



HAL
open science

APPLICATION D'UN RADIO-IMAGEUR (TRECAM) DANS LES CANCERS INVASIFS INFRA-CLINIQUES DU SEIN

Alexandre Bricou

► **To cite this version:**

Alexandre Bricou. APPLICATION D'UN RADIO-IMAGEUR (TRECAM) DANS LES CANCERS INVASIFS INFRA-CLINIQUES DU SEIN. Physique Nucléaire Expérimentale [nucl-ex]. Université Paris Saclay (COMUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLS561 . tel-01991795

HAL Id: tel-01991795

<https://theses.hal.science/tel-01991795v1>

Submitted on 24 Jan 2019

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.

Application d'un radio-imageur (TReCam) dans les cancers invasifs infra-cliniques du sein

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
Préparée à l'Université Paris Sud

École doctorale n°576 : particules hadrons énergie et noyaux
instrumentation, image, cosmos et simulation (Pheniics)
Spécialité de doctorat : Imagerie médicale et radioactivité

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 21 décembre 2018, par

Alexandre BRICOU

Composition du Jury :

Emmanuel BARRANGER	Président
Professeur Praticien Hospitalier - Centre Antoine Lacassagne – Nice	
Patrice LAQUERRIERE	Rapporteur
Professeur, Institut pluridisciplinaire Hubert Curien - Strasbourg	
Vincent LAVOUE	Rapporteur
Professeur Praticien Hospitalier, CHU de Rennes	
Emmanuel BARRANGER	Examineur
Professeur Praticien Hospitalier - Centre Antoine Lacassagne – Nice	
Sébastien JAN	Examineur
Cadre scientifique des EPIC- CEA Institut des sciences et du vivant - Orsay	
Yves CHARON	Directeur de thèse
Professeur, IMNC - Orsay	
Marie-Alix DUVAL	Co-Directrice de thèse
Maitre de Conférences, IMNC - Orsay	

Remerciements,

Je tiens à remercier tout d'abord mon directeur de thèse Monsieur le Professeur Yves Charon pour son encadrement exemplaire, sa disponibilité, son soutien, son aide et son enthousiasme tout au long de ce travail de Thèse.

Je remercie également ma codirectrice de thèse Madame le Docteur Marie-Alix Duval pour son encadrement, son soutien et son aide lors des différentes étapes de cette thèse.

Tous deux sont à l'origine de cette thèse translationnelle et ont relevé le défi d'intégrer un chirurgien au sein du laboratoire IMNC.

Je remercie vivement, Monsieur le Professeur Patrice Laquerrière et le Professeur Vincent Lavoué de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse.

J'exprime ma gratitude à Monsieur le Docteur Sébastien Jan et à Monsieur le Professeur Emmanuel Barranger qui ont bien voulu être examinateurs.

Un grand merci également à Monsieur le Docteur Marc-Antoine Verdier, à Madame le Docteur Françoise Bouvet Lefebvre, à Madame le Docteur Albertine Dubois, à Monsieur le Docteur Laurent Ménard, à Monsieur Alexandre Liège, à Madame le Docteur Marjorie Juchaux, à Monsieur le Docteur Olivier Seksek, à Monsieur Laurent Pinot, à Monsieur Cédric Esnault, à Madame Christiane Robin, à Monsieur Christian Lagarde et à Madame Nathalie Arlaud que j'ai sollicité de bien nombreuses fois et qui ont toujours répondu présent avec le sourire pour me fournir l'ensemble des outils informatiques, instrumentaux, logistiques et administratifs nécessaires pour mener à bien ce travail. Merci à tous les autres membres du laboratoire avec qui j'ai pu échanger toujours dans un climat détendu et chaleureux.

Un grand merci également à Monsieur le Professeur Philippe Lanièce directeur du laboratoire et à Monsieur le Professeur Patrice Hello qui ont fait preuve de compréhension à mon égard en me permettant de réaliser cette thèse tout en poursuivant mon activité clinique de chirurgien.

Cette thèse à l'interface physique médecine n'aurait pas été possible sans le concours de l'APHP. Je remercie en particulier Monsieur le Professeur Yves Vicaut, de Madame Zohra Talib et de Madame Catherine Pons de l'Unité de recherche clinique de St Louis Lariboisière et également mes collègues et amis cliniciens, Monsieur le Professeur Nicolas Sellier, Madame le Docteur Amélie Benbara, Madame le Docteur Claire Delahosseraie, Monsieur le Docteur Grégoire Moreaux et Madame le Docteur Elise Furet. Je tiens à remercier également l'ensemble du personnel du service de médecine Nucléaire du Professeur Michael Soussan pour l'implication dans ce projet et l'accueil bienveillant reçu lors des différentes manipulations réalisées en particulier le Docteur Virginie De Beco.

Je remercie Monsieur le Professeur Lionel Carbillon et l'hôpital Jean Verdier de m'avoir permis de libérer le temps nécessaire à la réalisation de ce travail.

Je tiens également à remercier le Fondation pour l'avenir qui a financé l'étude clinique,

Un chaleureux merci à mes jeunes collègues thésards passés et actuels en particulier Hussein, Carlotta et Luis.

J'associe à ce travail mes proches en particulier Sophie, ma compagne, Arthur, Anaïs, Adrien, mes enfants, Alain, mon père, Olivier mon grand frère, Marcos, Marie, Florent, Ahmed, Valérie, Christophe, Sébastien, Ermelinda et Claire. Merci à vous d'être là et pour votre soutien de tous les instants.

Je dédie ce travail à mes parents en particulier à la mémoire de ma mère.

Sommaire

Liste des acronymes	8
Introduction	9
Chapitre I <u>Prise en charge chirurgicale des cancers solides.....</u>	12
I. Principes de la chirurgie carcinologique	12
II. La chirurgie radioguidée	13
A. Un bref rappel historique :	13
B. Les radiopharmaceutiques :.....	14
C. Les différentes procédures chirurgicales radioguidées.....	15
1. Les administrations interstitielles pour identifier le drainage lymphatique des tumeurs solides : la procédure ganglion sentinelle (PGS).....	15
1.1. Historique, rationnel et principe de la PGS.....	15
1.1.1 Historique de la PGS.....	15
1.1.2 Rationnel de la PGS	16
1.1.3 Principe de la PGS.....	16
1.2. La PGS pour quelles localisations tumorales primitives ?	16
1.3. Techniques de repérage des GS	17
1.3.1 La méthode isotopique de détection des GS :	17
1.3.2 Autres méthodes de détections complémentaires ou concurrentielles de la méthode isotopique	19
a. Repérage colorimétrique :	19
b. Repérage par fluorescence.	19
c. Repérage par le fer magnétique.....	19
1.3.3 Récapitulatifs des indications actuelles des PGS selon la localisation de la tumeur primitive.....	20
1.3.4 Problématique soulevée par la PGS et les différentes méthodes de détection	21
a. Contraintes liées à la méthode de détection :	21
b. Contraintes selon l'organe concerné par la PGS :	22
c. En pratique :	22
2. Administration intra-lésionnelle.....	22
2.1. Détection isotopique : Le <i>ROLL</i> (Radioguided Occult Lesion Localization)	22
2.2. Autres types de marquages par injection.....	23
3. Les administrations systémiques par voie intra veineuse ou par voie orale avec accumulation préférentielle au niveau du tissu cible.	23
3.1. Les émetteurs γ dans les injections systémiques.....	23
3.1.1 Marqueurs γ seuls.....	23
3.1.2 Marqueurs γ couplés à une molécule ayant une affinité pour le tissu cible	24
a. La thyroïde :	24
b. Les tumeurs neuroendocrines :.....	24
c. Les parathyroïdes :	24
d. Autres organes :.....	25
3.1.3 Traceurs γ couplés à des anticorps monoclonaux spécifiques du tissu cible : La chirurgie immuno-radio- guidée.	25
3.2. Les émetteurs β dans les injections systémiques.....	26
4. Les limites actuelles de la détection radioguidée du rayonnement γ	27
4.1. Les sondes γ monopixel.	27
4.2. Les limites de la détection du rayonnement γ	28

Chapitre II Les imageurs gamma mobiles pour la chirurgie radioguidée30

II. Critères de performance des mini- gamma caméras.....	31
A. Le champ de vue :	31
B. La sensibilité :	31
C. La réponse en énergie :	32
D. La réponse spatiale :	32
III. Caractéristiques des différentes gamma caméras	33
A. Comparaison des performances instrumentales	33
B. Conditions d'exploitation :	34
IV. Les gamma caméras en chirurgie	35
A. La pathologie mammaire.....	35
1. Utilisation en pré opératoire de gamma caméras portatives dans la procédure du GS :	35
2. Utilisation en per opératoire de gamma caméras portatives dans la procédure du GS	36
3. Utilisation de gamma caméra dans le ROLL	38
4. Utilisation de gamma caméra dans le SNOLL.....	38
5. Autre utilisation de gamma caméra dans la pathologie mammaire.....	38
B. Dans la PGS du mélanome ou autres cancers cutanés :	38
C. Dans les PGS des cancers tête et cou.	39
D. Les gamma caméras en urogynécologie.....	39
E. Autres utilisations de gamma caméras	40

Chapitre III L'imageur TReCam : principe et optimisation pour la chirurgie radioguidée41

I. Principe et composants de l'imageur :	41
A. Principe général : du gamma émis par la tumeur à l'image radioactive de la plaie	42
B. Les composants :	43
1. La tête de détection :	43
1.1. Le collimateur :	43
1.1.1 Nature et principe :	43
1.1.2 Le collimateur de TReCam :	44
a. Caractéristiques d'un collimateur à trous parallèles :	44
b. Géométrie et performances du collimateur « TReCam clinique » :	45
1.2. Le scintillateur :	45
1.2.1 Nature et principe :	46
1.2.2 Le scintillateur de TReCam :	46
a. Caractéristiques d'un scintillateur inorganique.....	46
b. Configuration et performances du scintillateur « TReCam » :	47
2. Le photo-détecteur et son électronique de mise en œuvre	47
2.1. Le photo-détecteur.....	48
2.1.1 Nature et principe :	48
2.1.2 Le photo-détecteur de TReCam : le photomultiplicateur multi-anodes à localisation (PSPMT).....	48
a. Caractéristiques d'un PSPMT	49
b. Configuration et performances du photo-détecteur « TReCam » :	49
2.2. L'électronique de lecture.....	50
2.2.1 Nature et principe de l'électronique de TReCam :	50
2.2.2 Performances et limites de l'électronique de TReCam :	51
3. Le logiciel d'acquisition :	51
3.1. Nature et principe du logiciel TReQCam :	51
3.2. Formation de l'image :	51
3.2.1 Mesure de l'énergie cédée au scintillateur après interaction du photon γ :	52
3.2.2 Mesure de la position d'interaction du photon γ :	52
C. Performances du prototype d'évaluation clinique.....	53
4. Réponse spatiale (à 140 keV) :	54

5.	Réponse en énergie (à 140 keV) :	54
6.	Sensibilité (à 140 keV) :	54
II.	Optimisation de TReCam pour la procédure <i>SNOLL</i> :	54
A.	Caractéristiques instrumentales requises pour la procédure <i>SNOLL</i> :	54
1.	Les structures anatomiques cibles :	54
2.	Conditions de localisation des GS :	55
3.	Problématique de détection :	55
B.	Optimisation de TReCam pour le <i>SNOLL</i> et stratégie instrumentale.....	56
4.	Amélioration de la sensibilité de la caméra.....	56
4.1.	Le collimateur haute sensibilité.....	56
4.2.	Le scintillateur.....	57
4.3.	Le temps mort	58
4.3.1	Transfert des données entre le FPGA et l'ordinateur :	58
4.3.2	Calcul de la position de l'événement :	59
a.	Principe et caractéristiques du réseau de neurones testé sur TReCam :	59
b.	Résultats :	59
5.	Amélioration de l'uniformité spatiale de la réponse en énergie du détecteur :	60
5.1.	Normalisation de la réponse en énergie des voies de détection	61
5.2.	Correction de la mesure en énergie en fonction de la position de l'événement.....	62
5.3.	Efficacité des traitements de normalisation de la réponse en énergie de TReCam.....	63
6.	Optimisation de la visualisation :	63
III.	Performances de TReCam optimisé et comparaison avec la caméra <i>MAGICS</i>.....	64
A.	Performances de TReCam dans sa version optimisée :	65
B.	La caméra <i>MaGICS</i> (MiniAturized Gamma Imager for Cancer Surgery).....	65

Chapitre IV Potentiel et limites de l'imagerie γ portable dans le *SNOLL* **67**

I.	Modélisation des scènes opératoires et simulation de la détection.....	68
A.	Principe de la simulation	68
1.	Simulation de l'interaction γ -matière : de l'émission au scintillateur (<i>GATE</i>)	69
2.	Distribution de la lumière sur les pixels du PSPMT (le programme <i>Gate_to_trecam</i>).....	70
2.1.	Modélisation de la collection des photons de scintillation au niveau des pixels PSPMT	70
2.2.	Adéquation du modèle D-S-B avec l'expérience :	71
3.	Formation et traitement de l'image avec le logiciel <i>TReQCam</i>	72
B.	Validation de la simulation : comparaison avec les données <i>TReCam</i>	72
4.	Comparaison <i>TReCam</i> versus simulation à l'aide des critères « imagerie »	72
4.1.	Résolution en énergie.....	73
4.2.	Résolution spatiale	73
4.3.	Efficacité de détection.....	73
5.	Comparaison <i>TReCam</i> versus simulation à l'aide des critères « morphologiques »	74
5.1.	Choix des critères « morphologiques »	74
5.2.	Comparaison par critères « morphologiques » :	75
II.	Validation de la simulation du GS et critère de détectabilité.....	76
A.	Caractérisation des régions de comptage : ROI et zone témoin de bruit.....	77
1.	Position de chaque ROI.....	77
2.	Délimitation du contour de la ROI :	77
3.	Zones témoins pour l'estimation du bruit.....	78
B.	Caractérisation du rapport signal sur bruit (SNR).....	78
1.	Calcul du SNR.....	78
2.	Corrélation du SNR avec le critère de détectabilité d'une structure	78
3.	Estimation du SNR.....	78
3.1.	Comparaison du SNR avec les deux modes « rayon » pour la définition de la ROI.....	79
3.2.	Comparaison de la SNR entre la simulation et l'expérimental.	79

III.	Délectabilité du GS avec TReCam pour la procédure <i>SNOLL</i>	80
A.	Définition des conditions de la simulation choisie pour l'étude	80
1.	Modélisation de la scène opératoire typique de la procédure <i>SNOLL</i>	81
2.	Définition des sources radioactives.....	81
3.	Définition des paramètres de l'étude par simulation.....	82
3.1.	Conditions « expérimentales »	82
3.2.	Critères de validation des événements : réglage de la fenêtre en énergie	82
3.3.	Critères de validation des événements	82
B.	Résultats	83
4.	Seuil de Rose.....	83
5.	Délectabilité du GS en fonction de sa profondeur et de la proximité du site d'injection.....	83
6.	Délectabilité du GS en fonction du temps d'exposition.....	84
7.	Délectabilité du GS en fonction du choix de la fenêtre de réjection en énergie.....	85
8.	Discussion générale.....	85
IV.	Conclusion de l'étude et implications cliniques potentielles.....	86

Chapitre V Etude clinique : l'imager TReCam dans la procédure *SNOLL*87

I.	Le rationnel de notre étude clinique.....	87
II.	Hypothèse et objectifs de l'étude.....	87
III.	Critères d'évaluation.....	87
IV.	Méthodologie pour l'analyse statistique.....	88
V.	Choix de la population	89
C.	Recrutement des patientes	89
D.	Critères d'inclusion et de non inclusion	89
VI.	Conception de l'étude.....	89
E.	Type d'étude.....	89
F.	Organisation de l'étude	90
1.	Avant l'intervention	90
2.	Durant l'intervention.....	90
G.	Analyse radiologique et histologique de la pièce de tumorectomie	91
H.	Analyse histologique des ganglions sentinelles pour toutes les patientes (groupes 1 et 2).....	91
I.	Suivi des patientes.....	92
VII.	Résultats :.....	92
B.	Caractéristiques de la population :	92
C.	Evaluation de l'objectif principal :	95
D.	Evaluation de la procédure <i>SNOLL</i> :.....	95
E.	Evaluation de la gamma caméra TReCam dans la procédure <i>SNOLL</i> :	97
1.	Evaluation de TReCam en pré opératoire :	97
2.	Evaluation de TReCam en per opératoire :	98
2.1.	Lors de la tumorectomie :	98
2.2.	Lors de la procédure GS.....	99
VIII.	Discussion :	101
J.	Utilisation de TReCam en pré opératoire.....	101
K.	Utilisation de TReCam en per opératoire.....	102
3.	La tumorectomie et TReCam	102
4.	La PGS et TReCam	103
IX.	Que retenir de cette étude ?.....	104
A.	La phase pré opératoire :	104
B.	En phase per opératoire :	105
1.	Pendant la tumorectomie :	105
2.	Pendant la PGS :.....	106
C.	Perspectives de la chirurgie radioguidée et des gammas caméras portatives.....	107

Conclusion110

Bibliographie114

Liste des acronymes

Ac	Anticorps
AcMc	Anticorps monoclonaux
CDV	Champ de vue
DAC	Convertisseur numérique-analogique
FPGA	Field-Programmable Gate Array
GATE	GEANT4 application for emission tomography
GS	Ganglion sentinelle
ICG	Vert d'indocyanine
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NIR	longueur d'onde proche de celle de la lumière infra-rouge
pe-	Photon électron
PGS	Procédure ganglion sentinelle
PSPMT	Photomultiplicateurs multi-anodes à localisation
R_c	Résolution spatiale
RN	Réseaux de neurones
ROI	Région d'intérêt
ROLL	Radioguided Occult Lesion Localization
SiPM	Silicon Photomultipliers
SNOLL	Sentinel Node and Occult Lesion Localisation
SNR	Rapport signal sur bruit
TEMP	Tomographie d'émission monophotonique

Introduction

Depuis le milieu du 20^{ème} siècle, la médecine nucléaire a pris une place de plus en plus importante dans la gestion de nombreuses maladies. Elle concerne aussi bien les pathologies bénignes que malignes. Ce domaine spécialisé de la médecine utilise des substances radioactives dans un but diagnostique (imagerie) ou thérapeutique (radiothérapie métabolique). L'imagerie nucléaire correspond à une imagerie d'émission basée sur le rayonnement provenant d'un radio-traceur administré aux patients par voie intraveineuse, par voie orale, par inhalation, ou par des injections interstitielles dans un organe. Il s'agit d'une imagerie métabolique avec un accès à une analyse quantitative de la fonctionnalité des organes ou de leur drainage lymphatique. Elle est utilisée dans les pathologies tumorales pour détecter les lésions, préciser leurs caractéristiques puis surveiller l'évolution de la maladie. L'imagerie nucléaire est complémentaire des examens d'imagerie dits anatomiques tels que le scanner, l'IRM et l'échographie.

