

$$\text{Sensibilité} = \frac{\text{vrais positifs}}{\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs}} \tag{V.8}$$

$$\text{Spécificité} = \frac{\text{vrais négatifs}}{\text{vrais négatifs} + \text{faux positifs}} \tag{V.9}$$

Dans le cadre du suivi thérapeutique, ces critères dépendent donc du seuil de décision (dans notre cas le SUV), au-delà duquel la tumeur est considérée comme répondante ou non à une thérapie, comme l'illustre la Figure V.18. Selon la limite définie pour l'évolution

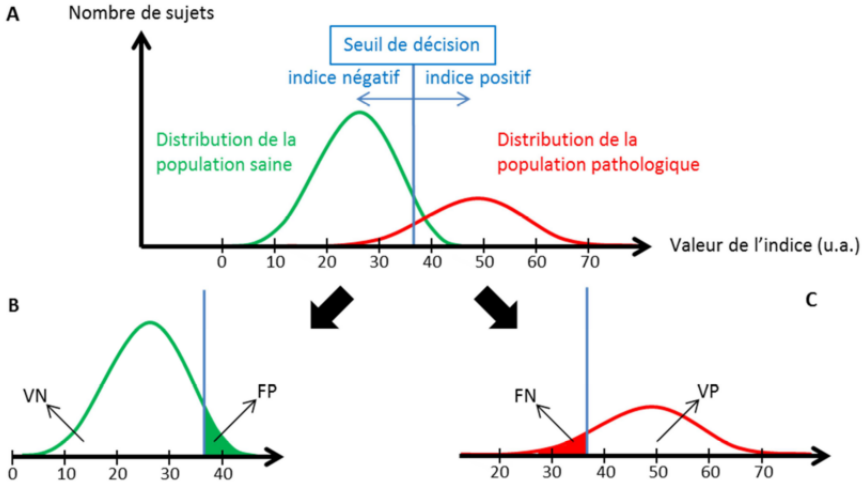


FIGURE V.18 – *A : Illustration des distributions des populations pour un indicateur donné, dont les réponses sont connues a priori par une méthode de référence et un seuil de décision arbitrairement choisi ; B : proportion de vrais négatifs et faux positifs associés dans la population saine ; C proportion de faux négatifs et vrais positifs associés dans la population malade (source [Maisonobe 2012])*

du SUV (par exemple une diminution de 30 % après thérapie), la sensibilité et la spécifité vont prendre des valeurs différentes. Il est donc intéressant de balayer toute une plage de valeurs du seuil de décision, afin d'estimer l'efficacité de ce dernier.

Courbe ROC

La courbe ROC (pour Receiver Operating Characteristic) permet alors d'estimer l'efficacité d'un indicateur (dans notre cas le SUV), en donnant une mesure quantitative de la distinction des deux populations : la population répondante à la thérapie et la population non répondante [Swets 1988]. Dans notre cas, la courbe sensibilité = f(1-spécificité) est tracée, et a un comportement qui permet de mesurer l'efficacité d'un indicateur, comme l'illustre la Figure V.19.

2 Discussion

C'est avec l'aide des outils définis précédemment qu'il est envisageable d'étudier le potentiel concernant la quantification en suivi thérapeutique grâce à l'imageur MoniPET. Notamment, une étude à base de simulations GATE publiée en 2010 a montré des résultats intéressants [Tylski et al. 2010]. Cette étude propose de simuler une cohorte de patients avec tumeur à l'aide de fantômes anthropomorphiques voxelisés, et de faire évoluer la tumeur selon différents paramètres : le volume, sa fixation, les deux en même temps, ou aucune évolution. Avec suffisamment de statistique dans chacun des cas pour exploiter raisonnablement les critères définis dans la section précédente, il est possible d'estimer les performances de l'imageur et des critères de décision appliqués.

En se basant sur cette étude, il serait alors intéressant d'évaluer les possibilités de

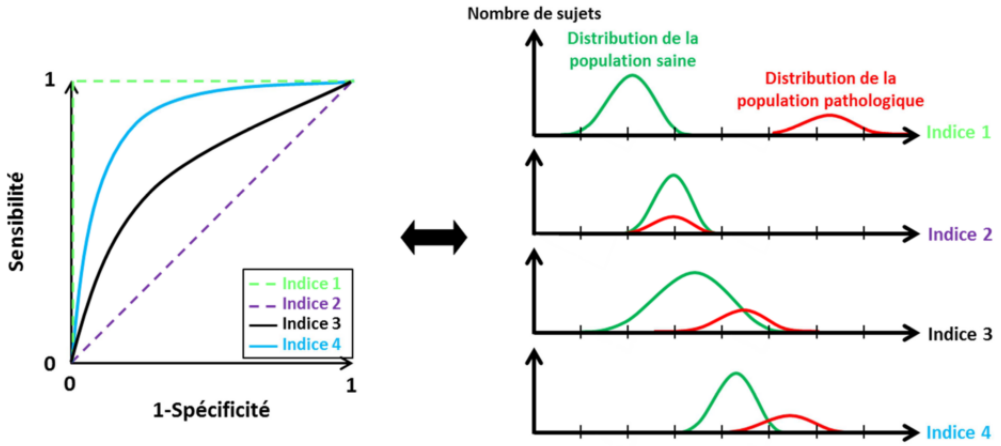


FIGURE V.19 – *Exemple de courbes ROC (à gauche) et des distributions de valeurs correspondantes pour deux populations et quatre indicateurs différents. Les indicateurs 1 et 2 correspondent à des cas extrêmes qui permettent de distinguer totalement et pas du tout les différents groupes de patients, respectivement (source [Maisonobe 2012])*

MoniPET dans le contexte du suivi thérapeutique, selon une palette de paramètres qui pourraient être :

- La fixation de la tumeur
- La taille de la tumeur
- L'hétérogénéité de la tumeur
- Le temps d'acquisition

En particulier, la fixation mesurée au sein de la tumeur permettrait d'évaluer à partir de quelle évolution de la fixation MoniPET est capable d'effectuer un diagnostic significatif. Il en va de même pour la taille et l'hétérogénéité de la tumeur, pour définir les conditions limites d'exploitation viable du tomographe. Enfin, étant donné la sensibilité de l'imageur MoniPET, il est crucial de définir précisément, pour une dose injectée standard, le temps d'acquisition à partir duquel les résultats sont statistiquement significatifs. Une telle étude permettrait alors d'évaluer de façon prospective et robuste le potentiel de l'imageur MoniPET dans le cadre du suivi thérapeutique à l'aide de simulations GATE.

Conclusion du chapitre

Après avoir défini le protocole de simulations, ainsi que la prise en compte des mesures expérimentales dans ce dernier, ce chapitre a présenté les performances de MoniPET en tant qu'imageur. Une comparaison avec les différents systèmes présents sur le marché a également été présentée, montrant que l'imageur MoniPET rentre dans les spécifications du cahier des charges défini au chapitre II. Bien que la sensibilité soit faible par comparaison avec les PET standards, c'est un choix assumé dans la mesure où MoniPET n'a pas vocation à effectuer des images corps entier. En conséquence, si un (ou deux maximum) pas d'acquisition sont suffisants, le temps d'acquisition par pas pourrait être rallongé substantiellement tout en gardant un temps d'examen relativement court.

Bien que ces résultats soient conformes à l'objectif en terme de performances, cela reste une évaluation hors du contexte clinique. Il serait donc intéressant d'effectuer des simulations dans un contexte proche du suivi thérapeutique en cancérologie. À l'aide des outils définis dans la dernière partie de ce chapitre, une étude sur fantôme anthropomorphique permettrait d'estimer le potentiel de l'imageur MoniPET dans un tel contexte.

Conclusion générale et perspectives

Dans le contexte clinique actuel, l'imagerie PET, de par sa haute sensibilité, son caractère fonctionnel, son aptitude à la quantification, son spectre large et grandissant de traceurs et sa complémentarité avec le CT et l'IRM, s'impose comme un outil diagnostic incontournable. Si son utilisation en cancérologie est démontrée, un essor du PET à la hauteur des attentes cliniques qu'il génère reste subordonné à des questions d'exploitation, prioritairement de coût. Ce constat a motivé l'émergence de nouvelles approches instrumentales proposant des systèmes (prototypes à ce stade) compacts et dédiés complémentaires des PET "examen corps entier". Nous avons identifié au chapitre II quelques indications cliniques où cette future génération d'imageur PET dédié "bon marché" aurait potentiellement un intérêt thérapeutique : en cancérologie et en cardiologie. C'est à partir de ce constat qu'est né le projet MoniPET au sein du laboratoire IMNC : le développement d'un imageur PET ambulatoire dédié au suivi thérapeutique en cancérologie. Après avoir défini le cahier des charges, les solutions instrumentales ont été précisées : un champ de vue axial réduit, une géométrie originale, la localisation par division de lumière et un dispositif avancé de photodétection pixellisée. C'est à partir de ces choix que la première phase du projet MoniPET a démarré, essentiellement à travers cette thèse qui en charpente l'étude de faisabilité.

Étude de faisabilité : les principaux résultats de la thèse

Dans un premier temps, le composant élémentaire de détection (un barreau scintillateur unique lu par deux SiPM) a été caractérisé. Les performances en terme de réponse spatiale et de réponse en énergie ont été mesurées, ce pour une large gamme de paramètres (longueur du cristal, matériau scintillateur, revêtement, section du cristal et algorithme de localisation par division de lumière). Pour un cristal de 75x6.2x6.2 mm^3 enrobé de deux couches de ruban de teflon de 75 microns d'épaisseur, nous avons mesuré une résolution spatiale intrinsèque inférieure à 4 mm (3.5 ± 0.2 mm en moyenne sur la longueur du cristal) à 511 keV. Pour cette même configuration, la résolution en énergie moyennée sur la longueur est de 14.5 ± 0.8 % à 511 keV, ce qui est encourageant en terme de performances, notamment pour la réjection des gammas diffusés.