La scintigraphie standard est l'examen nucléaire de routine le plus ancien. Elle permet de réaliser des images nucléaires à partir du rayonnement γ émis par un traceur radio-marqué présent dans le corps du patient. Grâce à la scintigraphie standard, il est possible de cibler, avec le radiopharmaceutique adéquat, la plupart des organes. Ainsi, il existe des scintigraphies pour le foie et les voies biliaires, la thyroïde, les poumons (la ventilation et la perfusion), les reins et les voies excrétrices urinaires, le squelette et ses remaniements osseux, le cerveau, le tractus digestif en particulier l'estomac, le cœur etc... En dehors de ces marquages spécifiques, nous avons la lymphoscintigraphie standard (LS) résultant de l'injection dans un organe ou une tumeur d'un radiopharmaceutique dont la migration par capillarité va permettre d'étudier le drainage lymphatique.

La scintigraphie est un examen qui fournit par projection une image 2D des structures marquées présentes dans le champ de vue. Il est possible d'accéder à la distribution en trois dimensions des radionucléides dans l'organe en réalisant une rotation de la gamma caméra grand champ, de 180 ou 360 degrés autour du patient, couplée à un algorithme de reconstruction. On parle alors de tomographie. Lorsque le radionucléide est un émetteur γ on parle de la tomographie par émission monophotonique (TEMP). Lorsque le radionucléide est un émetteur β^+ , on parle de tomographie par émission de positrons (TEP) réalisée à partir de la détection des γ d'annihilation.

Depuis quelques années, on dispose d'examens fondés sur la fusion des images tridimensionnelles de la tomographie radio-isotopique avec celles du scanner ou de l'IRM. Ces examens hybrides permettent de coupler des informations anatomiques, métaboliques et fonctionnelles en un seul examen. On parle de TEP TDM, de TEMP TDM et aussi de TEP IRM. Ces procédures sont de plus en plus prescrites en complément ou à la place des scintigraphies standards. Leur accessibilité demeure encore restreinte en particulier pour la TEP IRM. L'ensemble des dispositifs nécessaires pour réaliser les examens d'imagerie nucléaire sont encore encombrants et nécessitent une infrastructure imposante pour les accueillir. Le coût financier est également majeur surtout pour les appareils faisant appel à la fusion d'images.

Parallèlement au progrès de ces techniques d'imagerie, on a assisté au développement d'une multitude de radiopharmaceutiques permettant d'étendre les champs d'application et la spécificité des examens d'imagerie nucléaire. Dans le même temps est apparu puis s'est développé le radioguidage pour la chirurgie. L'objectif de ce radioguidage est de localiser, lors du geste d'exérèse, les structures radiomarquées devant être retirées. Son développement intéresse là encore les tumeurs bénignes ou malignes. Diverses procédures chirurgicales ont vu le jour avec une prédominance dans le domaine de la chirurgie carcinologique. Cette assistance du traitement chirurgical par radioguidage ainsi que

ses indications évoluent en parallèle du reste de la médecine nucléaire. Actuellement l'imagerie par rayonnement γ est la plus répandue et la mieux adaptée en per opératoire (pendant la chirurgie). Le chirurgien utilise pour guider son geste, systématiquement une sonde de détection monopixel. Ces procédures impliquent en général également un temps pré opératoire.

Dans ce contexte, de nouvelles approches de détection miniaturisée ont été développées pour introduire l'imagerie nucléaire en bloc opératoire et ajouter ainsi une aide visuelle lors de la chirurgie radioguidée. Ces dispositifs d'imagerie portables sont complémentaires des sondes monopixel pour aider à l'identification et à l'exérèse de structures radiomarquées. Cette complémentarité a déjà été démontrée à travers l'identification de situations cliniques tirant un bénéfice spécifique de l'apport de l'imagerie γ portable. Des imageurs portables académiques (prototypes) ou commercialisés sont disponibles et utilisés en chirurgie radioguidée mais peu d'entre eux ont fait l'objet d'évaluations cliniques et de publications. Leur place réelle dans la chirurgie radioguidée reste encore à définir.

Depuis de nombreuses années, le laboratoire Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie (UMR 8165) développe de nouvelles approches de détection miniaturisée pour les différents types de rayonnement. Parmi celles-ci, le premier projet d'une mini gamma caméra portable dénommée POCI. Cet imageur a fait l'objet d'une étude clinique à l'hôpital Tenon sur son utilisation dans la procédure ganglion sentinelle (PGS) dans le cancer du sein. Il en est ressorti une équivalence entre POCI et la LS en termes de performances pour la détection du ganglion sentinelle et il a été montré que POCI apporte un complément d'informations à la sonde monopixel lors de son utilisation au bloc opératoire.

Un prototype de deuxième génération appelé TReCam a été élaboré par le laboratoire. Cet imageur présente une surface d'exploration double par rapport à celle de POCI. Pour évaluer ce nouvel imageur portatif, nous avons décidé de le tester avec une procédure radioguidée carcinologique validée. La chirurgie radioguidée mammaire est l'une des plus fréquentes et constitue une référence en la matière. Notre choix s'est porté vers la procédure *SNOLL*. Cette dernière consiste à repérer les cancers mammaires infracliniques et les ganglions sentinelles par une même injection isotopique au niveau de la tumeur (*Sentinel Node and Occult Lesion Localisation : SNOLL*). Elle permet une double évaluation de l'imageur à la fois pour le repérage du site d'injection et la PGS.

Grâce à ma formation en chirurgie mammaire, mon apprentissage des concepts physiques propres au fonctionnement des gamma caméras et ma collaboration avec le laboratoire IMNC dans le cadre d'une véritable ambition interdisciplinaire, nous avons pu caractériser, améliorer les performances et évaluer cliniquement le radio-imageur TReCam. Au-delà de l'évaluation de TReCam dans la procédure *SNOLL*, nous avons tenté, aux vues des avancées technologiques, de déterminer la place des gamma caméras portables dans la chirurgie radioguidée. De même, la place de la chirurgie radioguidée parmi le développement récents d'autres procédés de repérage per opératoire est discutée.

Ce mémoire de thèse a pour objet la présentation de l'ensemble de ce travail et va s'articuler autour de cinq chapitres.

Le premier chapitre décrit les principes de la chirurgie carcinologique, ses particularités ainsi que les différentes procédures chirurgicales radioguidées en fonction du mode d'administration du radiopharmaceutique. Les divers radiopharmaceutiques utilisés, les organes concernés par ces procédures et les modalités de détection γ sont récapitulés. Nous discutons également les limites actuelles de la détection par sonde monopixel et les contraintes de la détection γ .

Le deuxième chapitre s'intéresse aux imageurs gamma mobiles utilisés en chirurgie radioguidée. Dans un premier temps, les différents critères d'évaluation des imageurs sont exposés. Les performances et caractéristiques de différents types d'imageurs ainsi que leur évaluation dans les différentes procédures chirurgicales sont exposées avec une attention plus particulière pour la pathologie mammaire.

Le troisième chapitre est quant à lui entièrement consacré à l'imageur TReCam. Sa constitution, son principe de fonctionnement, ses caractéristiques en imagerie γ . Un volet spécifique est consacré à la présentation des études instrumentales menées pour améliorer et optimiser les performances de la caméra, notamment en termes de détectabilité de sources faiblement actives.

Le quatrième chapitre a pour ambition de situer de façon objective le cadre optimal d'exploitation clinique de TReCam pour le *SNOLL* mammaire et d'en cerner ses limites. A défaut de pouvoir mener les études systématiques en bloc opératoire, nous avons eu recours pour cela à la simulation numérique. Ce chapitre retrace les différentes étapes ayant permis l'élaboration et la validation de cette simulation. Différentes procédures *SNOLL* sont simulées et passent au crible les performances de l'imageur TReCam. Des actions correctrices simples de réglage sont proposées pour améliorer la détection.

Enfin, le chapitre cinq rapporte les performances de TReCam en pratique clinique dans une étude randomisée prospective évaluant la procédure *SNOLL* mammaire avec l'imageur. Cette étude nous permet de tirer des conclusions quant à l'intérêt de l'imageur TReCam dans cette procédure. Dans ce chapitre nous discutons également des perspectives de la chirurgie radioguidée et des imageurs au vu du contexte technologique actuel.

En conclusion, nous revenons sur les différents résultats qui ont permis d'améliorer les performances de détection de l'imageur et sur son rôle dans la procédure *SNOLL* mammaire. Plus généralement nous proposons une synthèse sur la chirurgie radioguidée et l'impact de l'utilisation des imageurs portables.

Chapitre I Prise en charge chirurgicale des cancers solides

Le nombre global de nouveaux cancers ne cesse d'augmenter chaque année et a doublé en trente ans. En 2017, il est d'environ 400 000 cas (214 000 hommes et 186 000 femmes). Ceci s'explique en partie par le vieillissement de la population, les performances accrues des méthodes diagnostiques associées aux campagnes de dépistage, la persistance voire le développement de certains comportements à risques et également l'apparition de nouveaux facteurs de risques environnementaux. L'âge médian au diagnostic est 68 ans chez les hommes et 67 ans chez les femmes. Les cancers les plus fréquents chez l'homme sont par ordre décroissant : le cancer de la prostate (53 000 nouveaux cas/an), le cancer du poumon (28 000 nouveaux cas/an), le cancer colo-rectal (23 000 nouveaux cas/an). Chez la femme, le cancer du sein est le plus fréquent (49 000 nouveaux cas/an) suivi par le cancer colo-rectal (19 000 nouveau cas/an) et le cancer du poumon (11 000 nouveaux cas/an). Depuis de nombreuses années, la mortalité par cancer diminue grâce aux progrès thérapeutiques (-34% depuis 1980 soit une diminution de 1,5% par an chez l'homme et 1% par an chez la femme). Néanmoins, on estime le nombre de décès par cancers à 150 000 par an (84 000 chez l'homme et 66 000 chez la femme). Chez l'homme, le trio des cancers les plus mortels sont le cancer du poumon, le cancer colo-rectal et le cancer de la prostate. Tandis que chez la femme, la mortalité par cancer est dominée par le cancer du sein, le cancer du poumon et le cancer colo-rectal. Le cancer du poumon est en passe de devenir également chez la femme la première cause de décès par cancer. En effet, les estimations de 2017 indiquent que la mortalité féminine par cancer du poumon se rapproche de plus en plus de la mortalité par cancer du sein. Le cancer représente la première cause de décès prématuré avant 65 ans (1,2). Sa prévention et son traitement constituent un défi sociétal et médical majeur du 21^e siècle.

A l'heure actuelle, la prise en charge des cancers solides repose sur un vaste arsenal thérapeutique comprenant la chirurgie, la radiothérapie (incluant la radiothérapie externe mais aussi, la curiethérapie, ou la radiothérapie métabolique), la chimiothérapie, les traitements hormonaux ou anti hormonaux, l'immunothérapie et autres traitements ciblés. Le choix de la stratégie thérapeutique combinant ces différents outils thérapeutiques complémentaires est fonction du type de cancer, de l'extension de la maladie, du terrain du patient (âge, comorbidités associées) et des traitements déjà entrepris. Nous allons nous focaliser sur la prise en charge chirurgicale.

I. Principes de la chirurgie carcinologique

La chirurgie demeure un élément fondamental dans la prise en charge des tumeurs solides cancéreuses. Elle a un rôle à la fois thérapeutique et de stadification. Son impact est d'autant plus important que la résection complète des lésions est possible. Il s'agit d'un facteur pronostique déterminant et critique pour la survie des patients. Ainsi nous pouvons dire que l'impact de la chirurgie sur l'efficacité du traitement n'est pas tant déterminé par le volume tumoral retiré lors de la chirurgie, que par le résidu tumoral laissé en place après cette chirurgie. La chirurgie constitue bien souvent le premier temps thérapeutique et est à ce titre irremplaçable pour le contrôle locorégional du cancer. Les limites d'exérèse lors de ce geste sont un élément primordial et doivent être autant que possible en tissu sain. Les lésions mal délimitées imposent au chirurgien, par mesure de sécurité, une exérèse plus large pouvant être à l'origine d'un dysfonctionnement de l'organe atteint ou à l'origine d'un préjudice esthétique plus important. Cette notion de marge d'exérèse est d'autant plus importante que la chirurgie est dite conservatrice, c'est-à-dire que l'organe malade est conservé et que seule la zone atteinte par le cancer est réséquée.

Le développement des campagnes organisées de dépistage et des méthodes d'imagerie permet le diagnostic de lésions cancéreuses de petite taille chez des patients asymptomatiques avec un examen

clinique considéré comme normal. On parle alors de lésions cancéreuses infracliniques. Le plus souvent, ces lésions de petite taille sont isolées et leur diagnostic permet une prise en charge précoce, efficace et moins agressive. Le repérage de ces lésions infracliniques constitue un vrai défi chirurgical car bien souvent lors de la chirurgie elles ne sont pas visibles par le chirurgien. Il est nécessaire de jouer d'artifices de repérage pour localiser ces lésions.

Ainsi, le chirurgien est en constante recherche de techniques reproductibles, de moyens et instruments fiables, simples d'utilisation, lui permettant de guider son geste en per opératoire (durant l'intervention) vers la lésion ou les structures d'intérêt devant être réséquées. Cette démarche de repérage, permettant de localiser et de délimiter les lésions, s'intègre dans le développement de la chirurgie mini invasive en guidant le geste chirurgical de l'incision jusqu'à l'exérèse.

II. La chirurgie radioguidée

Au même titre que l'utilisation de l'échographie per opératoire ou tout autre moyen de marquage de structures d'intérêt (harpons métalliques, injection de colorants, de fluorescéine, de fer etc.), la chirurgie radioguidée permet aux chirurgiens de disposer d'informations pertinentes pour faciliter et guider son geste. Comme l'ensemble des autres techniques, la chirurgie radioguidée requiert de la rapidité, de la facilité et de la précision dans la détection lors de l'intervention. Sous cette appellation, on regroupe l'ensemble des procédures chirurgicales utilisant en temps réel des détecteurs de rayonnement émis par des radio isotopes administrés préalablement au patient. On y intègre l'ensemble des techniques et procédures pré, per et post opératoires utilisant un repérage isotopique. Deux prérequis sont nécessaires : la disponibilité d'un marqueur radioactif qui s'accumule au niveau du site d'intérêt et d'un détecteur pouvant lors de la chirurgie mettre en évidence le rayonnement émis en fournissant soit un taux de comptage sous la forme d'un signal sonore (sonde), soit une image nucléaire (γ imageur) pour la localisation de la cible en temps réel.

A. Un bref rappel historique :

La première description de chirurgie radioguidée remonte à 1949 (Selverstone, Massachusetts Hospital and Harvard Medical School) avec l'utilisation d'un émetteur β pur : le phosphore ^{32}P . L'électron émis par ce ^{32}P ne pénètre que de quelques millimètres dans le tissu. Son utilisation a permis de marquer les tumeurs cérébrales pour en faciliter le repérage et l'excision en améliorant la définition des berges. La détection des lésions se faisait au bloc opératoire à l'aide d'un compteur Geiger-Müller portable non spécifique de rayonnements α , β , γ . Le taux d'identification rapporté dans cette étude est de l'ordre de 85% (3). Les résultats extrêmement encourageants de cette première expérience ont ouvert la voie à la chirurgie radioguidée. En 1956, la première utilisation du rayonnement γ dans la chirurgie radioguidée avec l'utilisation d'un détecteur portable à scintillation (un cristal de CsI(Tl)) est décrite (Harris, Oak Ridge National Laboratory and Oak Ridge Institute Of Nuclear Studies Medical Hospital) (4). Il s'agissait d'un patient traité trois ans auparavant pour un cancer thyroïdien et présentant une hyperfixation résiduelle persistante (fixation d'iode) à la scintigraphie dans la loge de thyroïdectomie. L'injection systémique d'iode ^{131}I et l'utilisation du détecteur a permis le repérage et l'exérèse de tissu thyroïdien résiduel responsable de l'hyperfixation. Dans les années quatre-vingt-dix, le développement de la procédure ganglion sentinelle (PGS) accélère le développement de la chirurgie radioguidée. A partir de cette période, un grand nombre de détecteurs, de multiples traceurs et la multiplication des protocoles cliniques intéressant divers organes ont vu le jour. Certaines procédures sont devenues des standards chirurgicaux comme, par exemple, la PGS dans le mélanome ou le sein tandis que d'autres ouvrent de nouveaux champs d'applications. Actuellement, la chirurgie radioguidée poursuit son développement et sa place devient de plus en plus prépondérante. Elle concerne principalement la chirurgie carcinologique mais aussi, la chirurgie pour certaines lésions bénignes.

Le développement de cette chirurgie radioguidée nécessite conjointement la mise au point de radiopharmaceutiques pour marquer les structures d'intérêt (les tumeurs et/ou les ganglions) mais aussi le développement de l'instrumentation donnant accès à des détecteurs compacts performants.

B. Les radiopharmaceutiques :

Les radiopharmaceutiques (radio-marqueurs ou radio-traceurs) dédiés à la chirurgie radio-guidée résultent du couplage chimique d'un traceur biologique à un marqueur isotopique. Dans quelques cas, le radio-isotope est à la fois traceur et marqueur. On distingue deux types de radiopharmaceutique : les spécifiques du tissu cible (métabolisme, récepteurs hormonaux, les anticorps (Ac)) et les non spécifiques.

La distribution du radiopharmaceutique dans les tissus permet la réalisation d'une cartographie isotopique. Une étude dynamique avec le suivi de la fixation dans le temps peut être associée. Ce type d'imagerie isotopique fournit des informations sur la structure, la fonction, le volume d'un organe ou d'un tissu particulier. Elle rend compte de processus biochimiques physiologiques ou pathologiques.

La technique de radiochirurgie et le mode d'administration conditionnent le choix du radiopharmaceutique. Le choix du radionucléide est fondamental et est fonction de l'application clinique ainsi que de ses caractéristiques : sa demi-vie, le type de particules émises, l'énergie libérée par ces particules et son affinité pour le traceur biologique. Les propriétés chimiques du radio-isotope doivent également permettre son adjonction à un traceur, sans modifier les propriétés biochimiques de ce traceur. Il doit être lié au traceur par une liaison forte pour ne pas être dissocié de celui-ci lors de sa distribution dans les tissus. La demi-vie du radio-élément doit satisfaire un compromis entre une période suffisamment courte pour éviter une irradiation inutile du patient mais aussi suffisamment longue pour permettre la détection après sa migration vers la structure d'intérêt. Cette demi vie doit permettre la mise en place de la logistique nécessaire pour la réalisation de la chirurgie radioguidée. La période biologique du radio-isotope (temps au bout duquel la population du radio-isotope est réduite de moitié par élimination de l'organisme) doit également satisfaire les mêmes contraintes que pour la décroissance radioactive du nucléotide.

On distingue essentiellement deux types de rayonnements utilisés pour la chirurgie radioguidée : les rayonnements γ principalement et les rayonnements β . Les rayonnements γ sont privilégiés car ils permettent une détection à distance du patient tout en minimisant la dose d'irradiation reçue par le patient et le personnel soignant. L'énergie de ces photons γ doit satisfaire un compromis entre une énergie suffisamment élevée pour limiter l'atténuation des photons dans le patient, et une énergie suffisamment faible pour minimiser la dose d'irradiation au patient et l'activité injectée. De plus, les rayonnements avec des énergies trop élevées nécessitent, pour fournir un signal utile, des blindages très importants au niveau des détecteurs avec des tailles et des poids non compatibles avec l'utilisation per opératoire. Les radionucléides utilisés en pratique émettent des rayons γ dont l'énergie est comprise entre 35 et 364 keV. Dans une moindre mesure, des émetteurs β^+ (les positons) sont également utilisés dans les procédures faisant appel à une imagerie dite de contact.

Le tableau I-1 présente les radionucléides les plus fréquemment utilisés dans les procédures chirurgicales radioguidées.

Tableau I-1 Liste des radionucléides les plus fréquemment utilisés en chirurgie radioguidée

Radionucléide	Energie (keV)	Période (h)	Type de rayonnement	Exemple de repérages cliniques
131 I	364	193	γ	Tumeurs thyroïdiennes
125 I	35	1443,4	γ	Tumeurs thyroïdiennes
123 I	159	13,2	γ	Tumeurs thyroïdiennes
99m Tc	140	6,02	γ	Repérage ganglions sentinelles ou tumeurs non palpables
111In	171 ; 245	67,4	γ	Tumeurs neuro endocrines
201Tl	71 ; 167	73	γ	Adénome parathyroïde
68 Ga	1077 ; 836	1,13	γ / β^+	Tumeurs neuro-endocrine
18 F	634	1,83	β^+	Repérage des récidives tumorales

C. Les différentes procédures chirurgicales radioguidées

Trois modes d'administration et d'accumulation des radio-marqueurs sont décrits en fonction de la spécificité de ces derniers :

- Les administrations interstitielles pour localiser le drainage lymphatique des tumeurs solides
- Les administrations intralésionnelles
- Les administrations systémiques par voie intra veineuse pour accumulation préférentielle au niveau du tissu cible

A partir de ces différents modes d'administration du radiopharmaceutique nous allons présenter les différentes procédures existantes avec une attention plus particulière pour les administrations interstitielles qui représentent avec la PGS, la procédure de chirurgie radio guidée la plus utilisée. Nous présenterons également en marge de ces différentes procédures radioguidées, les techniques alternatives de repérage basées également sur l'injection.

1. Les administrations interstitielles pour identifier le drainage lymphatique des tumeurs solides : la procédure ganglion sentinelle (PGS)

La PGS constitue, comme nous l'avons dit, la procédure chirurgicale radio guidée la plus répandue et s'adresse aux cancers solides ayant un potentiel de dissémination lymphatique ganglionnaire. C'est le cas de la majeure partie des tumeurs de type carcinome et mélanome. La PGS consiste à identifier la voie de drainage lymphatique directe de la tumeur ou de l'organe atteint et de repérer le ou les premiers relais ganglionnaires (ganglions sentinelles : GS) drainant cette tumeur. Ces GS recevant un drainage direct de la tumeur sont prélevés et analysés. L'absence d'atteinte des GS est associée à l'absence de dissémination ganglionnaire. Cette procédure renseigne donc sur le statut ganglionnaire, élément pronostique important pouvant avoir un impact sur la stratégie thérapeutique.

1.1. Historique, rationnel et principe de la PGS

1.1.1 Historique de la PGS

Le concept de ganglion sentinelle (GS) remonte à 1960 lorsque Gould et al proposent d'examiner systématiquement en per opératoire le statut d'un ganglion situé toujours au même endroit dans le cancer de la parotide pour décider ou non de la réalisation d'un curage (5). Deux décennies plus tard, la même notion de GS est rapportée dans le cancer du pénis et mise en évidence grâce la réalisation de lymphoscintigraphie (LS). Il s'agit le plus souvent d'un ganglion situé dans l'aire inguinale à proximité de la veine épigastrique superficielle (6). Différents organes ont par la suite fait l'objet

d'études par LS qui ont mis en évidence la présence de premiers relais ganglionnaires. Les premières biopsies chirurgicales du GS ont été réalisées dans le cadre du mélanome (7) puis étendues à d'autres organes dont le sein (8).

1.1.2 Rationnel de la PGS

Le risque d'envahissement ganglionnaire est variable en fonction du type histologique, de l'organe concerné et de la taille du cancer. L'accès au statut ganglionnaire est limité en pré opératoire. L'examen clinique ainsi que l'ensemble des examens d'imagerie complémentaires à notre disposition peuvent méconnaître une atteinte métastatique ganglionnaire existante. Or le statut ganglionnaire constitue, comme nous l'avons déjà mentionné, un facteur pronostique important qui conditionne le traitement adjuvant dans grand nombre de cancers. Avant le développement de la PGS, un curage ganglionnaire (évidement du tissu cellulo-graisseux d'une zone de drainage lymphatique) plus ou moins étendu était proposé pour accéder à ce statut ganglionnaire. Dans un bon nombre de cas, ce geste ne retrouvait aucune atteinte ganglionnaire et ne permettait pas de prévenir un éventuel saut ganglionnaire (atteinte d'un ganglion à distance de la première aire classique de drainage alors qu'aucun ganglion de cette aire n'est atteint). Ces curages ne sont pas dénués de risques et sont associés à une morbidité variable en fonction de leur localisation et de leur étendue. Il n'est pas rare de constater, même sans aucun incident per opératoire, des complications, à plus ou moins long terme, pouvant être invalidantes telles que des lymphocèles (poche de lymphes en lieu et place du curage) de taille variable, parfois compressifs, ou des lymphœdèmes (gonflement d'un membre par diminution du retour lymphatique et stase de la lymphes). Des lésions vasculo-nerveuses peuvent également survenir lors de la dissection des aires de drainage ce d'autant que la zone anatomique est complexe et riche en éléments anatomiques nobles (région cervicale par exemple).

1.1.3 Principe de la PGS

La PGS se présente comme une alternative à la dissection complète de la zone de curage pour les tumeurs de taille modérée sans signe d'atteinte ganglionnaire lors du bilan initial. Elle infirme ou confirme l'atteinte ganglionnaire en détectant ou non des ganglions métastatiques occultes. Son indication la plus fréquente concerne les tumeurs à un stade précoce sans atteinte ganglionnaire au bilan initial.

La mise en évidence de ces ganglions métastatiques entraîne, dans la plupart des cancers, un évidement de l'aire ganglionnaire incriminée (sauf pour le sein où l'intérêt du curage est remis en cause dans certaines situations bien spécifiques). Cette procédure permet également de mettre en évidence des drainages aberrants avec des GS de localisation atypique. Certains organes tels que la thyroïde, l'œsophage ou l'estomac ont un drainage lymphatique complexe et variable d'un individu à l'autre. Il est parfois difficile de déterminer la localisation du drainage préférentiel de la tumeur et cela impose, en l'absence de PGS, un curage étendu et extensif. La PGS est assez similaire quelles que soient les localisations de la tumeur primitive. Les injections des marqueurs sont réalisées en péri et intra tumoral ou au niveau de l'organe atteint.

1.2. La PGS pour quelles localisations tumorales primitives ?

La PGS est devenu le gold standard dans un certain nombre de cancers tels que les tumeurs cutanées (le mélanome), mais également pour le sein, la vulve et le pénis. Dans le mélanome, la PGS est d'autant plus importante que les drainages atypiques sont fréquents avec un certain nombre de GS situés dans une autre aire de drainage que celle attendue.

La PGS est également utilisée dans beaucoup d'autres cancers depuis de nombreuses années mais peine à s'imposer comme la technique de référence, soit parce que les études menées concernent de petits effectifs avec parfois des résultats contradictoires ou avec des bénéfices limités de la PGS, soit parce qu'il existe des difficultés de mise en œuvre de la PGS (accessibilité du site d'injection, fragilité

de la zone d'injection). L'absence de standardisation de la PGS peut également être un frein à sa généralisation. Par exemple, la faisabilité de la PGS est démontrée pour les cancers ORL, de la thyroïde ou urologique (de la prostate, du testicule, de la vessie, du rein) mais l'absence de consensus limite son utilisation et sa diffusion à l'exception du cancer de la verge.

Dans les pathologies gynécologiques, la PGS apparaît comme un standard dans le cancer de la vulve, une option de plus en plus utilisée dans le cancer du col et discutée dans l'endomètre avec de réels impacts dans la stratégie thérapeutique. Actuellement il n'existe aucune place reconnue à la PGS dans les cancers de l'ovaire ou du vagin.

Dans les cancers digestifs la philosophie de la PGS est légèrement différente. Sa réalisation n'est pas là pour permettre l'abstention de la réalisation d'un curage. Dans le cancer de l'œsophage où les voies de drainage lymphatique sont multiples et variables, la PGS permet de localiser l'aire de drainage devant bénéficier d'un curage et de limiter l'étendue du curage (zone potentielle allant du cou à l'abdomen pour l'œsophage). Lorsque cette aire présente une atteinte ganglionnaire, une extension du curage aux autres aires peut être proposée. De même, l'atteinte des GS dans les cancers de l'estomac peut inviter à un geste plus radical (résection endoscopique vs gastrectomie si atteinte ganglionnaire). Dans les cancers du côlon, l'exérèse du segment digestif contenant la tumeur est toujours associée à une résection ganglionnaire monobloc contenue dans le méso avec ligature à son origine des vaisseaux. La PGS permet uniquement la réalisation d'une ultra-stadification à l'aide de coupes sériées et de l'immunohistochimie et ainsi de préciser le statut ganglionnaire sans modifier le geste. Des trajets atypiques de drainage peuvent également être mis en évidence par la PGS. Le GS est repéré en début de chirurgie par une ligature par exemple. Dans le cancer rectal, l'accès et l'exploration du pelvis limitent la procédure et le GS est recherché sur la pièce opératoire au niveau du mésorectum. L'utilisation de la PGS est aussi décrite dans le cancer de la marge anale avec une exploration des aires inguinales.

Enfin, des PGS sont également réalisées dans les cancers du poumon avec injection sous contrôle TDM ou fibroscopique en prenant garde de ne pas injecter dans l'espace sous pleural ou dans les voies respiratoires. Le PGS apparaît comme une alternative au curage médiastinal.

Concernant le site d'injection des traceurs, ce dernier est variable selon l'organe concerné. Il peut être soit au niveau de l'organe atteint et à distance de la tumeur, soit en péri ou intra tumoral.

Nous allons détailler les différentes méthodes actuellement reconnues pour réaliser cette PGS.

1.3. Techniques de repérage des GS

Divers procédés sont disponibles pour réaliser le repérage des GS : isotopique, colorimétrique (colorant bleu), fluorescence (vert d'indocyanine) et résonance magnétique (fer). Les techniques isotopiques et colorimétriques sont historiquement les premières utilisées et demeurent les plus répandues. L'utilisation combinée de plusieurs méthodes de détection majore le taux d'identification des GS et diminue le taux de faux négatifs de la PGS. Ainsi, la double détection des GS utilisant deux procédés différents doit être privilégiée. Nous allons, dans un souci d'exhaustivité, présenter l'ensemble des différentes techniques isotopiques et alternatives.

Les avantages et les limites de ces méthodes seront discutées ultérieurement

1.3.1 La méthode isotopique de détection des GS :

La méthode isotopique est, comme nous l'avons dit, la technique la plus utilisée dans l'ensemble des PGS toutes localisations confondues. L'isotope communément utilisé est le ^{99m}Tc . Différents types de particules sont associés au ^{99m}Tc . Il s'agit d'un radiopharmaceutique aspécifique sans aucune affinité pour les lésions tumorales ou pour un organe. Aux États-Unis, il s'agit de colloïdes de soufre

et en Europe la préférence va vers les nanocolloïdes d'albumine tandis qu'en Australie il s'agit de colloïdes de trisulfure d'antimoine.

Suite à leur injection, les radiocolloïdes diffusent dans les vaisseaux lymphatiques et s'accumulent dans les ganglions du fait de l'interaction avec les macrophages et les histiocytes présents dans les sinus ganglionnaires. La taille des colloïdes est un élément primordial pour définir sa diffusion. La taille généralement des nanoparticules se situe entre 10 et 200 nm. Cet ordre de grandeur est suffisamment petit pour permettre le passage des nanoparticules dans les vaisseaux lymphatiques et le transport jusqu'aux GS mais suffisamment gros pour retenir la majorité d'entre elles dans ces GS. Un nouveau type de molécule le tilmanocept associé au ^{99m}Tc commence également à être proposé dans la PGS. Cette nanomolécule légèrement plus petite que les autres (7 nm) a la particularité de se déplacer rapidement dans les vaisseaux lymphatiques et d'être retenue dans les GS en se liant spécifiquement aux récepteurs de liaison du mannose (CD206) situés à la surface des macrophages présents en concentration élevée dans les ganglions lymphatiques. Ainsi ce radiopharmaceutique se concentre de façon plus importante dans les GS et facilite la détection de ce dernier. Il ne s'agit pas d'une spécificité de marquage pour une tumeur mais d'une spécificité vis-à-vis de la structure anatomique ganglionnaire.

En pratique, l'injection du radiocolloïde peut être réalisée la veille ou le jour de l'intervention avec des doses adaptées moindres le jour de l'intervention. La réalisation préalable d'une lymphoscintigraphie (LS) est souhaitable et est le plus souvent réalisée, avec des clichés précoces entre 10 et 20 minutes et tardifs entre 2 et 4 heures. Elle permet de dénombrer les GS radioactifs et de rechercher les drainages aberrants avec la présence de GS atypiques. Elle constitue un contrôle qualité de la PGS : injection au bon endroit, pas de contamination, qualité du drainage. La LS donne une localisation approximative des GS. La profondeur et les rapports anatomiques des GS ne sont pas connus. Son intérêt a été remis en question mais sa réalisation reste recommandée.

La réalisation non systématique d'une tomographie par émission monophotonique, couplée à la tomodensitométrie (TEMP-TDM) permet le cas échéant de compléter les données de la LS. Cette TEMP-TDM permet une localisation plus précise des GS surtout dans des régions anatomiques complexes avec de nombreuses structures vasculo-nerveuses ou des drainages atypiques. Elle permet la visualisation d'un plus grand nombre de GS surtout lorsque la LS est mise en défaut. Elle peut être utile pour visualiser les GS situés trop près du site d'injection ou lorsque leur activité est moindre que celle attendue. Ce défaut de diffusion de radioactivité au niveau des GS se rencontre lorsque les ganglions sont graisseux ou fortement métastatiques ou lorsque le patient est âgé ou obèse. La TEMP-TDM permet de corréliser le signal radioactif du GS à son aspect morphologique (aspect métastatique ou non). Cette TEMP-TDM est préconisée de façon systématique pour les PGS des tumeurs ORL ou des mélanomes. Dans le sein, lorsque le GS n'est pas mis en évidence en LS, une TEMP-TDM est requise. Elle constitue également un confort et une aide dans les PGS pour cancer pelvien.

Au bloc opératoire, l'ensemble de la procédure est réalisé à l'aide d'une sonde monopixel pour repérer et guider l'exérèse des GS radioactifs. La détection de plus d'un GS diminue le taux de faux négatifs (9–11). L'atteinte ganglionnaire au niveau des GS ne concerne pas forcément le ganglion le plus radioactif. Ainsi, les GS métastatiques ne correspondent pas au GS le plus radioactif dans plus de 19% dans le mélanome (12) et jusqu'à 25% dans le cancer du sein (13). Il est nécessaire de s'astreindre à trouver plus d'un GS (14) et de procéder à l'ablation de ganglions fixant au moins 10% de l'activité du GS le plus radioactif.

Parmi les autres méthodes de PGS, la méthode colorimétrique est la technique la plus fréquemment associée à la méthode isotopique.

1.3.2 Autres méthodes de détections complémentaires ou concurrentielles de la méthode isotopique

a. Repérage colorimétrique :

La méthode colorimétrique consiste en l'injection en per opératoire d'un colorant bleuté permettant de visualiser les canaux lymphatiques puis le GS, limitant ainsi la dissection de l'aire ganglionnaire. Le colorant le plus couramment utilisé en Europe est le bleu patenté V et l'Isosulfan Blue aux Etats Unis. Il s'agit d'une procédure simple, rapide et peu coûteuse. Le transport du bleu est rapide dans les canaux lymphatiques, permettant de visualiser le GS en 3 à 10 mns après l'injection. L'opérateur repère et dissèque au niveau de l'aire de drainage lymphatique usuelle de l'organe les canalicules lymphatiques bleus et les GS bleus. Il s'agit d'une détection visuelle par le chirurgien.

b. Repérage par fluorescence.

Il s'agit principalement du vert d'indocyanine. Son utilisation est en pleine expansion et apparaît comme une alternative intéressante. Elle repose sur la fluorescence c'est-à-dire la détection de la lumière émise par un fluorophore en réponse à un stimulus d'une longueur d'onde donnée. Cette méthode consiste en une injection per opératoire de vert d'indocyanine selon les mêmes contraintes spécifiques à la PGS de l'organe incriminé. Ce fluorophore est conduit vers les GS au travers des vaisseaux lymphatiques et est détecté par une caméra haute sensibilité infra rouge en réponse à une stimulation lumineuse. Il peut être utilisé lors des procédures effectuées à ciel ouvert (sein, mélanome avec visualisation trans cutanée de la fluorescence), sous laparoscopie ou sous thoracoscopie. La fluorescence est détectable immédiatement après l'injection. Cela permet de visualiser le trajet lymphatique et donc de guider le geste chirurgical (par exemple repérage de l'incision cutanée ou péritonéale lorsque les GS ne sont pas profonds). Les GS sont repérés visuellement grâce à leur fluorescence. L'absence de lumière résiduelle au niveau de l'aire de dissection est vérifiée en fin de procédure. C'est une procédure simple, rapide, et effectuée en per opératoire, constituant un avantage organisationnel non négligeable pour le développement de la chirurgie ambulatoire. De plus, la survenue d'effets secondaires à type de réaction allergique est extrêmement rare.

c. Repérage par le fer magnétique.