Suite à la caractérisation du composant élémentaire de détection, nous avons vérifié la robustesse de ses performances lorsqu'intégré à un module (assemblage de 8 barreaux) et étudié finement l'impact de la diffusion inter-cristal, donnant notamment une mesure quantitative de la proportion d'événements délocalisés en fonction du seuil en énergie appliqué. À partir de l'ensemble de ces caractérisations et optimisations, nous avons réalisé expérimentalement la formation de la première image 2D d'une source "ponctuelle" de ^{22}Na à partir deux modules placés en vis-à-vis. En dépit d'un dispositif expérimental perfectible et source d'erreurs, une résolution spatiale intrinsèque et globale de 5.0 ± 0.2 mm au centre du champ de vue a été mesurée. Cette image a démontré la pertinence et le potentiel des concepts instrumentaux choisis pour former une image et a ouvert la voie à

des mesures par simulations plus complètes.

À l'aide de simulations Monte Carlo basées sur GATE, les performances de l'imageur MoniPET dans sa configuration finale ont été estimées. En suivant le protocole NEMA standardisé, une résolution spatiale de l'ordre de 4 mm a été mesurée (entre 3.43 et 4.09 mm selon l'indicateur), pour une sensibilité de 2.5 cps/kBq avec un seuil à 450 keV. Ces performances sont donc bien conformes, meilleures pour certaines, à celles inscrites au cahier des charges. Comme prévu (positionnement complémentaire des tomographes corps entier), seule la sensibilité reste en deçà de celles des PET présents sur le marché actuel (entre deux et quatre fois) mais cette limite pourra être compensée, si nécessaire, par l'allongement du temps d'acquisition. De la même façon, il sera aussi possible si nécessaire de doubler le champ de vue axial par un système mécanique d'acquisition à double pas.

À l'issue de cette thèse, la faisabilité du projet MoniPET est donc clairement démontrée en termes de performances et de configuration instrumentales. L'extrapolation de ces résultats aux spécificités de la finalité clinique permet d'envisager, en l'état et avec un niveau élevé de confiance, l'exploitation de MoniPET pour certains examens cibles en cardiologie, comme la perfusion myocardique (sous réserve du couplage à un CT). En revanche, l'indication de suivi thérapeutique en cancérologie nécessite une aptitude à la quantification absolue qui n'a pas été testée durant cette thèse. Nous en avons présenté certaines caractéristiques au chapitre V mais une étude spécifique doit être menée pour vérifier l'adéquation entre la sensibilité de MoniPET, la dose injectable au patient, le temps d'acquisition et la précision statistique requise. Ce travail de validation approfondie, réalisé à partir de simulations Monte Carlo, est en cours de réalisation et n'est pas source d'inquiétudes particulières. C'est un préambule à l'engagement de la phase II du projet qui est discutée plus loin dans cette conclusion. Reste donc à verser à ce bilan très positif l'analyse de la situation au regard de l'objectif de minimisation du prix de revient du tomographe. Compte tenu de la difficulté d'extrapoler la tarification de grandes quantités (pour mémoire MoniPET a 5376 voies de lecture) sur la base de coûts unitaires de composants en émergence (matrices SiPM, cristaux GAGG...) et d'anticiper les facteurs d'amortissement du développement industriel, il est très difficile d'estimer le prix de production en routine d'un tel appareil. Toutefois, à l'éclairage d'autres retours d'expérience, on peut être raisonnablement optimiste sur la possibilité de descendre largement sous le million d'euros. Ceci notamment grâce à de nouvelles stratégies d'optimisation qui vont, pour certaines d'entre elles, être maintenant évoquées.

MoniPET phase II : études d'optimisation et réalisation d'un prototype

À l'issue de cette thèse qui a conduit à une preuve de concept et de pertinence des choix instrumentaux opérés, le moment est venu d'engager la deuxième phase du projet (la troisième est l'étape de validation clinique et sur cohorte de patients) : le développement d'un prototype-démonstrateur. Compte tenu de l'ampleur des compétences et des budgets à réunir, cette phase ne pourra se faire que dans le cadre d'un partenariat mobilisant notamment plusieurs laboratoires de l'IN2P3 (dont le LAL et l'IPHC) et un centre clinique de référence. Ce processus dépasse le cadre de cette thèse mais il est intéressant de discuter ici à titre prospectif de travaux qui, dans le prolongement de nos résultats, devront amorcer cette nouvelle phase avant le design définitif du premier prototype. Nous donnons ci-dessous quelques pistes.

Réduction du nombre de voies par multiplexage : comme nous l'avons déjà souligné, la priorité reste la diminution du nombre de voies de lecture. Pour ce faire, plusieurs mé-

thodes exploitant la redondance et le recoupement d'information, à base de multiplexage des voies, sont à examiner. Grâce à la granularité de matrices SiPM, une disposition adéquate d'encodage barreau/pixels SiPM devrait permettre d'augmenter la taille des pixels SiPM à nombre identique de barreaux, diminuant ainsi d'un facteur deux voire quatre le nombre de voies de lecture. Cette méthode prometteuse d'encodage est néanmoins très sensible aux détections fortuites et à la diffusion inter-cristal. Elle reste donc très spéculative mais mérite d'être étudiée finement.

Fractionnement des cristaux élémentaires : une autre source d'optimisation relative à la baisse du coût de production est le fractionnement de cristaux. Nos tests ont montré qu'il était possible d'implémenter des cristaux de 10 cm voire plus sans dégrader les performances spatiales de l'imageur de façon dramatique. En revanche, en raison d'un coût volumique qui croît avec la longueur du cristal (lié aux aléas du procédé de fabrication), le gain de coût lié à la diminution du nombre de voies de lecture est très inférieur au surcoût lié à l'utilisation de barreaux plus longs. Une solution pour accroître la diminution du coût global consisterait donc à juxtaposer les sections de deux barreaux de longueur 5 cm pour s'approcher, autant que faire se peut, des performances acceptables d'un barreau de longueur 10 cm. C'est là encore une approche intéressante qui mérite d'être approfondie, en particulier le choix de l'interface optique, l'enrobage et la rigidité mécanique de l'ensemble.

Implémentation du temps de vol : durant cette étude de faisabilité, nous avons concentré nos efforts sur le premier niveau de validation des performances de MoniPET, délaissant temporairement toute approche liée à la mesure du temps de vol. Le moment est venu de s'y intéresser car la configuration LYSO + SiPM permet d'envisager des résolutions temporelles de l'ordre de 200 ps pour des cristaux de LYSO de 100x3x3 mm^3 lus par des SiPM digitaux [Casella et al. 2014]. Une telle précision permettrait de contraindre spatialement la position d'annihilation électron-positron sur la LOR avec une FWHM spatiale d'environ 3 cm lors de la reconstruction tomographique, ce qui est très intéressant en termes de vitesse de convergence et de bruit dans les images. Cette piste est d'autant plus prometteuse que le service électronique du LAL avec qui notre équipe collabore est spécialisée dans le développement d'ASIC optimisé pour la prise de temps de photodétecteurs. D'autres approches de lecture telles que l'exploitation de la numérisation des signaux électroniques pour les mesures temporelles précises sont également à explorer, et ont déjà montré des résultats prometteurs [Joly et al. 2010]. De plus, cette méthode offre une plus large souplesse de traitement et de filtrage au niveau du FPGA.

Optimisation de la reconstruction tomographique : nous avons jusqu'à présent utilisé des algorithmes standards de reconstruction tomographique, sans efforts particuliers d'optimisation. Par exemple, l'échantillonnage en éléments de volumes défini dans le chapitre V dégrade légèrement les performances, et diminue l'intérêt de la mesure continue dans la dimension longitudinale des barreaux. Il serait intéressant d'étudier des méthodes de reconstruction utilisant directement l'information continue obtenue par division de lumière, et ainsi exploiter pleinement le potentiel de la localisation par division de lumière.

Au-delà de ces nouveaux développements instrumentaux, la priorité aujourd'hui est de définir avec soin les contours de la phase II : organisation de la collaboration et définition des partenariats, stratégie de financements, stratégie de validation clinique (test sur modèles animaux, cible thérapeutique, protocole, choix du partenaire clinique), stratégie de valorisation industrielle. Ces discussions sont en cours. D'autre part, il pourrait être intéressant de voir comment les solutions instrumentales de MoniPET peuvent trouver un intérêt pour des usages PET plus ciblés tels que le contrôle de dose en hadronthérapie. Cette étude pourrait être conduite en lien étroit avec des équipes déjà bien impliquées

dans cette problématique (comme au LPC Clermont).

En conclusion, le projet MoniPET est une illustration de ce que la Physique, ici des hautes énergies, peut apporter au domaine de la Santé. Ce mouvement s'amplifie actuellement. Il est promis à un bel avenir s'il parvient à mobiliser des expertises de cette communauté scientifique (instrumentation, modélisation, calcul...) en les couplant à une véritable approche interdisciplinaire, garante de l'impact clinique de ces imageurs. Nul doute que MoniPET, à l'instar de bien d'autres développements en cours, continuera de bénéficier de ces avancées.

Bibliographie

S. Agostinelli et al. Geant4-a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506(3):250 – 303, 2003. ISSN 0168-9002. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900203013688. (Cité pages 97 et 146.)

J. Allison et al. Geant4 developments and applications. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 53(1):270–278, Feb 2006. ISSN 0018-9499. (Cité pages 97 et 146.)

Carl D. Anderson. The positive electron. *Phys. Rev.*, 43:491–494, Mar 1933. URL http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.43.491. (Cité page 23.)

Hal O. Anger. Scintillation camera. *Review of Scientific Instruments*, 29(1):27–33, 1958. URL http://scitation.aip.org/content/aip/journal/rsi/29/1/10.1063/1.1715998. (Cité page 17.)

J. S. Barney, J.G. Rogers, R. Harrop, et H. Hoverath. Object shape dependent scatter simulations for pet. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 38(2):719–725, Apr 1991. ISSN 0018-9499. (Cité page 137.)

TimothyM. Bateman, GaryV. Heller, A.Iain McGhie, JohnD. Friedman, JamesA. Case, JanR. Bryngelson, GingerK. Hertenstein, KellyL. Moutray, Kimberly Reid, et S.James Cullom. Diagnostic accuracy of rest/stress ecg-gated rb-82 myocardial perfusion pet: Comparison with ecg-gated tc-99m sestamibi spect. *Journal of Nuclear Cardiology*, 13 (1):24–33, 2006. ISSN 1071-3581. URL http://dx.doi.org/10.1016/j.nuclcard.2005.12.004. (Cité page 37.)

Karen Becker, James D. Mueller, Christoph Schulmacher, Katja Ott, Ulrich Fink, Raymonde Busch, Knut Bottcher, J. Rudiger Siewert, et Heinz Hofler. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 98(7):1521–1530, 2003. ISSN 1097-0142. URL http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11660. (Cité page 40.)

JW Belliveau, DN Kennedy, RC McKinstry, BR Buchbinder, RM Weisskoff, MS Cohen, JM Vevea, TJ Brady, et BR Rosen. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254(5032):716–719, 1991. URL http://www.sciencemag.org/content/254/5032/716.abstract. (Cité page 26.)

P. Beltrame, E. Bolle, a. Braem, C. Casella, E. Chesi, N. Clinthorne, R. De Leo, G. Dissertori, L. Djambazov, V. Fanti, M. Heller, C. Joram, H. Kagan, W. Lustermann, F. Meddi, E. Nappi, F. Nessi-Tedaldi, J.F. Oliver, F. Pauss, M. Rafecas, D. Renker, a. Rudge, D. Schinzel, T. Schneider, J. Séguinot, P. Solevi, S. Stapnes, et P. Weilhammer. The AX-PET demonstrator-Design, construction and characterization. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 654(1):546–559, Octobre 2011. ISSN 01689002. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900211011831. (Cité pages 45, 71, 92 et 123.)

Melanie Bergeron, Jules Cadorette, Marc-Andre Tetrault, Jean-Francois Beaudoin, Jean-Daniel Leroux, Rejean Fontaine, et Roger Lecomte. Imaging performance of labpet apd-based digital pet scanners for pre-clinical research. *Physics in Medicine and Biology*, 59(3):661, 2014. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/59/i=3/a=661. (Cité page 124.)

Robert Beringer et C. G. Montgomery. The angular distribution of positron annihilation radiation. *Phys. Rev.*, 61:222–224, Mar 1942. URL http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.61.222. (Cité page 23.)

V Bettinardi, L Presotto, E Rapisarda, M Picchio, L Gianolli, et M C Gilardi. Physical performance of the new hybrid PET/CT Discovery-690. *Medical physics*, 38(10):5394–411, Octobre 2011. ISSN 0094-2405. URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992359. (Cité pages 25, 44, 123, 138, 157 et 162.)

Thomas Beyer, David W. Townsend, Tony Brun, Paul E. Kinahan, Martin Charron, Raymond Roddy, Jeff Jerin, John Young, Larry Byars, et Ronald Nutt. A combined pet/ct scanner for clinical oncology. *Journal of Nuclear Medicine*, 41(8):1369–1379, 2000. URL http://jnm.snmjournals.org/content/41/8/1369.short. (Cité page 29.)

S.C. Blankespoor, X. Xu, K. Kaiki, J. K. Brown, H.R. Tang, C.E. Cann, et B.H. Hasegawa. Attenuation correction of spect using x-ray ct on an emission-transmission ct system: myocardial perfusion assessment. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 43(4):2263–2274, Aug 1996. ISSN 0018-9499. (Cité page 28.)

F. Bloch. Nuclear induction. *Phys. Rev.*, 70:460–474, Oct 1946. URL http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.70.460. (Cité page 12.)

Ronald Boellaard, Nanda C. Krak, Otto S. Hoekstra, et Adriaan A. Lammertsma. Effects of noise, image resolution, and roi definition on the accuracy of standard uptake values: A simulation study. *Journal of Nuclear Medicine*, 45(9):1519–1527, 2004. URL http://jnm.snmjournals.org/content/45/9/1519.abstract. (Cité page 41.)

E. Bolle, C. Casella, E. Chesi, R. De Leo, G. Dissertori, V. Fanti, J.E. Gillam, M. Heller, C. Joram, W. Lustermann, E. Nappi, J.F. Oliver, F. Pauss, M. Rafecas, a. Rudge, U. Ruotsalainen, D. Schinzel, T. Schneider, J. Séguinot, P. Solevi, S. Stapnes, U. Tuna, et P. Weilhammer. AX-PET: A novel PET concept with G-APD readout. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 695:129–134, Décembre 2012. ISSN 01689002. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900212000071. (Cité page 92.)

RN Bracewell. Strip integration in radio astronomy. *Australian Journal of Physics*, 9: 198–217, 1956. (Cité page 7.)

David Brasse, Paul E. Kinahan, Carole Lartizien, Claude Comtat, Mike Casey, et Christian Michel. Correction methods for random coincidences in fully 3d whole-body pet: Impact on data and image quality. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(5):859–867, 2005. URL http://jnm.snmjournals.org/content/46/5/859.abstract. (Cité page 136.)

G. L. Brownell, C. A. Burnham, S. Wilensky, S Arnonow, H Kaemi, et D Strieder. New developments in positron scintigraphy and the application of cyclotron-produced positron emitter. *Medical Radioisotope Scintigraphy (IAEA proceedings)*, pages 163–176, 1969. (Cité page 25.)

Gordon L. Brownell et William H. Sweet. Localization of brain tumors with positron emitters. *Nucleonics*, 11:40–45, 1953. (Cité page 24.)

Michael H. Buonocore, William R. Brody, et A. Macovski. A natural pixel decomposition for two-dimensional image reconstruction. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, BME-28(2):69–78, Feb 1981. ISSN 0018-9294. (Cité page 133.)

C.A. Burnham, J. Bradshaw, D. Kaufman, D. Chesler, et G.L. Brownell. A stationary positron emission ring tomograph using bgo detector and analog readout. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 31(1):632–636, Feb 1984. ISSN 0018-9499. (Cité page 121.)

C.A. Burnham et G.L. Brownell. A multi-crystal positron camera. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 19(3):201–205, June 1972. ISSN 0018-9499. (Cité page 24.)

H. Y. Carr et E. M. Purcell. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys. Rev.*, 94:630–638, May 1954. URL `http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.94.630`. (Cité page 12.)

J.N. Carter, P. Charalambous, A.J. Dean, J.B. Stephen, R.C. Butler, G. Di Cocco, E. Morelli, G. Spada, A. Spizzichino, L. Barbareschi, G. Boella, F. Perotti, G. Villa, M. Badiali, C. La Padula, F. Polcaro, et P. Ubertini. A position sensitive detector for a gamma-ray imaging telescope. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 196(2-3):477 – 482, 1982. ISSN 0167-5087. URL `http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0029554X82901173`. (Cité pages 46, 70 et 90.)

C. Casella, M. Heller, C. Joram, et T. Schneider. A high resolution tof-pet concept with axial geometry and digital sipm readout. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 736(0):161 – 168, 2014. ISSN 0168-9002. URL `http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900213014307`. (Cité page 169.)

M.E. Casey et R. Nutt. A multicrystal two dimensional bgo detector system for positron emission tomography. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 33(1):460–463, Feb 1986. ISSN 0018-9499. (Cité pages 24 et 121.)

Francois Cayouette, Denis Laurendeau, et Christian Moisan. Detect2000: an improved monte-carlo simulator for the computer aided design of photon sensing devices. volume 4833, pages 69–76, 2003. URL `http://dx.doi.org/10.1117/12.474315`. (Cité page 88.)

F. Chassoux, S. Rodrigo, F. Semah, F. Beuvon, E. Landre, B. Devaux, B. Turak, C. Mellerio, J.-F. Meder, F.-X. Roux, C. Daumas-Duport, P. Merlet, O. Dulac, et C. Chiron. Fdg-pet improves surgical outcome in negative mri taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology*, 75(24):2168–2175, 2010. URL `http://www.neurology.org/content/75/24/2168.abstract`. (Cité page 36.)

S.R. Cherry et S-C Huang. Effects of scatter on model parameter estimates in 3d pet studies of the human brain. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 42(4):1174–1179, Aug 1995. ISSN 0018-9499. (Cité page 137.)

D. A. Chesler. positron tomography and three dimensional reconstruction techniques. *Proc. Symp. Radionuclide Tomograph*, pages 176–183, 1972. (Cité page 24.)

Z. E. Cho et M. R. Farukhi. Bismuth germanate as a potential scintillation detector in positron cameras. *J. Nucl. Med.*, 18:840–844, 1977. (Cité page 24.)

N L Christensen, B E Hammer, B G Heil, et K Fetterly. Positron emission tomography within a magnetic field using photomultiplier tubes and lightguides. *Physics in Medicine and Biology*, 40(4):691, 1995. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/40/i=4/a=014. (Cité page 30.)

CM Clark, JA Schneider, BJ Bedell, et et al. Use of florbetapir-pet for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*, 305(3):275–283, 2011. URL +http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.2008. (Cité page 36.)

J. Clerk-Lamalice, M. Bergeron, C. Thibaudeau, R. Fontaine, et R. Lecomte. Evaluation of easily implementable inter-crystal scatter recovery schemes in high-resolution pet imaging. Dans *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2012 IEEE*, pages 2196–2199, Oct 2012. (Cité page 132.)

G Collazuol. The sipm physics and technology - a review. Dans *PhotoDet 2012*, 2012. (Cité page 74.)