Dans certaines PGS, le fer magnétique est également utilisé (surtout dans le sein, plus rarement dans le mélanome et la prostate). Cette technique est basée sur l'injection de nanoparticules d'oxyde de fer super magnétique (SPIO) pour identifier le GS, en association avec d'autres techniques (double détection). Le traceur magnétique est ensuite repéré, en per opératoire, grâce à une sonde d'identification spécifique (réponse à un champ magnétique externe). La migration s'effectue en 20-25 minutes après l'injection. La coloration brune ou noire du traceur apporte également une aide visuelle supplémentaire pour le chirurgien. Ses principaux avantages sont l'absence d'effets secondaires (notamment allergique) et une simplification de l'organisation de la procédure chirurgicale si cette méthode est utilisée en remplacement de la méthode isotopique. En effet, le SPIO a une demi-vie de plusieurs années et l'injection est effectuée en per-opératoire.

1.3.3 Récapitulatifs des indications actuelles des PGS selon la localisation de la tumeur primitive

Le tableau I-2 récapitule les organes ayant fait l'objet de PGS et les différentes techniques utilisées.

Tableau I-2 Récapitulatif des indications des PGS par organe

Organes	PGS : Indications, recommandations, diffusion	Méthodes de repérage décrites
Sein	Méthode de référence	Isotopique, colorimétrique, fluorescence, fer magnétique
Mélanome	Méthode de référence	Isotopique, colorimétrique, fluorescence, fer magnétique, traceur hybride
Cancers ORL	Indications débattues. Possible mais peu utilisé	Isotopique, colorimétrique, fluorescence, traceur hybride
Cancer Thyroïde	Indications débattues. Possible mais peu utilisé	Isotopique, colorimétrique
Cancer de la verge	Méthode de référence	Isotopique, colorimétrique, fluorescence, traceur hybride, fer magnétique
Cancer prostate	Indications débattues. Possible, en cours de diffusion	Isotopique, fluorescence, fer magnétique, traceur hybride
Cancer de vessie	Indications débattues. Possible peu de données	Isotopique, colorimétrique, fluorescence
Cancer du testicule	Indications débattues. Possible peu de données	Isotopique
Cancer du rein	Indications débattues. Possible peu de données	Isotopique, colorimétrique fluorescence
Cancer de l'endomètre	Indications débattues. Possible	Isotopique, colorimétrique, fluorescence
Cancer du col	Indications en cours de validation. De plus en plus utilisé	Isotopique, colorimétrique, fluorescence
Cancer de la vulve	Méthode de référence	Isotopique, colorimétrique, fluorescence
Cancer de l'ovaire	Anecdotique aucune validation	Isotopique, colorimétrique
Cancer du vagin	Anecdotique aucune validation	Isotopique, colorimétrique
Cancer de l'œsophage	Indications débattues. Possible	Isotopique, (colorimétrique, fluorescence pour le bas œsophage)
Cancer de l'estomac	Indications débattues En cours de développement	Isotopique, colorimétrique, fluorescence
Cancer colorectal	Indications reconnues mais pas utilisées par tous	Isotopique, colorimétrique, fluorescence, fer magnétique
Cancer de l'anus	Proposé, non validé avec peu de données	Isotopique, colorimétrique, fluorescence, fer magnétique
Cancer du poumon non à petites cellules	Indications plus ou moins validées.	Isotopique, colorimétrique, fluorescence, fer magnétique

1.3.4 Problématique soulevée par la PGS et les différentes méthodes de détection

Il existe deux types de contraintes : celles liées à la méthode de détection utilisée et celles liées à la PGS elle-même.

a. Contraintes liées à la méthode de détection :

La méthode isotopique impose un certain nombre de contraintes logistiques et une organisation structurelle. La manipulation et la détention de produits radioactifs doivent répondre à une réglementation stricte et imposent la présence d'un service de médecine nucléaire sur place ou à proximité, des professionnels formés à la manipulation des produits radioactifs, des appareils de LS voire de tomoscintigraphie et de TDM pour les TEMP-TDM. A ces contraintes logistiques s'ajoutent des contraintes temporelles telles que la disponibilité des produits isotopiques, l'injection la veille ou le matin même de l'intervention compte tenu de la demi-vie du ^{99m}Tc . Ces contraintes limitent la diffusion de ces procédures isotopiques. Par contre, contrairement à ce qu'il est parfois pensé, l'utilisation du ^{99m}Tc lors de la PGS ne constitue pas un surrisque d'exposition aux rayonnements ni pour les patients ni pour le personnel en contact avec les patients.

Les autres modes de détection présentent également des contraintes et des difficultés. Ainsi pour la méthode colorimétrique, une coloration au niveau du site d'injection peut être plus ou moins marquée avec un impact esthétique et perdurer dans le temps suite à l'injection du bleu. Lors de la chirurgie la présence d'une coloration bleue du site opératoire peut gêner l'opérateur. L'utilisation seule du bleu ne permet pas d'identifier en pré opératoire le site exact du GS (pas de visualisation transcutanée) et de guider le site de l'incision. La dissection est plus étendue pour permettre un contrôle visuel de l'aire de drainage si la méthode colorimétrique au bleu est utilisée seule. Les drainages atypiques hors de la zone de dissection ne sont pas visualisés. La rupture intempestive des vaisseaux lymphatiques lors de la dissection peut altérer la vision et la recherche du GS (diffusion du bleu dans les tissus en dehors des vaisseaux lymphatiques). Certaines structures, comme les glandes parathyroïdes, fixent les colorants bleus et peuvent être malencontreusement prises pour des GS. Le médiastin et les poumons sont également le siège de dépôts d'antracose entraînant une pigmentation semblable au bleu pouvant gêner la visualisation dans les pathologies pulmonaires ou œsophagiennes par exemple. La méthode colorimétrique a également peu d'intérêt dans les tumeurs ORL, de la thyroïde, de l'œsophage et du rectum. Ce type de colorant bleu peut être à l'origine de réaction allergique, allant de la simple éruption cutanée (rash, urticaire, prurit) au choc anaphylactique (1-2%). L'utilisation de bleu de méthylène peut être proposée comme une alternative efficace et sans risque allergique.

Concernant la fluorescence, elle est également difficilement visible en transcutanée surtout lorsque le tissu graisseux est important et que le GS se situe à plus d'un cm de profondeur (patients obèses). Tout comme la méthode colorimétrique traditionnelle, l'intérêt de la fluorescence est limité pour la détection des drainages atypiques. Certaines difficultés chirurgicales ont été rapportées également : la fluorescence peut créer un halo lumineux qui peut rendre difficile la vision, des fuites du traceur au niveau de la zone de dissection et l'utilisation d'une lumière spécifique modifie le champ de vision du chirurgien. Cette technique impose, comme pour le repérage isotopique, l'utilisation d'une sonde ou d'une caméra spécifique (ici la NIFR : Near infrared fluorescence) pour apprécier la fluorescence. Des réactions allergiques rares mais sévères sont rapportées également avec le vert d'indocyanine. Pour pallier aux limites de détection de la fluorescence, des marqueurs hybrides ont été développés conjuguant la radioactivité et la fluorescence, il a été proposé de coupler le vert d'indocyanine au ^{99m}Tc -albumine. Il ne s'agit pas d'une double détection à proprement parler car une seule injection est réalisée.

Concernant le fer magnétique, son utilisation dans la PGS impose le changement systématique des instruments avec l'utilisation d'instruments en plastique, ce qui constitue au début une contrainte voire un inconfort chirurgical nécessitant une période d'adaptation et d'apprentissage pour maintenir

une procédure chirurgicale efficace et rapide. Par ailleurs, la détection du fer magnétique impose actuellement l'utilisation de sonde de détection de large diamètre et d'une distance courte entre la sonde et la cible imposant la réalisation d'une large incision et une dissection plus importante pour permettre une exploration complète de l'aire de drainage.

b. Contraintes selon l'organe concerné par la PGS :

Pour certaines localisations, le site tumoral et l'organe sont difficiles d'accès pour effectuer l'injection. C'est le cas pour le cancer de la prostate, le cancer du côlon, le cancer du poumon et le cancer de l'endomètre par exemple. Dans ce dernier cas, le choix du site d'injection n'est pas consensuel. Certains préconisent, par mesure de commodité, l'injection cervicale comme dans le cancer du col, tandis que d'autres proposent des injections péri- ou intra-tumorales sous contrôle soit par hystérocopie soit par échographie trans vaginale. Ces deux dernières méthodes sont beaucoup plus difficiles d'accès mais plus proches du site tumoral. Or, dans le cancer de l'endomètre le site d'injection conditionne la localisation du GS. Le drainage lymphatique du corps utérin diffère de celui du col. Seul le drainage des deux tiers inférieurs du corps de l'utérus est similaire à celui du col (vers le groupe obturateur le plus souvent, puis les groupes iliaques commune et para aortique en deuxième relais avec, dans 1% des cas, un drainage directement au niveau de l'aire lombo-aortique). Tandis que le tiers supérieur de l'utérus se draine quant à lui directement au niveau de l'aire ganglionnaire para aortique.

A la complexité de ces procédures par injection sous contrôle scopique (coloscopie, fibroscopie digestives ou bronchiques, hystérocopie), échographique ou radiologique s'ajoutent les difficultés et contraintes logistiques avec la nécessité de parcours clairement définis du produit radioactif cheminant en dehors du service de médecine nucléaire, d'où le développement des marqueurs alternatifs décrits comme la fluorescéine.

c. En pratique :

Bien qu'il existe des inconvénients à l'utilisation de la radioactivité dans la PGS, cette méthode est la plus ancienne, la mieux validée, la plus utilisée et la plus répandue dans les différentes PGS. Les méthodes alternatives de repérage ne peuvent bénéficier, comme cela fut le cas pour le repérage isotopique de la même robustesse d'évaluation. En effet, la méthode isotopique a permis à la fin du 20^e siècle d'être à l'origine de la validation de la PGS avec la réalisation conjointe de curage. De telles études ne peuvent plus avoir lieu et les nouvelles méthodes sont donc comparées à la méthode de référence avec double détection colorimétrique/isotopique. Le repérage isotopique est idéalement couplé à une autre méthode de détection des GS. L'utilisation du vert d'indocyanine est plus souvent proposée en remplacement de l'injection de bleu. Lorsqu'un seul traceur est utilisé la méthode isotopique reste privilégiée sauf peut-être dans les cancers pelviens où la fluorescence tend à supplanter les autres modes de détection.

2. Administration intra-lésionnelle

Un autre type d'administration est l'injection intralésionnelle. On distingue les injections intralésionnelles isotopiques et les autres méthodes de marquage par injection.

2.1. Détection isotopique : Le ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization)

Le concept de *ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization)* développé initialement pour la localisation avant l'intervention des lésions non palpables du sein s'est étendu à d'autres tumeurs comme les nodules pulmonaires isolés (nodules uniques de moins de 3 cm), les récurrences des carcinomes différenciés thyroïdiens, les récidives ganglionnaires et les cancers colorectaux. Cette technique consiste à injecter directement dans la structure non palpable devant être retirée le produit radioactif. Il n'existe aucune spécificité pour la lésion du radiopharmaceutique. Et le repérage lésionnel

est dépendant de la qualité de l'injection du radiocolloïde. Cette dernière a lieu sous contrôle mammographique, échographique voir scanographique. La qualité du geste est contrôlée par scintigraphie et/ou TEMP-TDM. Dans le cancer du sein, le *ROLL* est considéré comme l'une des techniques de choix pour l'identification des lésions non palpables en pré opératoire (15).

Comparé à la technique usuelle qui consiste à positionner en transcutané sous contrôle d'imagerie un guide métallique repère au niveau de la tumeur, le *ROLL* semble permettre un meilleur centrage de la lésion lors de la tumorectomie et de mieux préserver le tissu sain (16). Lorsque le *ROLL* est associé à la PGS dans le sein, on parle de *SNOLL* (*Sentinel Node Occult Lesion Localization*). L'injection de radiopharmaceutique dans la tumeur permet sa migration de 2-3% dans les GS. La majeure partie reste dans le site d'injection (17). Nous exposerons plus en détail cette procédure appliquée au cancer du sein dans notre étude clinique. Il a été proposé de remplacer l'injection de colloïdes marqués au ^{99m}Tc par des graines de titane contenant de ^{125}I pour marquer les lésions (18).

2.2. Autres types de marquages par injection

Tout comme pour la PGS, des techniques de repérage alternatives au *ROLL* voient le jour actuellement ce d'autant plus que, pour réaliser les injections, il est nécessaire soit de disposer d'un matériel d'imagerie performant pour guider l'injection en service nucléaire ou de déplacer la radioactivité en dehors du service de médecine nucléaire avec la nécessité de mettre en place un circuit validé et sécurisé répondant à la réglementation du transport de produit radioactif. Ainsi, certains proposent l'injection de fluorophores type vert d'indocyanine ou de SPIO dans la tumeur (*MagSNOLL*) pour la localiser et effectuer la PGS dans le sein. Les données sur ces méthodes alternatives de repérage restent confidentielles.

3. Les administrations systémiques par voie intra veineuse ou par voie orale avec accumulation préférentielle au niveau du tissu cible.

Le dernier mode d'administration utilisé est la voie systémique. Les traceurs utilisés peuvent être seuls ou associés à des molécules plus ou moins spécifiques du tissu cible voire même des anticorps monoclonaux spécifiques (AcMC). L'administration est effectuée le plus souvent en intraveineuse et plus rarement par voie orale. Leur accumulation préférentielle dans le tissu cible permet de marquer ce dernier et de guider la chirurgie. Ces traceurs sont, là encore, majoritairement des éléments radioactifs (principalement des émetteurs γ et plus rarement des émetteurs β). Il est décrit des couplages d'AcMC à la fluorescéine avec les limites décrites précédemment.

3.1. Les émetteurs γ dans les injections systémiques

Ce type de procédure utilise principalement des émetteurs γ qui ne limitent pas l'exploration à de la détection au contact des structures à localiser.

3.1.1 Marqueurs γ seuls

La chirurgie radioguidée des récidives des cancers thyroïdiens est un bel exemple d'utilisation d'un marqueur γ seul. Les trois différentes formes d'isotopes de l'iode (^{123}I , ^{125}I et ^{131}I) peuvent être utilisées. Cette technique est possible uniquement si le tissu thyroïdien résiduel tumoral ou non fixe encore l'iode. Dans ce cas, l'administration de l'iode peut être orale. L'objectif de la chirurgie est l'excision complète du tissu thyroïdien résiduel tumoral ou non. Ce repérage isotopique permet de guider le chirurgien lors de cette chirurgie itérative. En effet, les remaniements anatomiques avec la présence de tissu fibreux adhérent et cicatriciel rendent la chirurgie complexe et difficile avec des risques d'atteinte de structures anatomiques nobles tel que le nerf laryngé.

3.1.2 Marqueurs γ couplés à une molécule ayant une affinité pour le tissu cible

Un grand nombre de procédures utilisant des traceurs γ couplés à une molécule plus ou moins spécifique du tissu cible existent pour différents organes (16,19,20). Le repérage pré opératoire fait appel à la scintigraphie et très souvent à la tomographie couplée au scanner ou l'IRM. Le repérage per opératoire est assuré par l'utilisation de sonde monopixel qui permet de détecter plus de lésions et de plus petite taille. La principale difficulté est l'existence d'un bruit de fond qui altère le signal de détection. Nous allons récapituler la liste des principaux organes concernés par ce type de procédure.

a. *La thyroïde :*

Nous avons vu précédemment la situation où la tumeur conserve la capacité à fixer l'Iode, mais, lorsque la tumeur a perdu cette propriété, d'autres alternatives doivent être utilisées. Ainsi l'injection intravasculaire d'un certain nombre de radiopharmaceutiques tels que le ^{99m}Tc -pertechnetate, le ^{99m}Tc MIBI, le ^{99m}Tc -(V)-DMSA, le ^{99m}Tc -Tetrofosmin et le 18-FDG est proposée. Ces traceurs se fixent dans le tissu thyroïdien 20 à 30 minutes après injection. A noter que, dans ces procédures, la présence des glandes salivaires ou du thymus peuvent fixer une partie du traceur et être à l'origine d'un bruit de fond.

Dans le cas des cancers médullaires de la thyroïde, le repérage per opératoire est souvent assuré par le ^{99m}Tc (V) DMSA ou le ^{111}In DTPA octréotide. Ces deux derniers peuvent d'ailleurs être combinés pour une meilleure détection.

b. *Les tumeurs neuroendocrines :*

Dans les tumeurs neuroendocrines, l'utilisation d'analogues de la somatostatine permet de réaliser une véritable cartographie pré opératoire (détection de la tumeur primitive, des métastases ou des récurrences). La chirurgie d'exérèse complète est l'unique traitement curatif et est grandement améliorée par le radioguidage de la zone radio marquée. Ce radiomarquage est le seul moyen permettant de distinguer la récurrence du tissu cicatriciel. Il existe trois principaux traceurs ^{123}I -MIBG, ^{111}In -DTPA-D-Phe1-octréotide et le ^{123}I -Tyr3-octréotide. Les deux derniers sont associés à un récepteur de la somatostatine et sont utilisés dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques. Le ^{111}In -DTPA-D-Phe1-octréotide est le plus utilisé.

Là encore, le bruit de fond généré est source de difficultés de repérage lors du geste. Il n'est pas rare de devoir utiliser des laxatifs en pré opératoire pour diminuer le bruit de fond accumulé dans le tractus digestif.

Des analogues de la somatostatine liés avec du ^{99m}Tc sont à l'étude tel que le ^{99m}Tc -EDDA/HY-NIC-TOC mais pour l'instant leur diffusion et leur utilisation en per opératoire ne sont pas encore rapportées.