G. Collazuol, M.G. Bisogni, S. Marcatili, C. Piemonte, et A. Del Guerra. Studies of silicon photomultipliers at cryogenic temperatures. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 628(1):389 – 392, 2011. ISSN 0168-9002. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900210015500. {VCI} 2010 Proceedings of the 12th International Vienna Conference on Instrumentation. (Cité pages 77 et 78.)

Maurizio Conti, Bernard Bendriem, Mike Casey, Mu Chen, Frank Kehren, Christian Michel, et Vladimir Panin. First experimental results of time-of-flight reconstruction on an lso pet scanner. *Physics in Medicine and Biology*, 50(19):4507, 2005. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/50/i=19/a=006. (Cité page 25.)

A. M. Cormack. Representation of a function by its line integrals, with some radiological applications. *Journal of Applied Physics*, 34(9):2722–2727, 1963. URL http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jap/34/9/10.1063/1.1729798. (Cité page 7.)

S. Cova, M. Ghioni, A. Lacaita, C. Samori, et F. Zappa. Avalanche photodiodes and quenching circuits for single-photon detection. *Appl. Opt.*, 35(12):1956–1976, Apr 1996. URL http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-35-12-1956. (Cité page 74.)

R. Damadian. Field focusing n.m.r. (fonar) and the formation of chemical images in man. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 289 (1037):489–500, 1980. URL http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/289/1037/489.abstract. (Cité page 12.)

Raymond Damadian. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*, 171(3976):1151–1153, 1971. URL http://www.sciencemag.org/content/171/3976/1151.abstract. (Cité page 12.)

A. Damasio. *La Horde du Contrevent*. La Volte, 2004. (Cité page 5.)

G de Hevesy. The absorption and translocation of lead by plants: A contribution to the application of the method of radioactive indicators in the investigation of the change of substance in plants. *Biochem. J.*, 17(4-5):439–0, 1923. URL http://www.biochemj.org/bj/017/bj0170439.htm. (Cité page 24.)

Hugo W A M de Jong, Floris H P van Velden, Reina W Kloet, Fred L Buijs, Ronald Boellaard, et Adriaan A Lammertsma. Performance evaluation of the ecat hrrt: an

lso-lyso double layer high resolution, high sensitivity scanner. *Physics in Medicine and Biology*, 52(5):1505, 2007. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/52/i=5/a=019. (Cité page 43.)

Gianni D'Egidio, Graham Nichol, Kathryn A. Williams, Ann Guo, Linda Garrard, Robert deKemp, Terrence D. Ruddy, Jean DaSilva, Dennis Humen, Karen Y. Gulenchyn, Michael Freeman, Normand Racine, Francois Benard, Paul Hendry, et Rob S.B. Beanlands. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernationa substudy of the parr-2 trial. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2(9):1060 – 1068, 2009. ISSN 1936-878X. (Cité page 38.)

Timothy R. DeGrado, R. Edward Coleman, Shuyan Wang, Steven W. Baldwin, Matthew D. Orr, Cary N. Robertson, Thomas J. Polascik, et David T. Price. Synthesis and evaluation of 18f-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: Initial findings in prostate cancer. *Cancer Research*, 61(1):110–117, 2000. URL http://cancerres.aacrjournals.org/content/61/1/110.abstract. (Cité page 21.)

Gaspar Delso, Sebastian Fürst, Björn Jakoby, Ralf Ladebeck, Carl Ganter, Stephan G Nekolla, Markus Schwaiger, et Sibylle I Ziegler. Performance measurements of the Siemens mMR integrated whole-body PET/MR scanner. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 52(12):1914–22, Décembre 2011. ISSN 1535-5667. URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080447. (Cité pages 44, 123, 156, 157 et 163.)

S.E. Derenzo, T.F. Budinger, J.L. Cahoon, R.H. Huesman, et H.G. Jackson. High resolution computed tomography of positron emitters. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 24(1):544–558, Feb 1977. ISSN 0018-9499. (Cité page 24.)

S.E. Derenzo, T.F. Budinger, R.H. Huesman, John L. Cahoon, et Tony Vuletich. Imaging properties of a positron tomograph with 280 bgo crystals. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 28(1):81–89, Feb 1981. ISSN 0018-9499. (Cité page 24.)

Stephen E. Derenzo, Haim Zaklad, et Thomas F. Budinger. Analytical study of a high-resolution positron ring detector system for transaxial reconstruction tomography. *J. Nucl. Med.*, 16:1166–1173, 1975. (Cité page 24.)

N. Dinu, Z. Amara, C. Bazin, V. Chaumat, C. Cheikali, G. Guilhem, V. Puill, C. Sylvia, et J.F. Vagnucci. Electro-optical characterization of sipm: A comparative study. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 610(1):423 – 426, 2009. ISSN 0168-9002. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900209011383. New Developments In Photodetection {NDIP08} Proceedings of the Fifth International Conference on New Developments in Photodetection. (Cité page 81.)

Nicoletta Dinu. Instrumentation on silicon detectors: from properties characterization to applications. HDR. Universite Paris Sud - Paris XI, 2013. (Cité pages 73 et 79.)

P. A. M. Dirac. The quantum theory of the electron. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*, 117(778):610–624, 1928. URL http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/117/778/610.short. (Cité page 23.)

P. A. M. Dirac. A theory of electrons and protons. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*, 126(801):360–365, 1930. URL http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/126/801/360.short. (Cité page 23.)

P. A. M. Dirac. Quantised singularities in the electromagnetic field. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*, 133(821):60–72, 1931. URL http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/133/821/60.short. (Cité page 23.)

P a Dokhale, R W Silverman, K S Shah, R Grazioso, R Farrell, J Glodo, M a McClish, G Entine, V-H Tran, et S R Cherry. Performance measurements of a depth-encoding PET detector module based on position-sensitive avalanche photodiode read-out. *Physics in Medicine and Biology*, 49(18):4293–4304, Septembre 2004. ISSN 0031-9155. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/49/i=18/a=007?key=crossref.675120e2aac1eeb6671dfa07b64fb653. (Cité page 71.)

Pieter Dorenbos. Light output and energy resolution of ce3+-doped scintillators. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 486(1-2):208 – 213, 2002. ISSN 0168-9002. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900202007040. Proceedings of the 6th International Conference on Inorganic Scin tillators and their Use in Scientific and Industrial Applications. (Cité page 66.)

J S Duncan. Imaging and epilepsy. *Brain*, 120(2):339–377, 1997. URL http://brain.oxfordjournals.org/content/120/2/339.abstract. (Cité page 36.)

J. Eberth et J. Simpson. From ge(li) detectors to gamma-ray tracking arrays - 50 years of gamma spectroscopy with germanium detectors. *Progress in Particle and Nuclear Physics*, 60(2):283 – 337, 2008. ISSN 0146-6410. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146641007000828. (Cité page 61.)

P Edison, C C Rowe, J O Rinne, S Ng, I Ahmed, N Kemppainen, V L Villemagne, G O'Keefe, K Nagren, K R Chaudhury, C L Masters, et D J Brooks. Amyloid load in parkinson's disease dementia and lewy body dementia measured with 11c-pib positron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(12):1331–1338, 2008. URL http://jnnp.bmj.com/content/79/12/1331.abstract. (Cité page 36.)

A. Elhendy, J. J. Bax, et D. Poldermans. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *J. Nucl. Med.*, 43:1634–46, 2002. (Cité page 18.)

W Enghardt, P Crespo, F Fiedler, R Hinz, K Parodi, J Pawelke, et F Ponisch. Charged hadron tumour therapy monitoring by means of {PET}. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 525(1-2):284 – 288, 2004. ISSN 0168-9002. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900204004218. Proceedings of the International Conference on Imaging Techniques in Subatomic Physics, Astrophysics, Medicine, Biology and Industry. (Cité page 42.)

Frederic H. Fahey. Data acquisition in pet imaging. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 30(2):39–49, 2002. URL http://tech.snmjournals.org/content/30/2/39.abstract. (Cité page 115.)

Thomas G. Flohr, Cynthia H. McCollough, Herbert Bruder, Martin Petersilka, Klaus Gruber, Christoph Sueb, Michael Grasruck, Karl Stierstorfer, Bernhard Krauss, Rainer Raupach, AndrewN. Primak, Axel Kuettner, Stefan Achenbach, Christoph Becker, Andreas Kopp, et BerndM. Ohnesorge. First performance evaluation of a dual-source ct (dsct) system. *European Radiology*, 16(2):256–268, 2006. ISSN 0938-7994. URL http://dx.doi.org/10.1007/s00330-005-2919-2. (Cité page 10.)

A N Garroway, P K Grannell, et P Mansfield. Image formation in nmr by a selective irradiative process. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 7(24):L457, 1974. URL http://stacks.iop.org/0022-3719/7/i=24/a=006. (Cité page 12.)

Nina Ghosh, Ornella E. Rimoldi, Rob S.B. Beanlands, et Paolo G. Camici. Assessment of myocardial ischaemia and viability: role of positron emission tomography. *European Heart Journal*, 31(24):2984–2995, 2010. URL http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/31/24/2984.abstract. (Cité pages 37 et 38.)

Richard Gordon, Robert Bender, et Gabor T. Herman. Algebraic reconstruction techniques (art) for three-dimensional electron microscopy and x-ray photography. *Journal of Theoretical Biology*, 29(3):471 – 481, 1970. ISSN 0022-5193. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022519370901098. (Cité page 132.)

MK Gould, CC Maclean, WG Kuschner, CE Rydzak, et DK Owens. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: A meta-analysis. *JAMA*, 285(7):914–924, 2001. URL +http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.7.914. (Cité page 39.)

Y Gu, J L Matteson, R T Skelton, A C Deal, E A Stephan, F Duttweiler, T M Gasaway, et C S Levin. Study of a high-resolution, 3d positioning cadmium zinc telluride detector for pet. *Physics in Medicine and Biology*, 56(6):1563, 2011. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/56/i=6/a=004. (Cité page 61.)