Le ^{123}I -MIBG a, quant à lui, un intérêt dans les tumeurs neuroendocrines issues du neuro ectoderme (les phéochromocytomes, les paragangliomes, les neuroblastomes) mais aussi dans d'autres tumeurs neuroendocrines tels que les carcinoïdes ou les carcinomes médullaires de la thyroïde. Lors de l'utilisation de ce traceur, il est nécessaire de saturer en iode l'organisme pour éviter la fixation thyroïdienne.

c. *Les parathyroïdes :*

La chirurgie radioguidée par injection systémique a également sa place dans la chirurgie des hyperparathyroïdies en rapport avec un adénome sécrétant (10,16,19,21). Habituellement, ce type de chirurgie nécessite la réalisation d'une dissection cervicale bilatérale. Son intérêt est d'autant plus important chez les patients obèses ou lors de la chirurgie des récurrences. Ce radiomarquage est aussi utilisé dans le carcinome de la parathyroïde. Il aide à définir les limites de résection ce d'autant plus

qu'il s'agit d'une reprise chirurgicale en tissu cicatriciel. L'injection 60 à 90 minutes avant la chirurgie de ^{99m}Tc -sestamibi permet de rechercher la parathyroïde incriminée et de localiser d'éventuelles parathyroïdes surnuméraires. Là encore, la présence des glandes salivaires, des artères carotides sont à l'origine d'un bruit de fond délétère pour le repérage.

d. Autres organes :

Le repérage isotopique γ par injection systémique est aussi utilisé pour d'autres organes mais peu usité. Par exemple, le ^{111}In -DTPA-D-Phe1-octréotide est également utilisé dans les cancers du sein neuro endocrine et les carcinoïdes du pancréas. Le ^{125}I Lanréotide (analogue de la somatostatine) est utilisé dans le cancer du sein ou dans des gastrinomes (tumeur sécrétant de la gastrine) de même que le ^{125}I -tyr 3 octréotide est utilisé pour les tumeurs neuro endocrines ou les gastrinomes. L'association du ^{99m}Tc avec des diphosphonates (hydroxy ou méthyl diphosphonate) est réalisée pour guider l'exérèse des tumeurs osseuses bénignes tels que les enchondromes et les ostéomes ostéoïdes.

L'injection intraveineuse de ^{99m}Tc Sestamibi ou de ^{125}I Lanréotide permet de visualiser les marges des tumeurs mammaires. Cette technique, peu utilisée et peu évaluée, est connue sous l'acronyme de *RIME (Radioguided Intraoperative Margins Evaluation)* (19).

3.1.3 Traceurs γ couplés à des anticorps monoclonaux spécifiques du tissu cible : La chirurgie immuno-radio-guidée.

La chirurgie immuno-radio-guidée consiste en l'utilisation d'Ac monoclonaux (AcMC) dirigés contre des antigènes (Ag) spécifiques de la tumeur (Ag de surface) ou de son environnement extracellulaire pour permettre la détection per opératoire de la tumeur (16,22). Elle fait appel soit à des AcMCs complets soit à des fragments d'AcMC couplés à un radio nucléotide. L'AcMC idéal répond à un cahier des charges spécifiques : il doit avoir une forte affinité et une grande spécificité pour son Ag d'intérêt avec une grande diffusion et une pénétration rapide dans l'environnement tumoral. L'élimination des AcMC non fixés doit être également rapide (clairance) avec une très faible accumulation dans le tissu sain. Il ne doit pas entraîner de réponse immunologique contre lui. Il doit être facile à produire avec un coût limité, se présenter sous une forme homogène stable aux variations thermiques et sans agrégation. Les fragments d'AcMC sont de plus petit poids et pénètrent plus rapidement dans l'environnement tumoral et génèrent un bruit de fond moins intense. Le problème des fragments d'AcMC est que leur durée de rétention au sein de la tumeur est plus courte avec une clairance rapide, ce qui laisse une fenêtre de détection pas forcément compatible avec la chirurgie radioguidée.

De multiples AcMC développés contre un grand nombre d'Ag sont répertoriés. L'enjeu est d'obtenir le meilleur ratio entre le marquage radioactif du tissu tumoral et celui du tissu sain (ratio tumeur/bruit de fond). Ceci nécessite en particulier d'identifier le délai optimal entre l'injection et la détection pour obtenir le meilleur ratio. Les Ac les plus fréquemment utilisés sont ceux dirigés contre la glycoprotéine TAG-72, l'antigène carcino embryonnaire CEA, l'antigène 17-1A.

La glycoprotéine TAG-72 est située principalement dans le milieu extracellulaire des tumeurs. Elle est surexprimée dans les adénocarcinomes tels que : digestifs (côlon, rectum, estomac, œsophage, pancréas), gynécologiques (endomètre, ovaire), poumon, prostate, sein etc... Elle est rarement exprimée dans le tissu sain ou dans les pathologies bénignes.

Le CEA est, quant à lui, présent à la surface des cellules des cancers colorectaux gastriques, pancréatiques, ovariens, endométriaux, pulmonaires et mammaires.

L'antigène 17-1A (EpCAM) est une molécule d'adhésion présente dans le cancer colorectal, du sein et de l'estomac. Le plus souvent les AcMC sont associés à ^{125}I et plus rarement au ^{131}I , ^{111}In et ^{99m}Tc .

Les principales applications de cette approche par immuno-radio-marquage concernent les cancers colorectaux. Elles ont plus rarement été utilisées dans les tumeurs primitives de l'estomac, du pancréas, du sein, de l'ovaire, de la prostate, du rein (tumeur à cellules claires avec des AcMc contre l'anhydrase carbonique IX), du poumon, des récurrences du cancer de la thyroïde et des cancers cutanés. Actuellement la place de ce type de procédure n'est pas claire et ne fait pas l'objet de recommandations. Les difficultés résident dans la gestion du bruit de fond qui perturbe la détection du signal (fixation dans les organes de voisinage non atteints et les voies excrétrices principalement urinaires mais parfois digestives aussi).

3.2. Les émetteurs β dans les injections systémiques

Une autre mode de radioguidage consiste en l'utilisation d'émetteurs de rayonnements β . Deux types de rayonnement β peuvent être émis : Les $\beta +$ (positons) et les $\beta -$ (électrons). En pratique, seuls les émetteurs de rayonnement $\beta +$ sont utilisés avec l'injection des radiopharmaceutiques. D'un point de vue physique, les positons émis par la source traversent le tissu humain sur une courte distance de quelques millimètres (la distance dépendant de l'énergie du positon) et interagissent dans le milieu avec un électron (à proximité du lieu d'émission du positon) pour donner naissance à deux rayonnements γ de directions opposées de 511 keV. Il s'agit du phénomène d'annihilation. Avant ce phénomène d'annihilation, les positons circulant à grande vitesse dans le milieu génèrent des photons de Cerenkov, on parle alors de luminescence de Cerenkov. Nous disposons donc de trois mécanismes de détection des positons : Soit la détection directe des positons émis (détecteur $\beta +$), soit la détection indirecte des rayons γ résultant de 511 keV soit la détection des photons Cerenkov. La détection des positons est actuellement un challenge pour développer des imageurs de taille compatible avec leur utilisation au bloc opératoire. L'état d'avancement et de développement sur ces imageurs utilisant l'un des trois mécanismes sont disparates et rencontrent des difficultés propres à chacun.

Malheureusement, les détecteurs γ développés sont adaptés pour détecter des énergies allant de 35 keV pour l' ^{125}I jusqu'à 245 keV pour le ^{111}In et ne sont pas performants pour la détection des hautes énergies comme 511 keV. Les contraintes de détection de ce niveau d'énergie entraînent la réalisation de sondes de détection trop lourdes et peu ergonomiques pour la chirurgie.

Des détecteurs $\beta +$ légers et de petite taille sont en cours de développement mais le champ d'exploration de ces dispositifs est limité par l'interaction rapide du rayon $\beta +$ dans le tissu biologique (phénomène d'annihilation). Elles sont destinées pour une utilisation au contact direct de la source, ce qui pose entre autres le problème de l'utilisation de housse stérile lors du geste chirurgical par exemple.

L'utilisation de la luminescence de Cerenkov est une technique d'imagerie optique moléculaire émergente basée sur la détection de photons optiques Cerenkov et nécessite des caméras ultra-haute sensibilité. Ces méthodes de détection sont là encore en cours de développement et destinées à une imagerie de contact. En raison du petit nombre de photons optiques émis dans les tissus par les particules chargées, le signal est faible et génère des difficultés d'utilisation. Cette intensité réduite est encore diminuée par les phénomènes d'atténuation et de diffusion de la lumière dans le tissu biologique entraînant des distances de détection courtes. Le temps d'acquisition requis pour obtenir des images adéquates est long, entre 1 et 5 minutes. Bien que les images ne soient pas disponibles en « temps réel », le temps d'acquisition de ces images est jugé suffisant pour les procédures per opératoires mais impose une absence de mouvement de la caméra lors de l'acquisition ce qui peut être difficile même durant la chirurgie. L'utilisation de radionucléides à haute énergie tels que ^{90}Y ou ^{68}Ga est préférable avec un meilleur rendement en photon de Cerenkov avec des temps d'acquisition d'images plus courts qu'avec le ^{18}F -FDG. L'utilisation en per opératoire reste confidentielle et a été utilisée pour le contrôle des marges d'exérèse sur les pièces opératoires dans le sein, les tumeurs digestives et la prostate (23).

La majeure partie des détections per opératoires de positons est basée sur l'utilisation du ^{18}F -FDG et la présence d'un hypermétabolisme cellulaire glucidique au niveau du tissu tumoral (24). Le caractère non spécifique du ^{18}F -FDG permet son utilisation dans un grand nombre de cancers solides tels que les cancers digestifs (colorectal, gastrique œsophagien, pancréatique), le mélanome, le cancer du sein, le cancer de l'endomètre, le cancer du col, les cancers ORL, les récives des cancers de la thyroïde papillaire iodo-négatif, le cancer bronchique, le cancer spinocellulaire de la peau, les *GISTs* (*Gastro Intestinal Stromal Tumors*), les tumeurs neuroendocrines, les sarcomes, les carcinomes d'étiologie inconnue. L'injection a lieu le jour même de l'intervention, quelques heures (en moyenne 120 minutes) avant la chirurgie avec la réalisation conjointe d'une TEP TDM. Les limites de l'utilisation du ^{18}F -FDG concernent les organes où le métabolisme glucidique est élevé de base comme le cerveau, le cœur et à un degré bien moindre les muscles, la muqueuse et la musculature de l'estomac, l'intestin grêle, le côlon, la thyroïde, le foie, la rate, la graisse brune. De même, les processus inflammatoires (traumatisme, infection) génèrent de la fixation, tout comme les voies excrétrices (reins, uretères et vessie). Il existe donc un manque de spécificité. Les troubles métaboliques du glucose tels que le diabète, l'obésité, l'utilisation d'insuline sont également des limites en modifiant la fixation dans les tissus sains. Ces limites sont d'autant plus importantes à prendre en considération lorsque la tumeur est faiblement hyperfixante (hypermétabolisme glucidique modéré). Le ^{18}F peut également être couplé à la L DOPA et forme le ^{18}F -LDOPA utilisé comme marqueur pour la chirurgie d'exérèse des tumeurs neuroendocrines. De même, on assiste à l'essor de radio-traceur couplant le ^{68}Ga à un analogue de la somatostatine tel que le ^{68}Ga -DOTATATE ou le ^{68}Ga -DOTATOC dans les chirurgies pour tumeurs neuro endocrines ou les récives de cancer de la thyroïde.

4. Les limites actuelles de la détection radioguidée du rayonnement γ

4.1. Les sondes γ monopixel.

L'ensemble des procédures chirurgicales radioguidées repose sur l'utilisation de détecteurs de radioactivité adaptés en per opératoire. Les plus usités sont les sondes de détection monopixel. Elles sont légères, de faible encombrement, ergonomiques avec une prise en main facile comme un crayon. Elles permettent une exploration du champ opératoire au plus près de la région d'intérêt lors des dissections pour détecter par simple comptage les structures radiomarquées. Pour garantir une bonne sélectivité directionnelle, leur champ de vue est faible avec une petite ouverture angulaire. Des sondes spécifiques en fonction des procédures existent (Figure I-1) : des sondes courtes droites ou coudées pour un usage en chirurgie ouverte ou longue droite avec le détecteur en position latérale ou distal pour un usage laparoscopique, des têtes de détection de taille variable et des collimateurs adaptés (sondes GS, *ROLL*). Le taux de comptage de la sonde est traduit en signal sonore. Le taux de répétition ou la fréquence du signal sonore est proportionnel à la concentration de radioactivité détectée et permet de guider l'opérateur en temps réel.

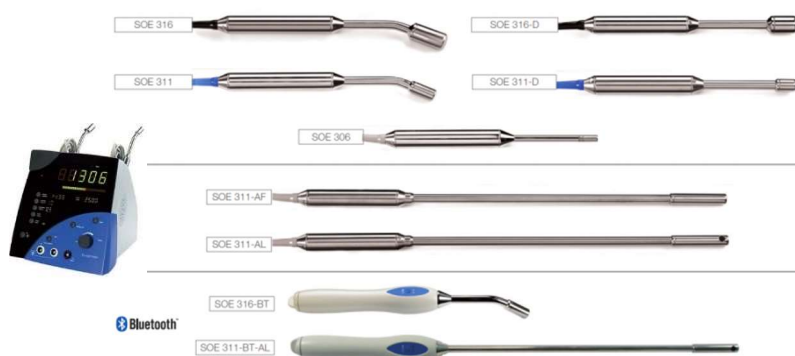


Figure I-1 Exemple de différents modèles de sondes monopixel. Europrobe 3

Ces sondes sont faciles d'utilisation mais extrêmement directionnelles et nécessitent une exploration minutieuse du champ opératoire par le chirurgien. Elles sont, de ce fait, opérateur dépendant avec nécessité d'un apprentissage. L'efficacité de détection peut être mise à défaut et dépend de sa position correcte face à la source.

4.2. Les limites de la détection du rayonnement γ

Les limites de la détection du rayonnement γ sont de trois ordres : physiologique, physique et instrumental. Cette dernière sera détaillée dans le prochain chapitre.

Les limites physiologiques dépendent de la distribution des radiopharmaceutiques dans le patient. Comme nous l'avons vu, les radiopharmaceutiques peuvent se fixer en moindre mesure sur des structures anatomiques ou des organes non ciblés par la procédure et générer une activité de fond altérant la détection de la zone d'intérêt. Les mouvements du patient et de l'opérateur peuvent également avoir un impact sur la détection.

Les limites physiques sont quant à elles imposées par les interactions particule-matière. Les principales interactions dans la gamme d'énergie γ des radioéléments utilisés sont de deux types : l'interaction photo électrique et l'effet Compton.

Dans l'interaction photo électrique, l'énergie du photon γ incident est totalement transférée à un électron de la matière, tandis que, dans l'effet Compton, le transfert de l'énergie du photon γ incident à l'électron n'est pas complet : le photon est diffusé. Ces deux types d'interaction sont à l'origine de l'atténuation des photons γ due au milieu. Ainsi toute interaction d'un rayon γ provenant directement de la source dans le milieu entraîne une diminution du signal. Seuls les γ provenant directement de la source et interagissant avec le détecteur sont susceptibles de créer un signal utile.

L'effet Compton est aussi à l'origine de la dispersion de l'énergie en créant des photons diffusés de trajectoires différentes des photons incidents provenant de la source et de moindre énergie. L'existence de ces photons diffusés altère grandement la détection. Lorsque l'énergie du photon γ diffusé reste proche du photon incident (ce qui correspond à un photon diffusé à petit angle), ce dernier peut être considéré par le détecteur comme provenant faussement de la source et participe au signal (résolution en énergie insuffisante du détecteur).

La détection des photons γ issus de la diffusion (effet Compton), provenant d'une autre source proche de la structure à détecter mais non dans le champ d'exploration, peut altérer le signal, ce d'autant que cette source est très intense ou proche de la structure radioactive à imager. Afin de diminuer au maximum les conséquences de l'effet Compton, on ne prend en considération que les événements γ dont l'énergie correspond à celle du radioélément utilisé en utilisant une fenêtre en énergie appropriée du détecteur. Cela permet de réduire cet effet mais ne peut complètement l'éliminer. A cela s'ajoute un effet géométrique pur : plus la source est éloignée du détecteur moins les radiations seront détectées. Ainsi, pour deux sources de même intensité, celle qui est située plus profondément dans le tissu sera perçue comme moins active dans le détecteur. La morphologie du patient et la profondeur de la structure radiomarquée influence donc la détection. Plus la structure radiomarquée est profonde et le patient obèse, plus les phénomènes d'atténuation et de diffusion sont importants et altèrent la détection.

La chirurgie radioguidée peut être mise en défaut dans diverses circonstances surtout lorsqu'elle est réalisée uniquement avec une sonde monopixel. Deux effets cliniques ont été décrits et résultent de l'ensemble de ces phénomènes physiques sus cités. Il s'agit de l'effet « *shine-through* » et de l'effet « *shadowing* ». On parle d'effet « *shine-through* » lorsqu'une structure anatomique semble radioactive alors que le signal provient d'une source située derrière cette dernière. Par exemple, lors des PGS, il n'est pas rare de penser être en présence d'un ganglion radiomarqué alors qu'en réalité le signal provient d'un autre ganglion radioactif non visualisé et situé derrière anatomiquement. Il est

impératif de confirmer avant l'exérèse que la structure ganglionnaire est effectivement radiomarquée en explorant la structure sous divers angles. A l'opposé, l'effet « *shadowing* » est rencontré lorsque la structure d'intérêt est très proche du site d'injection et est masquée par ce dernier. Cela se rencontre lorsque la taille et surtout l'activité de la structure d'intérêt sont faibles par rapport à la radioactivité provenant du site d'injection trop active à proximité. De même, de petites structures profondes et faiblement radiomarquées (ex : GS profonds) peuvent être non détectées de par leur faible taux de comptage résultant du phénomène d'atténuation. L'aspect directionnel de la sonde monopixel peut contribuer à la méconnaissance de ces structures radiomarquées d'intérêt. Néanmoins, le plus souvent, l'utilisation de la sonde monopixel seule est suffisante.

Dans certaines situations particulières, l'adjonction d'une gamma caméra portable pourrait avoir un intérêt dans la chirurgie radioguidée. L'accumulation de moyens de détection pourrait améliorer l'analyse du signal utile. L'utilisation d'imageurs γ en temps réel en per opératoire offre un plus large champ de vue que la sonde monopixel et pourrait permettre de guider la dissection et l'exploration avec la sonde monopixel si cette dernière n'est pas discriminante initialement. Les gamma caméras pourraient, grâce à ce champ de vue plus important, être moins dépendantes de l'opérateur en étant moins directionnelles. Leur utilisation en temps réel permettrait de localiser la structure, même si la position du patient diffère de la position lors de la LS. Ces imageurs permettraient de superviser et confirmer la bonne exérèse de la cible radio marquée en fin de procédure. Ils pourraient apporter un bénéfice en permettant de distinguer deux sources radioactives proches l'une de l'autre comme par exemple un GS à proximité du site d'injection. La production d'une image nucléaire pourrait également permettre de laisser une trace dans le dossier du patient ce qui n'est pas possible avec le signal sonore des sondes monopixel. L'utilisation conjointe des deux systèmes semble intéressante et complémentaire en apportant un confort visuel et un double contrôle lors des procédures chirurgicales radioguidées.

Chapitre II Les imageurs gamma mobiles pour la chirurgie radioguidée

Les sondes monopixel sont utilisées en routine en bloc opératoire mais leurs caractéristiques peuvent dans certains cas limiter la précision du radioguidage. Certaines de ces limites peuvent être dépassées grâce à l'apport d'imageurs gamma compacts et mobiles. L'objectif guidant le développement de ces gamma caméras miniaturisées demeure identique : fournir, dans un délai compatible avec la chirurgie, une image quantitative d'une structure radioactive d'intérêt pour aider à son repérage et à son exérèse. Ces imageurs doivent répondre à un certain nombre de critères :

- La maniabilité : elle est primordiale surtout si l'imageur est destiné à être manuporté. Elle est caractérisée par l'ergonomie, les dimensions et le poids de la tête de détection. L'ensemble doit favoriser l'exploration per opératoire tout en garantissant la stabilité du dispositif lors de l'acquisition.
- La prise d'image : l'acquisition des images et leur visualisation doivent se faire en temps réel. Les performances intrinsèques de l'imageur doivent permettre des temps d'exposition brefs pour une prise de décision chirurgicale la plus rapide et fiable possible. L'information doit enfin être quantitative pour permettre la différenciation entre zones radioactives plus ou moins intenses.
- Le repérage : le dispositif doit fournir à l'écran une correspondance entre l'image nucléaire et le site anatomique (y compris l'orientation spatiale sur l'écran) pour favoriser le repérage durant l'exploration.

Du point de vue de l'exploitation clinique, il existe deux grandes familles de gamma caméras portables : celles dont la tête de détection est manipulée par l'opérateur et dont l'utilisation s'effectue au contact du champ opératoire et celles dont la tête de détection est fixée à un bras articulé. Dans tous les cas, les gamma caméras portables sont constituées d'un collimateur associé à un système de détection permettant de mesurer la position de l'interaction photoélectrique du photon γ et de l'énergie qui y a été déposée. Le choix du collimateur dépend de la stratégie d'imagerie que l'on souhaite réaliser : par exemple soit à champ de vue fixe pour une imagerie de contact soit à champ de vue variable en fonction de la distance de la caméra au site opératoire. La géométrie du collimateur et sa nature conditionnent une grande partie des caractéristiques de l'image et des performances de l'imageur. Elle résulte essentiellement d'un compromis établi à partir des performances que l'on souhaite privilégier.

Deux familles de détecteurs sont communément utilisées : les semi-conducteurs à détection γ directe et les scintillateurs couplés à des photo-détecteurs. Ces deux approches instrumentales diffèrent surtout sur le principe de détection, les conditions de mise en œuvre et dans une moindre mesure sur les performances.

- **Les mini- gamma caméras à semi-conducteurs** sont constituées de matrices de semi-conducteur pixellisées (essentiellement de CdTe ou de CdZnTe). Chaque cellule est lue individuellement et donne un accès « direct » à la position de l'interaction du γ et à son énergie (charge collectée).
- **Les mini- gamma caméras à scintillation** associent un cristal scintillant à un photo-détecteur couplé à une électronique de lecture. Le scintillateur convertit l'énergie déposée localement lors de l'interaction γ en un spot de photons « optiques ». Le photo-détecteur collecte cette lumière pour restituer une mesure de la position et de l'énergie du γ incident. Les scintillateurs peuvent être conditionnés sous forme d'un monocristal (scintillateurs continus) ou des matrices de cristaux pixellisés.

Ces approches selon des critères (ergonomie, performances, coût...) ont donné lieu à un grand nombre de réalisations : prototypes académiques ou caméras commerciales ayant fait l'objet ou non de validations cliniques. L'absence de protocoles de tests uniformisés ne favorise pas une comparaison directe des performances de ces gamma caméras portables à partir de conditions expérimentales similaires, contrairement à la situation des gamma caméras standards. Nous allons donc mener cette comparaison sur la base de leurs principales caractéristiques de détection dont les définitions sont récapitulées ci-dessous.

II. Critères de performance des mini- gamma caméras

Nous nous limitons ici aux performances de gamma caméras portables optimisées pour la détection du ^{99m}Tc (γ de 140 keV) même si ces instruments peuvent également être utilisés dans une gamme d'énergie allant de 30 à 250 keV correspondant à la détection d'autres radioisotopes utilisés en médecine nucléaire.

A. Le champ de vue :

Le champ de vue (CDV) définit la taille de la surface sensible de l'imageur. L'idéal étant bien entendu d'explorer la totalité de la région d'intérêt en réalisant un seul cliché. Comme évoqué plus haut, il existe différentes approches instrumentales disponibles pour former l'image des distributions de radioactivité γ . S'agissant de la méthode par collimation, il est possible de privilégier selon l'usage, un CDV variable (sténopé) ou fixe (trous parallèles). L'ensemble résultant de compromis entre les performances, le coût, l'encombrement et l'ergonomie.

B. La sensibilité :

La sensibilité d'une γ camera peut se définir comme le rapport entre le nombre d'événements γ détectés par l'imageur et le nombre de particules émises par la source. Elle conditionne directement le temps d'exposition nécessaire pour imager une structure d'intérêt. Une bonne sensibilité permet de détecter rapidement des lésions faiblement radioactives (ou situées en profondeur dans les tissus) ou de limiter la concentration de radioactivité administrée aux patients. En conséquence, la sensibilité est une caractéristique essentielle de l'imageur pour le radioguidage per-opératoire. Elle est en général exprimée comme le ratio entre le taux de comptage de la caméra dans la fenêtre énergétique d'intérêt (celle calée à partir pic photo-électrique) et l'activité de la source (émission sur 4π stéradians) et s'exprime en Cps/Bq. La sensibilité est régie par différents paramètres instrumentaux :

- L'efficacité géométrique (épaisseur, diamètre des trous, épaisseur de septa, matériau) du collimateur est le facteur dominant et caractérise la transparence du collimateur aux γ « primaires » incidents. Elle résulte nécessairement d'un compromis avec la capacité résolutive du collimateur.
- L'efficacité de détection caractérise l'aptitude intrinsèque de l'imageur à détecter chaque interaction de γ « primaires » incidents.
- Le temps mort défini comme la durée de latence pendant laquelle l'imageur, occupé au traitement d'un premier événement, reste dans l'incapacité d'en détecter un nouveau. Cumulés, ces temps de neutralisation impliquent la non détection d'une fraction des photons incident. Le temps mort participe donc à la perte de sensibilité du détecteur s'il n'est plus négligeable devant la durée entre deux événements γ consécutifs (ie émis par la source et sortis du collimateur). Au-delà de la perte de sensibilité (notons au passage que les événements de bruit de fond contribuent à cette « paralysie » puisque le filtrage fin se fait après traitement global de l'événement), ce facteur conditionne aussi l'aptitude à sortir une structure faiblement radio-marquée lorsqu'une source active se trouve dans le CDV (c'est le cas lorsqu'un GS est situé à proximité de la tumeur et des sites d'injection).

La valeur de sensibilité typique des gamma caméras portables est autour de quelques centaines de Cps/MBq pour des distances source- collimateur de l'ordre du cm.

C. La réponse en énergie :

En imagerie γ , la mesure de l'énergie du photon incident est cruciale car elle conditionne la capacité du détecteur à extraire rapidement la structure d'intérêt du bruit de fond (diffusé et intrinsèque). Le principe est de ne sélectionner, en sortie de collimateur, que les photons dont l'énergie correspond à celle acquise lors de leur émission après désexcitation γ du noyau fils (140 keV pour ^{99m}Tc). Tous les autres, en particulier ceux issus de diffusions dans les tissus et qui ont donc une énergie moindre, sont en théorie rejetables après mesure de celle-ci. Si le blindage est bien réalisé, on peut espérer éliminer l'influence des structures radioactives située hors CDV ainsi que les événements délocalisés.

En pratique, l'efficacité de ce filtrage dépend directement des fluctuations instrumentales autour de la mesure de l'énergie E_{pk} des γ après interaction dans le détecteur. Plus elles sont faibles, plus la largeur de la fenêtre de validation peut être réduite sans perte d'événements « utiles ». L'ampleur de ces fluctuations est caractérisée par le paramètre R_ε , la résolution en énergie de la caméra. Cette grandeur, définie comme la largeur à mi-hauteur du pic photo-électrique, a une valeur typique R_ε proche de 10 % à 140 keV. Lorsqu'il s'agit d'imagerie, la réponse en énergie (valeur et fluctuation caractérisée par R_ε) se doit en plus d'être la plus uniforme possible sur le CDV sous peine d'inhomogénéités spatiales de filtrage des événements. Enfin, d'autres aspects de la réponse en énergie de l'imageur telles que la linéarité de la mesure en fonction de l'énergie du γ incident peuvent être importants lorsqu'il s'agit de discriminer des structures marquées à l'aide de différents radioéléments.

D. La réponse spatiale :

La réponse spatiale caractérise l'aptitude de la caméra à restituer une image précise et fidèle des sources radioactives présentes dans la scène opératoire. Elle repose sur plusieurs critères. La mesure de la position est d'abord bien entendu soumise à des fluctuations de la réponse instrumentale. Ces fluctuations sont caractérisées par la résolution spatiale R_c qui quantifie l'aptitude de l'imageur à distinguer deux sources émettrices proches l'une de l'autre. R_c dépend à la fois de la géométrie choisie pour le collimateur, de la résolution spatiale intrinsèque de l'imageur et de l'algorithme de traitement utilisé pour former l'image lorsque le détecteur est pixélisé. La R_c est définie comme la largeur à mi-hauteur de la fonction de dispersion d'une source ponctuelle. A l'instar de la mesure en énergie, la réponse spatiale (position et sa fluctuation caractérisée par R_c) doit être la plus uniforme possible, notamment pour minimiser la distorsion de l'image de l'objet en périphérie (linéarité).

Concrètement, les valeurs typiques de R_c pour les gamma caméras portables tournent autour de 3 mm (à 140 keV) pour des distances source-collimateur de l'ordre du cm. La R_c est dominée par les performances du collimateur dont le design privilégie la sensibilité pour favoriser des temps d'exposition courts. Les progrès sur les photo-détecteurs permettent pourtant aisément d'atteindre aujourd'hui des résolutions intrinsèques sub-millimétriques (à 140 KeV) mais ces performances sont toutefois surdimensionnées par rapport à celles requises pour le radioguidage portatif et intéressent plutôt des dispositifs TEMP pour l'imagerie in vivo du petit animal.

Dans cette présentation des performances génériques des gamma caméras portables, revient en fil rouge la notion d'uniformité des performances sur l'ensemble du CDV. Cet aspect n'est pas vraiment discuté dans le tableau comparatif ci-dessous mais signalons que la mise en œuvre de nouvelles techniques de reconstruction et de post-traitement type « réseaux de neurones », tirant tout le potentiel des détecteurs multi-voies, ont permis d'améliorer grandement l'homogénéité spatiale de la réponse instrumentale. L'ambition de correction pour une uniformité quasi-parfaite est aujourd'hui accessible en routine. Enfin, et au regard de l'objectif spécifique de cette thèse qui vise l'imagerie à temps d'exposition court de structures pouvant être faiblement marquées, il aurait été souhaitable d'ajouter à ces

caractéristiques d'imagerie la notion d'activité minimale détectable. Cette notion qui sera discutée au Chapitre IV renvoie notamment à des considérations de bruits de fond intrinsèques.

III. Caractéristiques des différentes gamma caméras

Il existe des avantages et des inconvénients en termes de performances intrinsèques, de conditions de mise en œuvre ou de coût pour les deux types de détecteurs équipant les gamma caméras portables (la détection indirecte du γ associant un scintillateur à un photo-détecteur (pixellisés dans leur grande majorité) ou la détection directe du γ dans un semi-conducteur). Il existe des intérêts spécifiques de chacune de ces deux approches instrumentales pour l'imagerie γ clinique (19,25–27). Mentionnons simplement ici que le développement pour la physique des hautes énergies de solutions, à base de Silicon Photomultipliers (SiPM) et électronique multi-voies compacte associée, a redynamisé l'intérêt pour les systèmes d'imagerie à scintillation pour l'imagerie radio-isotopique médicale.

A. Comparaison des performances instrumentales

Les performances de chacune de ces deux familles de gamma caméras portables utilisées en chirurgie sont récapitulées dans le tableau II-1 sur la base des résultats disponibles dans la littérature.

Tableau II-1 Caractéristiques des différentes gamma caméras utilisées en clinique ayant fait l'objet de publication CHR : Collimateur haute résolution CHS : Collimateur haute sensibilité

gamma caméra	Détecteur	Champ de vue (cm ²)	Poids (kg)	Sensibilité (cps/MBq)	Résolution spatiale (mm)	Résolution en énergie (@ 140 keV)	Type de caméra
Minicam II (Euromédical)	CdTe	16	0,9	200 @ 1 cm	2,46 au contact	<10%	manuportée
IP-824 (Li-Tech)	CsI (Tl) PSPMT	6,25	1	400 @ 5cm	3 à 1 cm	19,1%	manuportée
Sentinella S102 (Oncovision)	CsI (Na) PSPMT	400	1,2	54 @ 4 cm	2 mm (intrinsèque)	13%	bras
POCI (Lab IMNC)	CsI (Tl) PSD	12,5	1,2	290 au contact	3,2 mm au contact	32%	manuportée
2020tc imager (Digirad)	CsI (Tl) photo-diode	449,4	25	54 @ 10 cm	7 mm à 10 cm	<14%	manuportée
Node View (IMI)	NaI (Tl) PSPMT	25	1,1	135 de 1 à 5 cm	1,8 mm à 0,6 cm	12%	manuportée
GAMMA-CAM/OR (Gamma Medica)	NaI (Tl) PSPMT	156,25	10	61	Non trouvé	Non trouvé	bras
CaroliReS (Lab IPHC)	GSO MAPMT	25	2,5	2200	10 mm à 5 cm	45% @122 keV	bras
CrystalCam (Crystal Photonics)	CdZnT	20	0,8	237	3,8-4,9 mm à 25-50 mm	5,2%	manuportée
eZ-SCOP Anzai Medical	CdZnTe	10,24	0,8	CHR : 184 CHS : 477	CHR :2,3-8 CHS :3-9 à 10 et 50 mm	8,6%	manuportée
CGC (Y technologies) (royaume unis)	Cs (Tl) CCD	16	1	214 @ 3 mm	1,28-2,9 à 13 et 50 mm	58%	manuportée
SUR-GEOSIGHT-I (Iran)	CsI (Na) PSPMT	16	Non renseigné	142 au contact et 134 @ 10 cm	2,2 au contact 9,4 à 10 cm	20,6%	bras
Caméra (PGC) IBB (Italie)	Cs (Ti) SiPM	58	1	280 @ 1cm	2,6 mm au contact 4mm@15 mm 5,4 mm à 3 cm	20,8%	manuportée
TreCam (IMNC)	LaBr ₃ (Ce) PMMA	25	2	300	1,8 mm contact	11,3	manuportée

B. Conditions d'exploitation :

Parallèlement à ses performances intrinsèques, l'intérêt clinique d'une gamma caméra portable repose aussi sur son ergonomie. Nous avons déjà parlé de maniabilité mais il faut aussi s'intéresser aux conditions d'exploitation en temps réel des informations fournies par l'image. L'accent est mis sur le développement d'interfaces homme-machine fluides, adaptées aux procédures mais aussi sur la mise au point de systèmes de repérage. La majeure partie des gamma caméras est basée uniquement sur l'imagerie γ sans corrélation anatomique entraînant parfois des difficultés d'interprétation. Des systèmes fusionnant l'image optique et l'image nucléaire ont été réalisés. L'un d'entre eux a été évalué en clinique. Il s'agit d'une gamma caméra avec un bras support (*Sentinella*) associée à un module optique constitué de deux caméras optiques permettant de fournir des images à distance du site (15 cm en général) (28). Ce système permet une localisation planaire approximative de la source. Les erreurs de fusion entre les images γ et optiques (environ 1 cm) ne permettent pas de localiser directement les sources, mais ces images fusionnées sont plus faciles à interpréter que les images γ seules et aident à déterminer l'orientation et la localisation des sondes. Ce type de procédé de fusion des images optique et nucléaire est plus difficile à réaliser avec les gamma caméras manuportées utilisées au contact du site opératoire. Une gamma caméra hydride manuportée a été développée et combine la détection des rayons γ et la détection de la fluorescéine grâce à une image optique combinée (29).

Depuis quelques années, nous assistons au développement d'une plateforme multimodale combinant l'optique, l'imagerie γ voire les ultrasons avec fusion des images en temps réel permettant d'avoir accès à des données anatomiques en complément de l'image nucléaire. Il s'agit de la plateforme commercialisée sous le nom de Declipse SPECT. Elle permet de réaliser une image de TEMP TDM main libre en quelques minutes en intégrant un système de positionnement infrarouge ou optique avec les informations obtenues par la sonde monopixel ou la gamma caméra. Lorsque la sonde ou l'imageur se déplace autour du champ opératoire, sa position et son signal sont enregistrés et utilisés pour construire une image tridimensionnelle des zones de radioactivité. Une caméra optique à position fixe enregistre une vidéo du champ opératoire et l'image SPECT 3D est transformée en fonction de sa position et superposée sur l'image optique. Cela offre une visibilité rapide des sites radioactifs sur l'image anatomique et permet de naviguer virtuellement vers les structures radiomarquées. Ce système a montré une meilleure détection des ganglions sentinelles par rapport aux sondes γ monopixel (30). Les informations sur la direction et l'estimation de profondeur fournies ont été trouvées utiles par les chirurgiens (31).

Il y a cependant quelques limites au système : la qualité des images produites varie selon les utilisateurs et le champ opératoire doit rester statique pour assurer une localisation précise. Une moins bonne détection peut s'expliquer par un temps de balayage inadéquat, une exploration par balayage insuffisante de la zone d'intérêt, une trop grande proximité du GS et du site d'injection ou enfin une faible absorption du traceur dans les GS. Ce système permet d'avoir une information 3D et peut être couplée avec des données pré opératoires d'imagerie (IRM, TEMP-TDM). Néanmoins, l'enregistrement des images pré/per opératoires peut être un processus compliqué de fusion surtout lors de son utilisation en temps réel. Des difficultés surviennent également lorsque des zones du champ sont déformées pendant la chirurgie et que les caractéristiques anatomiques sont modifiées par rapport à l'imagerie pré opératoire. Il est peu probable qu'une réalité augmentée basée sur l'imagerie pré opératoire puisse être utilisée isolément. Il se peut que des images pré / per opératoires combinées s'avèrent la solution idéale, mais un travail de développement important est nécessaire.