Roland H. Haitz. Model for the electrical behavior of a microplasma. *Journal of Applied Physics*, 35(5):1370–1376, 1964. URL http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jap/35/5/10.1063/1.1713636. (Cité pages 74 et 75.)

A. Hammers, M. J. Koepp, R. Hurlemann, M. Thom, M. P. Richardson, D. J. Brooks, et J. S. Duncan. Abnormalities of grey and white matter [11c]flumazenil binding in temporal lobe epilepsy with normal mri. *Brain*, 125(10):2257–2271, 2002. URL http://brain.oxfordjournals.org/content/125/10/2257.abstract. (Cité page 36.)

P. V. Harper, R. N. Beck, D. E. Charleston, B. Brunsden, et K. A. Lathrop. The three dimensionnal mapping and display of radioisotope distributions. *J. Nucl. Med.*, 6:232, 1965. (Cité page 17.)

B.H. Hasegawa, T.F. Lang, J.K. Brown, E.L. Gingold, et S.C. Blankespoor. Spect reconstruction using uniform and object-specific attenuation maps with emission-transmission ct. Dans *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1992., Conference Record of the 1992 IEEE*, pages 1059–1061 vol.2, Oct 1992. (Cité page 27.)

Bruce H. Hasegawa, Eric L. Gingold, Susan M. Reilly, Soo-Chin Liew, et Christopher E. Cann. Description of a simultaneous emission-transmission ct system. Dans *Proc. SPIE*, volume 1231, pages 50–60, 1990. URL http://dx.doi.org/10.1117/12.18783. (Cité page 27.)

Matthew J. Hoptman, Xi-Nian Zuo, Pamela D. Butler, Daniel C. Javitt, Debra D'Angelo, Cristina J. Mauro, et Michael P. Milham. Amplitude of low-frequency oscillations in schizophrenia: A resting state fmri study. *Schizophrenia Research*, 117(1):13 – 20, 2010. ISSN 0920-9964. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996409004745. (Cité page 26.)

GN Hounsfield. Computerized transverse axial scanning (tomography): I. description of system. *BR. J. Radiol.*, 46:1016–22, 1973. (Cité page 7.)

N. Hudin, L. Pinot, N. Dinu, Y. Charon, V. Puill, B. Janvier, V. Chaumat, M.-A. Duval, D. Abi Haidar, R. Siebert, et L. Ménard. Characterization and Optimization of silicon photomultipliers for the development of intraoperative beta probes. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 695:242–246, Décembre 2012. ISSN 01689002. URL `http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900211019966`. (Cité page 77.)

Nicolas Hudin. *Developpement de nouvelles sondes per-operatoires positon pour guider la chirurgie des tumeurs solides*. PhD thesis, Universite Paris Sud - Paris XI, 2013. (Cité pages 2, 73, 75, 76, 78, 79 et 82.)

H.M. Hudson et R.S. Larkin. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 13(4):601–609, Dec 1994. ISSN 0278-0062. (Cité pages 52 et 135.)

W. C J Hunter, R.S. Miyaoka, L.R. MacDonald, et T.K. Lewellen. Measured temperature dependence of scintillation camera signals read out by geiger-mueller mode avalanche photodiodes. Dans *Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), 2009 IEEE*, pages 2662–2665, Oct 2009. (Cité page 77.)

G. A M Hurkx, H.C. de Graaff, W.J. Kloosterman, et M. P G Knuvers. A new analytical diode model including tunneling and avalanche breakdown. *Electron Devices, IEEE Transactions on*, 39(9):2090–2098, Sep 1992. ISSN 0018-9383. (Cité page 77.)

T. Ido, C-N. Wan, V. Casella, J. S. Fowler, A. P. Wolf, M. Reivich, et D. E. Kuhl. Labeled 2-deoxy-d-glucose analogs. 18f-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-d-mannose and 14c-2-deoxy-2-fluoro-d-glucose. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 14(2):175–183, 1978. ISSN 1099-1344. URL `http://dx.doi.org/10.1002/jlcr.2580140204`. (Cité page 21.)

B W Jakoby, Y Bercier, M Conti, M E Casey, B Bendriem, et D W Townsend. Physical and clinical performance of the mCT time-of-flight PET/CT scanner. *Physics in medicine and biology*, 56(8):2375–89, Avril 2011. ISSN 1361-6560. URL `http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21427485`. (Cité pages 25, 44 et 138.)

B.W. Jakoby, Y. Bercier, C.C. Watson, B. Bendriem, et D.W. Townsend. Performance characteristics of a new lso pet/ct scanner with extended axial field-of-view and psf reconstruction. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 56(3):633–639, June 2009. ISSN 0018-9499. (Cité page 163.)

B.W. Jakoby, Y. Bercier, C.C. Watson, V. Rappoport, J. Young, B. Bendriem, et D.W. Townsend. Physical performance and clinical workflow of a new lso hi-rez pet/ct scanner. Dans *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2006. IEEE*, volume 5, pages 3130–3134, Oct 2006. (Cité page 163.)

S Jan, D Benoit, E Becheva, T Carlier, F Cassol, P Descourt, T Frisson, L Grevillot, L Guigues, L Maigne, C Morel, Y Perrot, N Rehfeld, D Sarrut, D R Schaart, S Stute, U Pietrzyk, D Visvikis, N Zahra, et I Buvat. Gate v6: a major enhancement of the gate simulation platform enabling modelling of ct and radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56(4):881, 2011. URL `http://stacks.iop.org/0031-9155/56/i=4/a=001`. (Cité pages 48, 51, 97, 118 et 146.)

S Jan, G Santin, D Strul, S Staelens, K Assie, D Autret, S Avner, R Barbier, M Bardies, P M Bloomfield, D Brasse, V Breton, P Bruyndonckx, I Buvat, A F Chatziioannou,

Y Choi, Y H Chung, C Comtat, D Donnarieix, L Ferrer, S J Glick, C J Groiselle, D Guez, P-F Honore, S Kerhoas-Cavata, A S Kirov, V Kohli, M Koole, M Krieguer, D J van der Laan, F Lamare, G Largeron, C Lartizien, D Lazaro, M C Maas, L Maigne, F Mayet, F Melot, C Merheb, E Pennacchio, J Perez, U Pietrzyk, F R Rannou, M Rey, D R Schaart, C R Schmidtlein, L Simon, T Y Song, J-M Vieira, D Visvikis, R Van de Walle, E WieÃ«rs, et C Morel. Gate: a simulation toolkit for pet and spect. *Physics in Medicine and Biology*, 49(19):4543, 2004. URL `http://stacks.iop.org/0031-9155/49/i=19/a=007`. (Cité pages 51, 97 et 146.)

M. Janecek et William W. Moses. Optical reflectance measurements for commonly used reflectors. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 55(4):2432–2437, Aug 2008. ISSN 0018-9499. (Cité page 85.)

R. J. Jaszczak, P. H. Murphy, D. Huard, et Burdine J. A. Radionuclide emission computed tomography of the head with 99mtc and a scintillation camera. *J. Nucl. Med.*, 18:373–80, 1977. (Cité pages 17 et 18.)

L Jodal, C Le Loirec, et C Champion. Positron range in pet imaging: an alternative approach for assessing and correcting the blurring. *Physics in Medicine and Biology*, 57(12):3931, 2012. URL `http://stacks.iop.org/0031-9155/57/i=12/a=3931`. (Cité pages 20, 116 et 150.)

Joliot, F. Preuves experimentales de l'annihilation des electrons positifs. *J. Phys. Radium*, 5(7):299–303, 1934. URL `http://dx.doi.org/10.1051/jphysrad:0193400507029900`. (Cité page 23.)

B. Joly, G. Montarou, J. Lecoq, G. Bohner, M. Crouau, M. Brossard, et P-E. Vert. An optimal filter based algorithm for pet detectors with digital sampling front-end. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 57(1):63–70, Feb 2010. ISSN 0018-9499. (Cité page 169.)

Frank C. Jones. Design of a gamma-ray spectrometer using the phoswitch technique for rejection of charged particles. *Nuclear Science, IRE Transactions on*, 7(2-3):175–177, June 1960. ISSN 0096-2015. (Cité page 124.)

W A Kalender, R Rienmuller, W Seissler, J Behr, M Welke, et H Fichte. Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric gating with quantitative ct. *Radiology*, 175(1):265–268, 1990a. URL `http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.175.1.2315492`. PMID: 2315492. (Cité page 9.)

W A Kalender, W Seissler, E Klotz, et P Vock. Spiral volumetric ct with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology*, 176(1):181–183, 1990b. URL `http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.176.1.2353088`. PMID: 2353088. (Cité page 9.)

Willi A. Kalender. Ct: the unexpected evolution of an imaging modality. *European Radiology Supplements*, 15(4):d21–d24, 2005. ISSN 1613-3749. URL `http://dx.doi.org/10.1007/s10406-005-0128-3`. (Cité page 10.)

Willi a Kalender. X-ray computed tomography. *Physics in medicine and biology*, 51(13):R29–43, Juillet 2006. ISSN 0031-9155. URL `http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790909`. (Cité pages 8, 9 et 10.)

Willi a Kalender. Dose in x-ray computed tomography. *Physics in medicine and biology*, 59(3):R129–R150, Janvier 2014. ISSN 1361-6560. URL `http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434792`. (Cité pages 10 et 11.)

J. S. Karp, M. E. Daube-Witherspoon, et E. J. et al. Hoffman. Performance standards in positron emission tomography. *J. Nucl. Med.*, 18:840–844, 1977. (Cité page 25.)

J.S. Karp, A. Kuhn, A. E. Perkins, S. Surti, M. E. Werner, M. E. Daube-Witherspoon, L. Popescu, S. Vandenberghe, et G. Muehllehner. Characterization of a time-of-flight pet scanner based on lanthanum bromide. Dans *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2005 IEEE*, volume 4, pages 5 pp.–, Oct 2005. (Cité page 25.)

Brad J. Kemp, Chang Kim, John J. Williams, Alexander Ganin, et Val J. Lowe. Nema nu 2-2001 performance measurements of an lyso-based pet/ct system in 2d and 3d acquisition modes. *Journal of Nuclear Medicine*, 47(12):1960–1967, 2006. URL `http://jnm.snmjournals.org/content/47/12/1960.abstract`. (Cité page 162.)

J. K. Jr. Keyes, N. Orlandea, W. J. Heetderks, Leonard P. F., et W. L. Roger. The humongotron-a scintillation-camera transaxial tomograph. *J. Nucl. Med.*, 18:381–7, 1977. (Cité page 17.)

P. E. Kinahan, D. W. Townsend, T. Beyer, et D. Sashin. Attenuation correction for a combined 3d pet/ct scanner. *Medical Physics*, 25(10):2046–2053, 1998. URL `http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/25/10/10.1118/1.598392`. (Cité page 136.)

Glenn F. Knoll. *Radiation detection and measurement / Glenn F. Knoll*. Wiley New York, 4th ed. édition, 2010. ISBN 978-0-47013148-0. (Cité pages 59, 60, 61 et 67.)

David E. Kuhl et Roy Q. Edwards. Image separation radioisotope scanning. *Radiology*, 80 (4):653–662, 1963. URL `http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/80.4.653`. (Cité page 17.)

Anil Kumar, Dieter Welti, et Richard R Ernst. {NMR} fourier zeugmatography. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 18(1):69 – 83, 1975. ISSN 0022-2364. URL `http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022236475902243`. (Cité page 12.)

C. Labanti, E. Caroli, E. Rossi, et A. Spizzichino. Methods for optimizing the performances of position-sensitive csi(tl) scintillation bars with photodiode readout. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 310(1-2):327 – 331, 1991. ISSN 0168-9002. URL `http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016890029191052W`. (Cité page 70.)

A.L. Lacaita, F. Zappa, Stefano Bigliardi, et M. Manfredi. On the bremsstrahlung origin of hot-carrier-induced photons in silicon devices. *Electron Devices, IEEE Transactions on*, 40(3):577–582, Mar 1993. ISSN 0018-9383. (Cité page 79.)

F Lamare, a Turzo, Y Bizais, C Cheze Le Rest, et D Visvikis. Validation of a Monte Carlo simulation of the Philips Allegro/GEMINI PET systems using GATE. *Physics in medicine and biology*, 51(4):943–62, Février 2006. ISSN 0031-9155. URL `http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467589`. (Cité page 163.)

P. C. Lauterbur. Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242(5394):190–191, 1973. URL `http://www.nature.com/nature/journal/v242/n5394/full/242190a0.html`. (Cité page 12.)

P. C. Lauterbur. Magnetic resonance zeugmatography. *Pure Appl. Chem.*, 40:149–157, 1974. URL `http://dx.doi.org/10.1351/pac197440010149`. (Cité page 12.)

Roger Lecomte. Novel detector technology for clinical pet. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36(1):69–85, 2009. ISSN 1619-7070. URL http://dx.doi.org/10.1007/s00259-008-1054-0. (Cité page 122.)

P. Lecoq, A. Annenkov, A. Gektin, M. Korzhik, et C. Pedrini. *Inorganic Scintillators for Detector Systems*. Springer, 2006. (Cité pages 61 et 64.)

Christoph W. Lerche, Torsten Solf, Peter Dueppenbecker, Benjamin Goldschmidt, Paul K. Marsden, et Volkmar Schulz. Maximum likelihood based positioning and energy correction for pixelated solid state PET detectors. *2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, pages 3610–3613, Octobre 2011. URL http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=6153679. (Cité page 91.)

C.S. Levin, M. Dahlbom, et E.J. Hoffman. A monte carlo correction for the effect of compton scattering in 3-d pet brain imaging. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 42(4):1181–1185, Aug 1995. ISSN 0018-9499. (Cité page 137.)

D N Levin, C A Pelizzari, G T Chen, C T Chen, et M D Cooper. Retrospective geometric correlation of mr, ct, and pet images. *Radiology*, 169(3):817–823, 1988. URL http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.169.3.3263666. PMID: 3263666. (Cité page 27.)

R M Lewitt. Alternatives to voxels for image representation in iterative reconstruction algorithms. *Physics in Medicine and Biology*, 37(3):705, 1992. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/37/i=3/a=015. (Cité page 133.)

K.-O. Loevblad, N. Anzalone, A. Doerfler, M. Essig, B. Hurwitz, L. Kappos, S.-K. Lee, et M. Filippi. Mr imaging in multiple sclerosis: Review and recommendations for current practice. *American Journal of Neuroradiology*, 31(6):983–989, 2010. URL http://www.ajnr.org/content/31/6/983.abstract. (Cité page 15.)

Jacques-Antoine Maisonobe. *Caracterisation des tumeurs et de leur evolution en TEP/TDM au 18F-FDG pour le suivi therapeutique*. PhD thesis, Universite Paris Sud - Paris XI, 2012. (Cité pages 165 et 166.)

Edith M. Marom, H. Page McAdams, Jeremy J. Erasmus, Philip C. Goodman, Donna K. Culhane, R. Edward Coleman, James E. Herndon, et Edward F. Patz. Staging non-small cell lung cancer with whole-body pet. *Radiology*, 212(3):803–809, 1999. URL http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.212.3.r99se21803. PMID: 10478250. (Cité page 39.)

Paul M. Matthews, Garry D. Honey, et Edward T. Bullmore. Applications of fmri in translational medicine and clinical practice, 2006. URL http://www.nature.com/nrn/journal/v7/n9/full/nrn1929.html. (Cité page 26.)

B. Mazoyer, R. Trebossen, R. Deutch, M. Casey, et K. Blohm. Physical characteristics of the ecat 953b/31: a new high resolution brain positron tomograph. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 10(4):499–504, Dec 1991. ISSN 0278-0062. (Cité page 25.)

R. J. McIntyre. Theory of microplasma instability in silicon. *Journal of Applied Physics*, 32(6):983–995, 1961. URL http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jap/32/6/10.1063/1.1736199. (Cité page 74.)

Steven R Meikle, Peter Kench, Michael Kassiou, et Richard B Banati. Small animal spect and its place in the matrix of molecular imaging technologies. *Physics in Medicine and Biology*, 50(22):R45, 2005. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/50/i=22/a=R01. (Cité pages 12 et 19.)

C.L. Melcher et J. S. Schweitzer. Cerium-doped lutetium oxyorthosilicate: a fast, efficient new scintillator. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 39(4):502–505, Aug 1992. ISSN 0018-9499. (Cité page 25.)

David J. Mikulis et Timothy P.L. Roberts. Neuro mr: Protocols. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 26(4):838–847, 2007. ISSN 1522-2586. URL `http://dx.doi.org/10.1002/jmri.21041`. (Cité pages 15 et 16.)

Sascha Moehrs, Michel Defrise, Nicola Belcari, Alberto Del Guerra, Antonietta Bartoli, Serena Fabbri, et Gianluigi Zanetti. Multi-ray-based system matrix generation for 3d pet reconstruction. *Physics in Medicine and Biology*, 53(23):6925, 2008. URL `http://stacks.iop.org/0031-9155/53/i=23/a=018`. (Cité page 134.)

W.W. Moses, P. R G Virador, S.E. Derenzo, R.H. Huesman, et T.F. Budinger. Design of a high-resolution, high-sensitivity pet camera for human brains and small animals. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 44(4):1487–1491, Aug 1997. ISSN 0018-9499. (Cité pages 46 et 117.)

G. Muehllehner, J.G. Colsher, et R.M. Lewitt. A hexagonal bar positron camera: Problems and solutions. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 30(1):652–660, Feb 1983. ISSN 0018-9499. (Cité page 121.)

G. Muehllehner et R. A. Wetzel. Section imaging by computer calculation. *J. Nucl. Med.*, 12:76–84, 1971. (Cité pages 17, 18, 24 et 132.)

Gerd Muehllehner et Joel S Karp. Positron emission tomography. *Physics in medicine and biology*, 51(13):R117–37, Juillet 2006. ISSN 0031-9155. URL `http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790899`. (Cité pages 20, 45 et 121.)

E.U. Mumcuoglu, R.M. Leahy, S.R. Cherry, et E. Hoffman. Accurate geometric and physical response modelling for statistical image reconstruction in high resolution pet. Dans *Nuclear Science Symposium, 1996. Conference Record., 1996 IEEE*, volume 3, pages 1569–1573 vol.3, Nov 1996. (Cité page 133.)

Estelle Netter. *Developpement de la mini gamma camera TReCam pour assister le traitement chirurgical du cancer du sein.* PhD thesis, Universite Paris Sud - Paris XI, 2011. (Cité page 2.)

Seiji Ogawa, Tso-Ming Lee, Asha S. Nayak, et Paul Glynn. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine*, 14(1):68–78, 1990. ISSN 1522-2594. URL `http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910140108`. (Cité page 26.)

W.H. Oldendorf. Isolated flying spot detection of radiodensity dis-continuities-displaying the internal structural pattern of a complex object. *Bio-Medical Electronics, IRE Transactions on*, 8(1):68–72, Jan 1961. ISSN 0096-1884. (Cité pages 8 et 132.)

Katja Ott, Ulrich Fink, Karen Becker, Alexander Stahl, Hans-Joachim Dittler, Raymonde Busch, Hubert Stein, Florian Lordick, Thomas Link, Markus Schwaiger, Jorg-Rudiger Siewert, et Wolfgang A. Weber. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: Results of a prospective trial. *Journal of Clinical Oncology*, 21(24):4604–4610, 2003. URL `http://jco.ascopubs.org/content/21/24/4604.abstract`. (Cité page 41.)