Il est possible d'intégrer et d'associer à cette plateforme diverses technologies telles que les sondes monopixel, les gamma caméras et des sondes échographiques. Ainsi, une étude associant la plateforme à une gamma caméra à semi-conducteur commercialisée sous le nom de CrystalCam démontre de meilleures résolution et sensibilité qu'avec la sonde monopixel (32). Cette plateforme d'imagerie 3D pourrait avoir un intérêt en per opératoire pour l'effet « *Shine through* ». Par ailleurs des fusions

d'images échographiques avec des images nucléaires obtenues soit avec la sonde monopixel soit avec une gamma caméra ont fait l'objet de publications (32,33). Ce type de plateforme permettant d'associer et de cumuler les performances des diverses technologies de repérage apparaît comme une voie de développement séduisante pour faciliter le guidage per opératoire.

L'idéal serait, comme pour le guidage GPS, de développer un système permettant de situer l'instrument chirurgical par rapport à la cible radiomarquée au sein d'une image anatomique du site opératoire. L'objectif serait de suggérer grâce au radioguidage le meilleur geste et la meilleure stratégie chirurgicale pour réaliser une chirurgie la plus précise, la moins invasive et la plus efficace en termes d'exérèse tout en respectant les structures anatomiques de voisinage.

Un certain nombre de radio imageurs ont été utilisés dans différentes procédures radiochirurgicales (25): nous allons détailler dans un premier temps leurs utilisations dans la pathologie mammaire qui est la plus riche dans la littérature et qui concerne directement l'évaluation de notre prototype puis dans second temps, nous nous intéresserons plus brièvement aux autres domaines de la chirurgie.

IV. Les gamma caméras en chirurgie

Nous allons passer en revue l'ensemble des procédures chirurgicales où des gamma caméras portatives ont été évaluées avec une attention plus particulière pour la pathologie mammaire (34).

A. La pathologie mammaire

Parmi les nombreuses caméras commercialisées et prototypes élaborés par des laboratoires de recherche, seules quelques-unes ont fait l'objet d'études cliniques en pathologie mammaire. A notre connaissance, elles sont au nombre de six : la caméra *CarollReS* de l'Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien à Strasbourg, *POCI* de l'équipe « Imagerie per opératoire » du laboratoire Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie à Orsay, la caméra *Sentinella* commercialisée par Oncovision et *l'Imaging Probe (IP)* commercialisée par Li-Tech, la *Minicam* (Euromédical) et le *2020tc imager* (Digirad). (34)

Ces gamma caméras ont pour le moment été évaluées dans deux situations : la capacité à identifier des GS radioactifs comparée à celle de la LS conventionnelle et l'identification isotopique des tumeurs non palpables en remplacement du classique harpon.

1. Utilisation en pré opératoire de gamma caméras portatives dans la procédure du GS :

Plusieurs études ont tenté de démontrer la capacité des gamma caméras portatives à détecter des GS radioactifs. Lors de la procédure du GS, l'utilisation d'un marquage radioactif permet la détection des GS par la LS dans environ 85-90% des cas. Une étude incluant 52 patientes a comparé les performances de la LS et de la caméra portable *Sentinella* deux heures après l'injection (35). La LS a permis la localisation des GS chez 49 patientes soit 94% contre 39 patientes soit 75% pour *Sentinella* ($p = 0,001$). Lorsque le site d'injection était recouvert par un masque de plomb placé sur le point d'injection, la localisation des GS était possible par LS chez 95% des patientes et 88% des patientes avec *Sentinella*. Lorsque le cache de plomb n'était pas utilisé, il existait une similitude en termes de nombre de GS et de localisation entre les deux examens dans 64% des cas. Le nombre de GS détectés par la LS était de 1,4 par patiente tandis qu'il était de 0,9 par patiente avec *Sentinella*. Lorsque le cache de plomb était utilisé, le nombre de GS détectés par patiente lors de la LS était similaire, par contre le nombre de GS détectés par *Sentinella* se majorait à 1,1 par patiente. Les auteurs expliquaient cette différence du taux de détection de GS par le fait que la caméra portative était située à 18 cm de la patiente afin d'élargir le champ de vision, ce qui n'était pas nécessaire en per opératoire. Les auteurs concluaient qu'en diminuant cette distance, la sensibilité de la gamma caméra portative serait majorée.

Une autre étude comparant la LS avec le *2020tc imager* chez 19 patientes ayant un cancer du sein retrouvait une concordance entre les deux examens chez 63% des patientes (36). Chez 21% des patientes, les GS ont été correctement détectés par la gamma caméra portative alors que la LS était mise à défaut. Cette situation était d'autant plus fréquente que l'injection était proche du creux axillaire. A noter que dans cette étude, le temps d'acquisition avec la gamma caméra portative était assez important : 15-20 minutes.

Une étude de non infériorité, comparant la LS pré opératoire à l'utilisation du radio-imageur *POCI* la veille de l'intervention, retrouvait, parmi 138 patientes, 50 patientes (36%) présentant plus de GS avec *POCI* qu'avec la LS, le même nombre de GS pour 54 patientes (39%) et moins de GS pour 34 patientes (25%) (37). Il existait une discordance entre les deux examens chez 84 patientes (61%). La durée d'acquisition dans cette étude était plus courte avec *POCI* qu'avec la LS (7,5 minutes en moyenne pour *POCI* contre 15,7 minutes pour la LS). L'exploration axillaire nécessitait plusieurs clichés pour être complète.

Même si ces études sont encore peu nombreuses avec des effectifs relativement faibles, il apparaît que les gamma caméras portatives pourraient être utilisées à la place de la LS dans le dénombrement des GS radioactifs en pré opératoire permettant de simplifier la procédure du GS en diminuant aussi la durée d'acquisition et aurait leur intérêt en l'absence de LS disponible en pré opératoire.

2. Utilisation en per opératoire de gamma caméras portatives dans la procédure du GS

Dans la majorité des centres, la LS est réalisée pour permettre de visualiser le drainage lymphatique (le nombre et la localisation des GS). Avec le développement et l'utilisation de gamma caméras portatives en per opératoire qui réalisent de véritables LS en temps réel, il est envisageable d'accroître les performances de la procédure GS même si la procédure actuelle permet d'excellents résultats en termes de taux de détection. Cependant, ces caméras portables permettraient de faciliter le geste technique surtout lorsqu'il existe des difficultés de repérage du GS liées, par exemple, à l'abondance de tissu adipeux dans l'aisselle, en orientant la direction de la dissection réduisant le risque d'échec de la procédure et limitant l'étendue de la dissection potentiellement pourvoyeuse de morbidité axillaire. Ces caméras portatives assureraient aussi un contrôle qualité de l'exérèse des GS radioactifs en complément de la sonde mono-pixel en s'assurant, en fin de procédure, de l'absence de radioactivité résiduelle dans les aires ganglionnaires (38). Elles permettraient ainsi de mettre en évidence des GS résiduels (faiblement radioactifs ou de localisation atypique). L'utilisation de ces dispositifs portables serait complémentaire de la sonde mono-pixel et de la méthode colorimétrique lorsque les GS sont difficilement individualisés en LS ou avec la sonde mono-pixel, permettant la détection de GS non signalés par la sonde mono-pixel lorsque le ganglion est profond ou proche d'une autre source radioactive ou de localisation anatomique inhabituelle (39,40).

Ainsi, dans une étude regroupant des procédures GS jugées compliquées en pré opératoire par les chirurgiens pour divers cancers (cancers du sein, mélanomes, cancers gynécologiques), il apparaît que l'utilisation d'une gamma caméra portative (*Sentinella*) en per opératoire apportait un réel bénéfice dans la détection des GS (40). Cette étude regroupait 20 patientes parmi lesquelles 9 avaient un cancer du sein. L'utilisation de la caméra *Sentinella* placée à 18 cm de la patiente permettait le repérage des GS à l'aide d'un pointeur radioactif ou d'un marquage laser intégré à la caméra. Cette zone ainsi repérée était explorée à l'aide de la sonde mono-pixel. Un contrôle de l'exérèse était effectué en fin de procédure pour vérifier l'absence ou non de radioactivité pouvant faire suspecter la présence d'autres GS. L'utilisation de la gamma caméra portative a permis l'exérèse de GS supplémentaires faisant passer le taux de détection de 75% à 95%. De plus, l'un de ces GS était métastatique et n'aurait pas été enlevé sans l'aide de la gamma caméra portative. Par ailleurs, la durée moyenne de localisation et d'exérèse de ces ganglions était de seulement 10 minutes ce qui constituait, d'après les auteurs, un avantage supplémentaire. Dans une étude publiée comportant 144 patientes, l'utilisation de *Sentinella* en per opératoire a permis de détecter 267 GS avec une médiane de 2 (1-6 ganglions) par patientes

comparativement aux 209 ganglions avec une médiane de 1 (1-5 ganglions) par patientes avec la LS pré opératoire. Pour 85 patientes, le nombre de ganglions détectés était égal entre *Sentinella* et la LS ; chez 48 patientes, *Sentinella* a détecté plus de ganglions qu'avec la LS et chez 10 patientes, la LS a détecté plus de ganglions. *Sentinella* a aidé au guidage de la sonde monopixel pour l'exérèse. *Sentinella* a permis de prélever des GS supplémentaires dans 5 cas sur 144 bien que l'aisselle ait été trouvée silencieuse en utilisant une sonde monopixel. Dans 2 cas, ces GS supplémentaires étaient positifs et ont modifié la stadification de la maladie (41).

Les tumeurs localisées dans les quadrants internes ont potentiellement un drainage vers la chaîne mammaire interne. Les sondes mono-pixels ne permettent pas de discriminer la radioactivité issue d'un ganglion situé profondément dans l'espace intercostal ou derrière une côte, de la radioactivité secondaire à l'injection, si elle est effectuée bien sûr en péri-tumoral. L'utilisation de la gamma caméra permettrait ainsi de localiser plus précisément l'espace intercostal renfermant le GS (40). L'exérèse de ce type de ganglions sentinelles situés au niveau de chaîne mammaire interne ne relève pas à l'heure actuelle d'une exérèse systématique.

Une étude de 25 patientes, utilisant la gamma caméra *CarollReS* le jour même de l'intervention avant et après la procédure du GS, retrouvait au moins un ganglion axillaire radioactif chez toutes les patientes, même chez celles ne présentant pas de GS à la LS pré opératoire (38). *CarollReS* a, de plus, permis de détecter un GS supplémentaire de faible activité en fin de procédure. Ce dernier présentait une atteinte métastatique et a modifié la stadification de la maladie. Une autre étude a évalué la caméra *IP* chez 120 patientes présentant une tumeur du quadrant supéro- externe et réparties en deux groupes similaires de 60 patientes (42). Dans l'un des groupes, la procédure GS était effectuée sans la caméra *IP*, dans l'autre groupe, la caméra *IP* était utilisée juste avant la procédure pour localiser les GS puis en fin de procédure pour s'assurer de l'absence de radioactivité résiduelle. L'utilisation de cette caméra était considérée comme aisée et a permis la mise en évidence puis l'exérèse de plus de GS qu'avec la procédure standard associant la LS et la détection per opératoire à l'aide de la sonde mono-pixel.

Une autre étude regroupant 30 procédures de GS utilisant le *2020tc imager* a permis d'augmenter la sensibilité de détection des GS (43). La gamma caméra était utilisée lors de l'exérèse des GS et en fin de PGS afin de s'assurer de l'absence ou non de GS résiduels. Trois GS ont été identifiés par la gamma caméra alors que la LS ne les avait pas mis en évidence. La durée d'acquisition était de seulement d'environ 5 minutes ce qui est bien plus court que la LS.

Une étude prospective comparant « à l'aveugle » la *Minicam* et la LS pré-opératoire dans la PGS retrouvait des résultats moins probants mais intéressants (44). Les 50 patientes incluses ont bénéficié d'une LS pré opératoire et d'une exploration de l'aisselle à l'aide de la *Minicam* lors de l'intervention par le chirurgien sans qu'il connaisse les résultats de la LS. Le chirurgien prenait ensuite connaissance des résultats de la LS et réalisait l'exérèse des GS à l'aide de la sonde mono-pixel. En fin de procédure, une nouvelle exploration à l'aide de la *Minicam* était effectuée. La détection isotopique a échoué dans un cas (1/50). Il existait une concordance entre la LS et les clichés obtenus par la *Minicam* dans 33 cas (67,5%). Dans 6 cas (12%), la *Minicam* a détecté plus de GS que la LS. Dans 10 cas (20,5%) la LS a détecté plus de GS que la *Minicam*. L'exploration en fin de procédure du GS par la *Minicam* n'a pas permis l'exérèse de GS supplémentaire. Le chirurgien a considéré que la *Minicam* a été plus performante que la sonde pour la localisation de GS dans deux cas difficiles. Initialement, l'utilisation de la *Minicam* nécessitait 4 à 10 minutes pour les 8 premiers cas, puis par la suite 1 à 3 minutes. La petite taille de l'écran (1,6 x 1,6 pouces) a été notée comme étant un facteur limitant.

Le temps opératoire ne semble pas être majoré lorsque l'on associe une gamma caméra portative à la procédure du GS. Il peut même être diminué de manière significative car la vision en temps réel des GS permet de guider la zone de recherche avec la sonde mono-pixel. Ceci est d'autant plus vrai lorsqu'il existe plusieurs GS radioactifs ou que le GS est proche du point d'injection (42,45). Lorsque

le GS est localisé à proximité du site d'injection ou lorsque le GS est faiblement radioactif et situé en profondeur. La réalisation de multiples images sous différents angles permet bien souvent de régler ces problèmes (46). L'utilisation de la gamma caméra permet de s'assurer en fin de procédure de l'absence de GS résiduel après la procédure standard.

3. Utilisation de gamma caméra dans le ROLL

A notre connaissance, une seule série a été publiée sur l'utilisation d'une gamma caméra dans la procédure *ROLL*. Il s'agit de la gamma caméra *Sentinella* (47). Cette étude a inclus 42 femmes avec cancer du sein infra-clinique ayant eu une injection intra-tumorale sous contrôle échographique d'albumine marquée au ^{99m}Tc (nanocoll) la veille de l'intervention. Une LS traditionnelle a été réalisée 30 minutes et 2 heures après l'injection. La tumorectomie a été réalisée à l'aide d'une sonde monopixel. Une exploration de la pièce de tumorectomie et de la loge de tumorectomie a été effectuée à l'aide de *Sentinella*. Cette exploration a permis, grâce à un pointeur radioactif, de définir les limites d'exérèse par rapport au foyer radioactif excisé et de rechercher au niveau de la loge de tumorectomie une activité résiduelle. Un examen extemporané a été réalisé pour confirmer les données. Lorsque la radioactivité se trouvait centrée sur la pièce de tumorectomie, les berges anatomopathologiques étaient suffisantes dans 61% des cas, et considérées comme insuffisantes dans 57,8% lorsque la radioactivité n'était pas centrée. Il existait une concordance entre les données per opératoires et l'analyse extemporanée dans 60% des cas. Les auteurs soulignaient l'intérêt de ce type d'imageur pour les centres ne disposant pas de possibilité d'examen extemporané.

4. Utilisation de gamma caméra dans le SNOLL

Dans une étude de Lombardi, 186 patientes ont bénéficié lors de la procédure *SNOLL* de l'utilisation conjointe de la sonde γ pixel usuelle et l'*Imaging Probe* (IP). La procédure GS a été possible pour 184 des 186 patientes soit 99% des cas. Dans 11,8 % des cas, une réintervention a été nécessaire pour marge d'exérèse insuffisante.(48)

Notre étude préliminaire démontre la faisabilité de l'utilisation de TReCam dans la procédure *SNOLL* chez 15 patientes. La concordance pour la localisation tumorale entre la sonde monopixel et la gamma caméra TReCam était excellente (15/15). Le nombre de GS visualisés entre LS et TReCam était équivalent dans 53,3% des cas (8/15). Parmi les 7 cas discordants, TReCam a détecté plus de GS que la LS dans 3 cas. Dans les 4 autres cas, TreCam a trouvé moins de GS radioactifs que la LS. L'exploration axillaire utilisant la sonde à un seul pixel était en accord avec TReCam dans 2 de ces 4 cas. TreCam a été considérée comme très facile à utiliser (12/15) ou facile à utiliser (3/15). La durée moyenne d'acquisition avec TReCam était de 4 mns45 s pour la procédure SLN et de 2 mns10 s pour la tumorectomie (49).

5. Autre utilisation de gamma caméra dans la pathologie mammaire

L'équipe de Soluri a également utilisé l'*IP* pour guider les biopsies mammaires après injection IV de ^{99m}Tc sestamibi (50). L'équipe d'Evangelista a utilisé *Sentinella* pour explorer juste avant la chirurgie la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante par l'injection ^{99m}Tc sestamibi (51).

B. Dans la PGS du mélanome ou autres cancers cutanés :

Vu le caractère imprévisible du drainage lymphatique et de la localisation des ganglions sentinelles, l'utilisation d'une gamma caméra permet dans les cas difficiles de détecter plus de GS (40). Dans une étude, comparant une gamma caméra, la LS pré-opératoire et la sonde γ chez 20 patients présentant une PGS pour un mélanome, la LS a permis d'identifier 29 GS tandis que la caméra en a identifié 27 et que la sonde monopixel en a identifié 46 mais 2 d'entre eux étaient non visualisés lors de la recherche initiale avec la sonde. La caméra a permis de détecter des GS supplémentaires chez 2 des 20 patients (10%) (52). Dans une autre étude comportant 60 patients (38 mélanomes, 22 autres

cancers cutanés), une gamma caméra a été utilisée dans la PGS et a permis l'identification des 126 GS repérés initialement par TEMP/TDM mais également de mettre en évidence 23 GS supplémentaires chez 15 patients (25%). Le temps opératoire était majoré d'environ 5 minutes. Parmi ces GS supplémentaires, 2 étaient métastatiques. L'utilisation de la gamma caméra a permis pour 2 patients de prévenir un faux négatif (53). Une autre équipe a montré chez 39 patients que l'utilisation d'une gamma caméra portative avait permis de visualiser 86 des 92 GS prélevés grâce à la sonde monopixel. Par ailleurs 12 GS supplémentaires non retrouvés par la sonde monopixel ont été visualisés grâce à la gamma caméra (54).