M. Partridge, A. Spinelli, W. Ryder, et C. Hindorf. The effect of β^+ energy on performance of a small animal {PET} camera. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*

Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 568(2): 933 – 936, 2006. ISSN 0168-9002. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900206016640. (Cité pages 20, 116 et 150.)

E. M. Patterson, C. E. Shelden, et B. H. Stockton. Kubelka-munk optical properties of a barium sulfate white reflectance standard. *Appl. Opt.*, 16(3):729–732, Mar 1977. URL http://ao.osa.org/abstract.cfm?URI=ao-16-3-729. (Cité page 85.)

E F Patz, V J Lowe, J M Hoffman, S S Paine, P Burrowes, R E Coleman, et P C Goodman. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with f-18 fluorodeoxyglucose pet scanning. *Radiology*, 188(2):487–490, 1993. URL http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.188.2.8327702. PMID: 8327702. (Cité page 39.)

M.E. Phelps, E.J. Hoffman, Nizar A. Mullani, Carol S. Higgins, et Michael M Ter Pogossian. Design considerations for a positron emission transaxial tomograph (pett iii). *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 23(1):516–522, Feb 1976. ISSN 0018-9499. (Cité page 24.)

B. Pichler, E. Lorenz, R. Mirzoyan, W. Pimpl, F. Roder, M. Schwaiger, et S.I. Ziegler. Performance test of a lso-apd pet module in a 9.4 tesla magnet. Dans *Nuclear Science Symposium, 1997. IEEE*, volume 2, pages 1237–1239 vol.2, Nov 1997. (Cité page 30.)

Claudio Piemonte. A new silicon photomultiplier structure for blue light detection. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 568(1):224 – 232, 2006. ISSN 0168-9002. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016890020601271X. New Developments in Radiation Detectors Proceedings of the 10th European Symposium on Semiconductor Detectors 10th European Symposium on Semiconductor Detectors. (Cité pages 74, 80 et 81.)

Anne-Catherine Pouleur, Jean-Benoit le Polain de Waroux, Joelle Kefer, Agnes Pasquet, Jean-Louis Vanoverschelde, et Bernhard L. Gerber. Direct comparison of whole-heart navigator-gated magnetic resonance coronary angiography and 40- and 64-slice multidetector row computed tomography to detect the coronary artery stenosis in patients scheduled for conventional coronary angiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 1(2):114–121, 2008. URL http://circimaging.ahajournals.org/content/1/2/114.abstract. (Cité page 15.)

E. M. Purcell, H. C. Torrey, et R. V. Pound. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys. Rev.*, 69:37–38, Jan 1946. URL http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.69.37. (Cité page 12.)

Jinyi Qi, Richard M Leahy, Simon R Cherry, Arion Chatziioannou, et Thomas H Farquhar. High-resolution 3d bayesian image reconstruction using the micropet small-animal scanner. *Physics in Medicine and Biology*, 43(4):1001, 1998. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/43/i=4/a=027. (Cité page 133.)

J. Radon. Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten. *Akad. Wiss.*, 69:262–277, 1917. (Cité page 7.)

M. Rafecas, G. Boning, B.J. Pichler, E. Lorenz, M. Schwaiger, et S.I. Ziegler. A monte carlo study of high resolution pet with granulated dual layer detectors. Dans *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2000 IEEE*, volume 3, pages 20/11–20/15 vol.3, 2000. (Cité page 133.)

A.J. Reader, P.J. Julyan, H. Williams, D.L. Hastings, et J. Zweit. EM algorithm resolution modeling by image-space convolution for PET reconstruction. *2002 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2:1221–1225, 2003. URL http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=1239540. (Cité page 137.)

Ivan Rech, Antonino Ingargiola, Roberto Spinelli, Ivan Labanca, Stefano Marangoni, Massimo Ghioni, et Sergio Cova. Optical crosstalk in single photon avalanche diode arrays: a new complete model. *Opt. Express*, 16(12):8381–8394, Jun 2008. URL http://www.opticsexpress.org/abstract.cfm?URI=oe-16-12-8381. (Cité page 79.)

M Reivich, D Kuhl, A Wolf, J Greenberg, M Phelps, T Ido, V Casella, J Fowler, E Hoffman, A Alavi, P Som, et L Sokoloff. The [18f]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circulation Research*, 44(1):127–37, 1979. URL http://circres.ahajournals.org/content/44/1/127.abstract. (Cité page 21.)

Eric M. Rohren, James M. Provenzale, Daniel P. Barboriak, et R. Edward Coleman. Screening for cerebral metastases with fdg pet in patients undergoing whole-body staging of non-central nervous system malignancy. *Radiology*, 226(1):181–187, 2003. URL http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2261010920. PMID: 12511688. (Cité page 39.)

Eric M. Rohren, Timothy G. Turkington, et R. Edward Coleman. Clinical applications of pet in oncology. *Radiology*, 231(2):305–332, 2004. URL http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2312021185. PMID: 15044750. (Cité page 39.)

Emilie Roncali et Simon R. Cherry. Application of silicon photomultipliers to positron emission tomography. *Annals of Biomedical Engineering*, 39(4):1358–1377, 2011. ISSN 0090-6964. URL http://dx.doi.org/10.1007/s10439-011-0266-9. (Cité pages 81 et 82.)

Emilie Roncali et Simon R Cherry. Simulation of light transport in scintillators based on 3D characterization of crystal surfaces. *Physics in medicine and biology*, 58(7):2185–98, Avril 2013. ISSN 1361-6560. URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23475145. (Cité page 97.)

Gopal B. Saha. *Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, And Regulations*. Springer, 2005. (Cité page 21.)

M C Salmon, Eand Gregoire, G Delfiore, C Lemaire, C Degueldre, G Franck, et D Comar. Combined study of cerebral glucose metabolism and 11c-methionine accumulation in probable alzheimer's disease using positron emission tomography. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 16(3):399–408, 1996. URL http://www.nature.com/jcbfm/journal/v16/n3/full/9590049a.html. (Cité page 35.)

Samuel Salvador, Jacques Wurtz, et David Brasse. Optimizing PET DOI Resolution With Crystal Coating and Length. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 57(5):2468–2474, Octobre 2010. ISSN 0018-9499. URL http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=5571008. (Cité pages 45, 71 et 90.)

Heinz-Peter Schlemmer, Bernd Pichler, Klaus Wienhard, Matthias Schmand, Claude Nahmias, David Townsend, Wolf-Dieter Heiss, et Claus Claussen. Simultaneous mr/pet for brain imaging: First patient scans. *Journal of Nuclear Medicine Meeting Abstracts*, 48 (MeetingAbstracts 2):45P–a, 2007. URL http://jnumedmtg.snmjournals.org. (Cité page 30.)

Heinz-Peter W. Schlemmer, Bernd J. Pichler, Matthias Schmand, Ziad Burbar, Christian Michel, Ralf Ladebeck, Kirstin Jattke, David Townsend, Claude Nahmias, Pradeep K. Jacob, Wolf-Dieter Heiss, et Claus D. Claussen. Simultaneous mr/pet imaging of the human brain: Feasibility study. *Radiology*, 248(3):1028–1035, 2008. URL `http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2483071927`. PMID: 18710991. (Cité page 30.)

V.V. Selivanov, Y. Picard, J. Cadorette, S. Rodrigue, et R. Lecomte. Detector response models for statistical iterative image reconstruction in high resolution pet. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 47(3):1168–1175, Jun 2000. ISSN 0018-9499. (Cité page 134.)

Y. Shao, S.R. Cherry, K. Farahani, R. Slates, R.W. Silverman, K. Meadors, A. Bowery, S. Siegel, P.K. Marsden, et P.B. Garlick. Development of a pet detector system compatible with mri/nmr systems. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 44(3):1167–1171, Jun 1997. ISSN 0018-9499. (Cité page 30.)

L a Shepp et Y Vardi. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE transactions on medical imaging*, 1(2):113–22, Janvier 1982. ISSN 0278-0062. URL `http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18238264`. (Cité pages 132 et 135.)

K. Shimizu, T. Ohmura, M. Watanabe, H. Uchida, et T. Yamashita. Development of 3-d detector system for positron ct. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 35(1):717–720, Feb 1988. ISSN 0018-9499. (Cité page 71.)

Robert L. Siddon. Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional ct array. *Medical Physics*, 12(2):252–255, 1985. URL `http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/12/2/10.1118/1.595715`. (Cité pages 134 et 140.)

DS Silverman, GW Small, CY Chang, et et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*, 286(17):2120–2127, 2001. URL `+http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.17.2120`. (Cité page 36.)

R. Slates, S. Cherry, A. Boutefnouchet, Yiping Shao, M. Dahlborn, et K. Farahani. Design of a small animal mr compatible pet scanner. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 46(3):565–570, Jun 1999. ISSN 0018-9499. (Cité page 30.)

T J Spinks, T Jones, D L Bailey, D W Townsend, S Grootoonk, P M Bloomfield, M C Gilardi, M E Casey, B Sipe, et J Reed. Physical performance of a positron tomograph for brain imaging with retractable septa. *Physics in Medicine and Biology*, 37(8):1637, 1992. URL `http://stacks.iop.org/0031-9155/37/i=8/a=002`. (Cité page 25.)

A. Stahl, K. Ott, M. Schwaiger, et W.A. Weber. Comparison of different suv-based methods for monitoring cytotoxic therapy with fdg pet. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31(11):1471–1478, 2004. ISSN 1619-7070. URL `http://dx.doi.org/10.1007/s00259-004-1626-6`. (Cité page 41.)

Greg J. Stanisz, Ewa E. Odrobina, Joseph Pun, Michael Escaravage, Simon J. Graham, Michael J. Bronskill, et R. Mark Henkelman. T1, t2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3t. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54(3):507–512, 2005. ISSN 1522-2594. URL `http://dx.doi.org/10.1002/mrm.20605`. (Cité page 14.)

Simon Stute. *Modelisation avancee en simulations Monte Carlo de tomographie par emission de positons pour l'amelioration de la reconstruction et de la quantification.* PhD thesis, Universite Paris Sud - Paris XI, 2010. (Cité pages 48 et 149.)

Stefan Sunaert. Presurgical planning for tumor resectioning. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 23(6):887–905, 2006. ISSN 1522-2586. URL http://dx.doi.org/10.1002/jmri.20582. (Cité page 26.)

S. Surti et J. S. Karp. Imaging characteristics of a 3-dimensional gso whole-body pet camera. *J. Nucl. Med.*, 45:1040–1049, 2004. (Cité pages 22, 51 et 163.)

William H. Sweet. The uses of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor. *New England Journal of Medicine*, 245(23):875–878, 1951. URL http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM195112062452301. PMID: 14882442. (Cité page 24.)

JA Swets. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*, 240(4857):1285–1293, 1988. URL http://www.sciencemag.org/content/240/4857/1285.abstract. (Cité page 165.)

Farhad Taghibakhsh, Alla Reznik, et John a. Rowlands. Silicon photomultipliers for positron emission tomography detectors with depth of interaction encoding capability. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 633:S250–S254, Mai 2011. ISSN 01689002. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900210013707. (Cité page 71.)

Y F Tai et P Piccini. Applications of positron emission tomography (pet) in neurology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(5):669–676, 2004. URL http://jnnp.bmj.com/content/75/5/669.abstract. (Cité page 36.)

Paul R Talbot, James J Lloyd, Julie S Snowden, David Neary, et Humberto J Testa. A clinical role for 99mtc-hmpao spect in the investigation of dementia? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 64(3):306–313, 1998. URL http://jnnp.bmj.com/content/64/3/306.abstract. (Cité page 18.)

H. Roger Tang, Angela J. Da Silva, Katherine K. Matthay, David C. Price, John P. Huberty, Randall A. Hawkins, et Bruce H. Hasegawa. Neuroblastoma imaging using a combined ct scanner-scintillation camera and 131i-mibg. *Journal of Nuclear Medicine*, 42(2):237–247, 2001. URL http://jnm.snmjournals.org/content/42/2/237.abstract. (Cité page 28.)

Michel M. Ter-Pogossian, David C. Ficke, Mikio Yamamoto, et John T. Hood. Super pett i: A positron emission tomograph utilizing photon time-of-flight information. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 1(3):179–187, Nov 1982. ISSN 0278-0062. (Cité page 25.)

Michel M. Ter-Pogossian, Nizar A. Mullani, J. T. Hood, C. S. Higgins, et D. C. Ficke. Design considerations for a positron emission transverse tomograph (pett v) for imaging of the brain. *J Comput Assist Tomogr.*, 2(5):539–44, 1978. (Cité page 24.)

R.A. Thompson, F. Cayouette, J. LeBlanc, et S. Zelakiewicz. A new surface parameterization for modeling thin layers of reflector material in the detect2000 optical modeling program. Dans *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2002 IEEE*, volume 2, pages 846–849 vol.2, Nov 2002. (Cité page 97.)

D W Townsend. Multimodality imaging of structure and function. *Physics in Medicine and Biology*, 53(4):R1, 2008a. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/53/i=4/a=R01. (Cité page 28.)

David W. Townsend. Combined positron emission tomography-computed tomography: The historical perspective. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 29(4):232 – 235, 2008b. ISSN 0887-2171. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887217108000449. PET/CT. (Cité page 31.)

Perrine Tylski, Simon Stute, Nicolas Grotus, Kaya Doyeux, Sebastien Hapdey, Isabelle Gardin, Bruno Vanderlinden, et Irene Buvat. Comparative assessment of methods for estimating tumor volume and standardized uptake value in 18f-fdg pet. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(2):268–276, 2010. URL http://jnm.snmjournals.org/content/51/2/268.abstract. (Cité page 165.)

F. ur Rehman, Yuan-Chuan Tai, et A.L. Goertzen. Optical simulation of dual-ended readout of axially-oriented 100 mm long lyso crystals for use in a compact pet system. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 61(1):3–13, Feb 2014. ISSN 0018-9499. (Cité pages 71 et 97.)

Fazal Ur-Rehman, Bryan McIntosh, et Andrew L. Goertzen. Observations on dual-ended readout of 100mm long LYSO crystals. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 652(1):275–279, Octobre 2011. ISSN 01689002. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900210017390. (Cité page 90.)

J. Uribe, M. Aykac, H. Baghaei, Hongdi Li, Yu Wang, Yaqiang Liu, Wai-Hoi Wong, Tao Xing, R. Ramirez, et Wai-Hoi Wong. Inexpensive position sensitive detector block for dedicated pet cameras using 40-mm diameter pmt in quadrant sharing configuration. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 50(3):367–372, June 2003. ISSN 0018-9499. (Cité page 121.)

H.T. Van Dam, S. Seifert, R. Vinke, P. Dendooven, H. Lohner, F.J. Beekman, et D.R. Schaart. A comprehensive model of the response of silicon photomultipliers. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 57(4):2254–2266, Aug 2010. ISSN 0018-9499. (Cité page 81.)

Stefaan Vandenberghe, Yves D'Asseler, Jeff Kolthammer, Rik Van de Walle, Ignace Lemahieu, et Rudi A Dierckx. Influence of the angle of incidence on the sensitivity of gamma camera based pet. *Physics in Medicine and Biology*, 47(2):289, 2002. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/47/i=2/a=308. (Cité page 134.)

I. Vilardi, a. Braem, E. Chesi, F. Ciocia, N. Colonna, F. Corsi, F. Cusanno, R. De Leo, a. Dragone, F. Garibaldi, C. Joram, L. Lagamba, S. Marrone, E. Nappi, J. Séguinot, G. Tagliente, a. Valentini, P. Weilhammer, et H. Zaidi. Optimization of the effective light attenuation length of YAP:Ce and LYSO:Ce crystals for a novel geometrical PET concept. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 564(1):506–514, Août 2006. ISSN 01689002. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900206007820. (Cité pages 71 et 73.)

Ryan Wada, Richard I. Aviv, Allan J. Fox, Demetrios J. Sahlas, David J. Gladstone, George Tomlinson, et Sean P. Symons. Ct angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 38(4):1257–1262, 2007. URL http://stroke.ahajournals.org/content/38/4/1257.abstract. (Cité page 11.)

J.B.M. Warntjes, O. Dahlqvist, et P. Lundberg. Novel method for rapid, simultaneous t1, t*2, and proton density quantification. *Magnetic Resonance in Medicine*, 57(3):528–537, 2007. ISSN 1522-2594. URL http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21165. (Cité page 14.)

Wolfgang A Weber. Use of PET for Monitoring Cancer Therapy and for Predicting Outcome. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 46(6):983–995, 2005. (Cité page 40.)

Wolfgang a Weber et Robert Figlin. Monitoring cancer treatment with PET/CT: does it make a difference? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 48 Suppl 1(1):36S–44S, Janvier 2007. ISSN 0161-5505. URL `http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17204719`. (Cité page 31.)

Wolfgang A. Weber, Katja Ott, Karen Becker, Hans-Joachim Dittler, Hermann Helmberger, Norbert E. Avril, Gunther Meisetschlager, Raymonde Busch, Jorg-Rudiger Siewert, Markus Schwaiger, et Ulrich Fink. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *Journal of Clinical Oncology*, 19(12):3058–3065, 2001. URL `http://jco.ascopubs.org/content/19/12/3058.abstract`. (Cité page 41.)

Hinrich A. Wieder, Bjorn L.D.M. Brucher, Frank Zimmermann, Karen Becker, Florian Lordick, Ambros Beer, Markus Schwaiger, Ulrich Fink, Jorg Rudiger Siewert, Hubert J. Stein, et Wolfgang A. Weber. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 22(5):900–908, 2004. URL `http://jco.ascopubs.org/content/22/5/900.abstract`. (Cité page 40.)

Richard G. Wise, Richard Rogers, Deborah Painter, Susanna Bantick, Alexander Ploghaus, Pauline Williams, Garth Rapeport, et Irene Tracey. Combining fmri with a pharmacokinetic model to determine which brain areas activated by painful stimulation are specifically modulated by remifentanil. *NeuroImage*, 16(4):999 – 1014, 2002. ISSN 1053-8119. URL `http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811902911468`. (Cité page 26.)

Frank R. Wrenn, Myron L. Good, et Philip Handler. The use of positron-emitting radioisotopes for the localization of brain tumors. *Science*, 113(2940):525–527, 1951. URL `http://www.sciencemag.org/content/113/2940/525.short`. (Cité page 24.)

Jung Yeol Yeom, S. Yamamoto, S.E. Derenzo, V.C. Spanoudaki, K. Kamada, T. Endo, et C.S. Levin. First performance results of ce:gagg scintillation crystals with silicon photomultipliers. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 60(2):988–992, April 2013. ISSN 0018-9499. (Cité page 73.)

Luke C. L. Yuan et H. L. Poss. Particle Localization by Means of a Scintillation Detector. *Review of Scientific Instruments*, 23(10):553, 1952. ISSN 00346748. URL `http://link.aip.org/link/RSINAK/v23/i10/p553/s1&Agg=doi`. (Cité pages 46 et 70.)

H Zaidi, N Ojha, M Morich, J Griesmer, Z Hu, P Maniawski, O Ratib, D Izquierdo-Garcia, Z a Fayad, et L Shao. Design and performance evaluation of a whole-body Ingenuity TF PET-MRI system. *Physics in medicine and biology*, 56(10):3091–106, Mai 2011. ISSN 1361-6560. URL `http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21508443`. (Cité pages 25, 44, 122, 138, 154, 156, 157 et 163.)

Ren-Yuan Zhu. Quality of long lso/lyso crystals. *Journal of Physics: Conference Series*, 404(1):012026, 2012. URL `http://stacks.iop.org/1742-6596/404/i=1/a=012026`. (Cité page 73.)