C. Dans les PGS des cancers tête et cou.

La procédure des GS dans les tumeurs tête et cou est un défi car le drainage lymphatique est imprévisible et il existe de nombreuses structures anatomiques nobles à respecter. De plus, les GS sont souvent localisés à proximité de la tumeur (site d'injection). Pour les mélanomes de la tête et cou, les résultats pour les GS sont souvent moins performants avec un taux de faux négatifs plus élevé que les autres sites (55). La proximité du site d'injection peut être à l'origine d'un effet *shadowing* comme décrit précédemment que cela soit au niveau de la LS, du SPECT/CT pré-opératoire ou de la sonde de détection. L'utilisation d'une gamma caméra peut permettre de visualiser distinctement le GS du site d'injection. Sur un modèle de fantôme le GS peut être détecté à une distance de 3 mm par rapport au site d'injection et prévenir ainsi les faux négatifs (56). Dans une autre étude concernant l'utilisation d'une gamma caméra dans la procédure GS pour 8 patients avec des tumeurs ORL, le nombre de GS détectés par la LS ou la gamma caméra est identique mais nécessite une durée plus importante pour obtenir une image de qualité avec la LS (57). Dans une autre étude concernant 25 patients (10 cancers ORL, 15 mélanomes situés au niveau de la tête ou du cou), les 70 GS visualisés en pré opératoire SPECT/CT ont également été visualisés par la gamma caméra. Les GS situés dans des sites difficiles sont plus facilement visualisés et, chez 6 patients, 9 GS supplémentaires ont été visualisés dont 1 métastatique grâce à l'utilisation de la gamma caméra post-exérèse (58). Certains ont proposé de combiner la fluorescence et la radioactivité pour les GS intéressants pour la détection des GS pour les cancers ORL (59).

D. Les gamma caméras en urogynécologie

Il existe deux voies d'abord pour les PGS dans les cancers urogynécologiques : celle sous coelioscopie (prostate, testicule, rein, col de l'utérus et l'endomètre) et celle en chirurgie ouverte (pénis, vulve). Dans le premier cas, les caméras sur pied sont à privilégier. La majeure partie des études concerne la gamma caméra avec bras *Sentinella*. Ainsi, dans une étude sur la PGS pour les cancers urologiques traités par abord laparoscopique, le taux d'identification de GS chez les patients par la gamma caméra est 18/20 patients. Les GS chez les deux autres patients ont pu être identifiés par la sonde monopixel. La limite de la gamma caméra est son champ de vue qui ne permet pas d'avoir une vision globale suffisante des potentielles aires de drainage des GS. Il demeure nécessaire de réaliser soit une LS ou SPECT/CT pré opératoire (60). Dans une petite série de 10 cas sur l'utilisation d'une gamma camera dans la PGS dans le cancer du testicule, la gamma caméra a même permis de détecter plus de GS que sur le SPECT/CT pré opératoire (61). Dans le cancer de la prostate, une série de 55 patients ayant eu une PGS associée à l'utilisation d'une gamma caméra per opératoire n'a pas permis de mettre en évidence 29 GS sur 178 GS vus sur la TEMP/TDM (soit 16%). Par contre, la gamma caméra a permis de détecter chez 15 patients 17 GS supplémentaires non vus par la sonde monopixel dont deux d'entre eux étaient métastatiques (62). L'intérêt de l'utilisation de la gamma caméra en post exérèse est aussi rapporté pour le cancer du pénis où il a été mis en évidence, grâce à l'utilisation de la gamma caméra, deux GS résiduels dont l'un était métastatique (prévention d'un faux négatif) (63). Peu de données existent sur les gamma caméras dans les cancers gynécologiques. Dans une étude comportant 6 cas de tumeurs gynécologiques (3 cancers du col, 2 cancers de l'endomètre et le mélanome vulvaire) réalisées avec *Sentinella*, il semble que les voies de drainage soient correctement

identifiées avec la gamma caméra portable et augmente la sensibilité de la PGS spécialement pour les GS localisés à proximité d'organe présentant une forte activité (site d'injection) comme c'est le cas pour les ganglions présents dans les paramètres (40).

E. Autres utilisations de gamma caméras

On retrouve également l'usage de gamma caméras dans des lésions bénignes telles que l'hyperparathyroïdie type adénome et la présence de glande ectopique (64). L'avantage de l'imagerie per opératoire est de permettre l'expression morphologique de certaines structures et la possibilité d'obtenir des angles (vision latérale) plus informatifs qu'avec la sonde monopixel. De plus, il peut exister un bruit de fond parasite dû à la mauvaise évacuation (*wash out* du ^{99m}Tc sestamibi injecté en IV) et, là encore, un contrôle qualité post excision est possible. L'utilisation de gamma caméra pourrait même permettre de ne pas réaliser de dosage per opératoire de la PTH et pourrait ainsi diminuer la durée opératoire (65).

Les gamma caméras sont utilisées dans d'autres domaines de la chirurgie radioguidée tels que les tumeur osseuses, côlon, estomac pour la détection de la lésion ou des GS dans les cancers de la thyroïde. Elles permettent, grâce à leur champ de vue, de localiser plus rapidement la lésion radiomarquée ce d'autant qu'elle est profonde ou proche d'autres sources radioactives avec le plus souvent une complémentarité entre la caméra et la sonde.

La plateforme Declipse a également été utilisée dans de nombreuses études pour ces différentes procédures de chirurgie radio guidée et a fait l'objet d'une revue de la littérature. Elle permet d'améliorer la détection per opératoire dans la plupart des études (66).

Les gamma caméra portables dans les procédures chirurgicales radioguidées semblent apporter un bénéfice en permettant la réalisation d'images scintigraphiques pouvant, à terme, remplacer la traditionnelle LS pré opératoire. Les principales critiques de ces différentes études sont leur caractère unicentrique et leurs faibles effectifs. Les gamma caméras semblent être aussi une aide en per opératoire en facilitant le geste. Leur utilisation doit être simple et aisée d'où l'importance d'un matériel associant un champ de vision suffisant, un poids et un encombrement minimes. Un champ de vision trop petit limite l'exploration de la surface et impose la réalisation de plusieurs clichés pouvant être source d'exploration incomplète et de majoration du temps d'utilisation.

De plus, l'utilisation de ces caméras ne semble pas majorer la durée opératoire et pourrait même permettre d'être plus rapide pour localiser la structure radiomarquée. Le développement de ces caméras s'inscrit dans le cadre d'une simplification péri chirurgicale de la prise en charge des procédures de chirurgie radioguidée. Enfin, ces imageurs, en remplacement de la LS conventionnelle, permettraient de faciliter le développement de la chirurgie ambulatoire en minimisant les durées des examens pré opératoires telles que les LS.

Chapitre III L'imageur TReCam : principe et optimisation pour la chirurgie radioguidée

L'ambition de cette thèse est l'évaluation de l'intérêt clinique d'une gamma caméra dans le protocole *SNOLL* du sein. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur le travail de thèse d'E. Netter consacré au développement de l'imageur TReCam (67). Par sa finalité, ce projet s'inscrivait lui-même dans la continuité d'un premier développement d'imageur mené au laboratoire, POCI (68), sur la base d'une diode à localisation intensifiée et lue par division de charge. L'approche instrumentale choisie pour le développement de TReCam marquait en revanche une forte évolution avec l'élaboration d'un photo-détecteur multivoies. Un des principaux intérêts de cette nouvelle génération de photo-détecteurs pixélisés, directement issue de la recherche et développement autour des grands projets actuels de la physique des particules, est qu'elle donne accès à des traitements « temps réel » permettant d'améliorer significativement les performances d'imagerie gamma à usage médical, notamment en termes d'uniformité des réponses spatiales et en énergie. Ces avancées se sont poursuivies et nous sommes passés de photomultiplicateurs multi-anodes à localisation (PSPMT) (TReCam) intégrant une version flat panel de 16 x16 voies - à l'émergence des SiPM, intégrés dans une 3^{ème} génération d'imageurs développée au sein du laboratoire (MAGICS). Nous nous limiterons à sa présentation en partie III dans ce chapitre pour comparaison avec TReCam.

En pratique, le protocole d'évaluation clinique a été réalisé à l'aide de TReCam tel que développé à l'issue de la thèse d'E. Netter. Le lecteur pourra y trouver un descriptif approfondi du principe et des caractéristiques du prototype TReCam (67).

Parallèlement à cette évaluation clinique, nous avons cherché à améliorer les performances de l'imageur TReCam vis-à-vis de la problématique du *SNOLL* : localiser le plus rapidement possible des structures faiblement marquées d'une taille de l'ordre du centimètre et potentiellement proches de sources plus actives. Cette étude a en réalité été circonscrite à un travail d'optimisation dès lors qu'il n'était pas envisageable, pour plusieurs raisons énumérées ultérieurement dans ce chapitre, d'apporter des modifications lourdes à TReCam en cours d'évaluation clinique.

Le volet instrumental de cette thèse a donc été centré sur l'optimisation de la sensibilité de l'imageur à travers la minimisation du bruit de fond, l'amélioration de l'uniformité spatiale de filtrage en énergie et la réduction du temps mort... L'ensemble de ces travaux seront résumés dans ce chapitre après avoir rappelé le principe de l'imageur. Une comparaison de performances avec l'homologue SiPM de TReCam, la caméra MAGICS (MiniAturized Gamma Imager for Cancer Surgery) sera aussi donnée en fin de chapitre.

I. Principe et composants de l'imageur :

Dans cette partie, le principe et les composants de TReCam seront présentés à partir de la configuration utilisée pour l'évaluation clinique. Les évolutions spécifiques issues des travaux d'optimisation des performances de l'imageur vis-à-vis de la problématique de la procédure *SNOLL* dans le sein seront motivés puis présentés dans la partie B de ce chapitre.

A. Principe général : du gamma émis par la tumeur à l'image radioactive de la plaie

La mini gamma caméra TReCam couvre un champ de vue de 4,9 x 4,9 cm² soit le double de celui de POCl. Cette aire est le meilleur compromis entre surface à explorer et compacité/ ergonomie de l'instrument. Elle fournit une image bidimensionnelle en temps réel de la radioactivité présente dans le champ d'exploration de la caméra. TReCam est basée sur les principes de détection de la plupart des gamma caméras classiques et est formée de trois parties (Figure III-1) :

- La tête de détection : elle associe un collimateur et un scintillateur continu. Le collimateur permet de sélectionner en angle les γ incidents pour former l'image projetée des structures radioactives présentes dans le champ de vue. L'énergie des γ ainsi filtrés, est convertie, après interaction dans le scintillateur, en un nombre proportionnel de photons « optiques ». A l'énergie considérée, le mode d'interaction privilégiée du γ dans le scintillateur (a fortiori dans le collimateur) est l'effet photoélectrique ce qui veut dire que toute l'énergie du γ incident est récupérée (à l'énergie de liaison de l'électron du cortège près).
- Le photo-détecteur et son électronique : chaque pixel du PSPMT collecte une fraction des photons émis par le scintillateur et convertit ce nombre en charge. Une électronique assure le traitement et la numérisation de chacune de ces voies. Elle fournit ainsi, à chaque interaction γ dans le scintillateur, la liste des pixels touchés et la valeur numérisée de la charge générée dans chaque pixel.
- Le système d'acquisition : il gère le pilotage de l'électronique de lecture et transforme, après traitement, les données collectées en une cartographie planaire de la radioactivité affichée en temps réel, événements par événements.

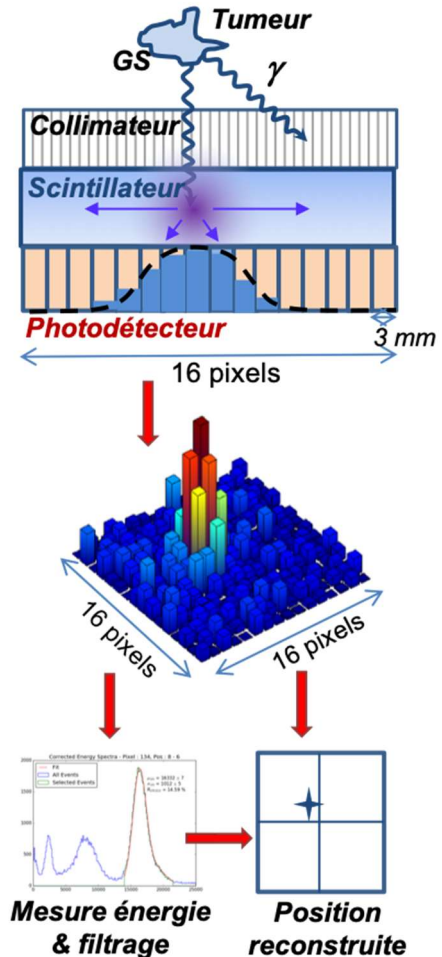
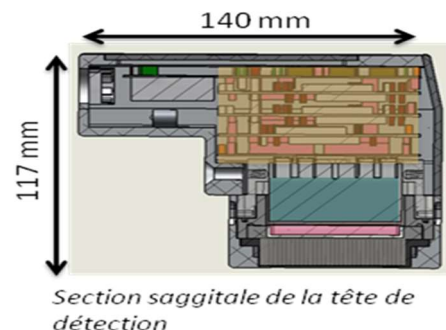


Figure III-1 Principe de l'imageur TReCam

Le principe de fonctionnement est, à peu de choses près, commun aux deux configurations de TReCam implémentées durant cette thèse. En revanche, le choix des composants ou leurs conditions de mise en œuvre diffèrent pour certains d'entre eux. Nous commencerons par présenter TReCam dans sa configuration d'évaluation clinique. Nous détaillerons les caractéristiques de chacun de ses composants, préciserons leur contribution aux performances globales de TReCam et motiverons les critères qui ont guidé leur choix. Dans ce premier cadre, nous discuterons le comportement « générique » de chaque composant puis nous récapitulerons les performances globales de la caméra. Dans un deuxième temps (partie II – Optimisation pour l'imagerie γ dans la procédure *SNOLL* mammaire), nous reviendrons sur les critères qui ont fait l'objet, en parallèle de l'évaluation clinique, d'un travail spécifique de développement et d'optimisation.



B. Les composants :

Le choix des composants de TReCam vise à optimiser les performances de la caméra. Pour autant, cette optimisation résulte de compromis. Le premier consiste à établir la meilleure homogénéité entre les performances des composants. Par exemple, l'ambition de résolution spatiale intrinsèque submillimétrique pour l'ensemble scintillateur/photo-détecteur n'est pas justifiée si la priorité est donnée à la sensibilité. Cette dernière impose d'emblée de choisir un collimateur haute efficacité qui limite dès lors cette même résolution spatiale à quelques millimètres. Le deuxième compromis repose sur le nécessaire équilibre entre performances et exploitabilité clinique : encombrement, poids, coût, stérilisation, marquage CE... L'ensemble de ces aspects vont être discutés.

1. La tête de détection :

La tête de détection assure l'étape centrée sur l'interaction sélective des γ émis dans le champ et la génération d'un signal permettant d'en mesurer la position et l'énergie. Pour cela, elle associe un collimateur à un scintillateur.

1.1. Le collimateur :

Le collimateur opère le filtrage des γ incidents pour ne transmettre que ceux dont les caractéristiques (direction, énergie...) correspondent à celles choisies pour former l'image. Premier élément de la chaîne de détection, c'est en général le maillon dont les performances sont limitantes par rapport à celles de l'ensemble des composants d'une gamma caméra. Sa géométrie, qui relève de plusieurs compromis intrinsèques et ergonomiques, doit donc être définie avec soin.

1.1.1 Nature et principe :

La fonction du collimateur est d'opérer une sélection angulaire des γ issus du champ de vue pour ne laisser interagir dans le scintillateur que ceux dont la direction coïncide avec la stratégie choisie pour former l'image radio-isotopique de la scène opératoire. En pratique, un collimateur est donc un objet constitué d'un matériau le plus opaque possible aux γ (très dense) et percé de trous répartis selon le type d'exploration et les performances recherchées. Il existe de nombreuses géométries possibles de collimateurs à partir de la variation combinée de leur nombre de trous, de leur diamètre, de l'épaisseur de la paroi séparant deux trous (septum) et de leur épaisseur. Un collimateur à trou unique (pinhole) permettra par exemple de former une image de type sténopé, donc à champ de vue et à agrandissement variables. A l'opposé, un collimateur avec un grand nombre de trous parallèles forme une image dont la taille ne dépend pas de la distance source-détecteur. Dans tous les cas, l'image obtenue est une projection de la radioactivité intégrée sur la profondeur du champ de vue (modulo l'atténuation des γ) et selon la direction des trous.

Il existe plusieurs variantes de géométries de collimateurs (Figure III-2). On les classe usuellement selon 4 grandes familles : trous parallèles (perpendiculaires ou inclinés par rapport à la face avant du collimateur), divergents, convergents, et pinholes (y compris trous multiples).

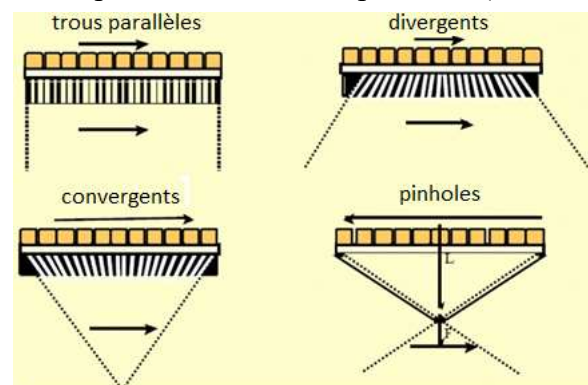


Figure III-2 différents types usuels de collimateurs

1.1.2 Le collimateur de TReCam :

Pour favoriser une exploration manuportée de « contact », c'est-à-dire au plus proche de la scène opératoire, d'objets de dimensions de l'ordre du centimètre, et à champ de vue fixe, nous avons choisi d'équiper TReCam d'un collimateur à trous parallèles (trous identiques en forme et en diamètre et perpendiculaires à sa face avant). C'est de cette configuration dont nous allons maintenant discuter en précisant les choix opérés pour sa géométrie.

a. Caractéristiques d'un collimateur à trous parallèles :

Une fois choisi le type de collimateur, il reste à définir, pour un matériau donné, son épaisseur (l) et les caractéristiques de sa maille élémentaire (Figure III-3) : la forme des trous (ronde, carrée ou hexagonale), leur dimension (d) et l'épaisseur septale (t) de la paroi entre deux trous (septum). Le choix de ces paramètres dépend de la valeur d'énergie des photons γ à détecter. Nous présenterons les résultats à $E\gamma = 140 \text{ keV}$ correspondant au radio-isotope ^{99m}Tc utilisé pour la procédure SNOLL.

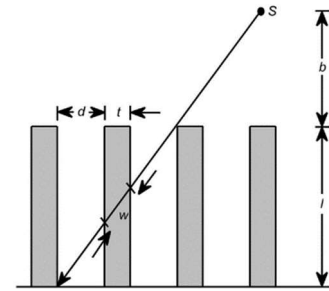


Figure III-3 Caractéristiques d'un collimateur à trous parallèles

Trois critères de performance du collimateur vont guider le choix combiné de ces paramètres géométriques, sur la base de compromis. Ces critères sont :

- L'efficacité géométrique du collimateur $\varepsilon_{géo}$: elle caractérise le ratio entre le nombre de γ qui parviennent à émerger du collimateur et celui des γ incidents. $\varepsilon_{géo}$ dépend des valeurs de paramètres géométriques mais peu de la distance source-détecteur. Son expression analytique est la suivante (69) :

$$g_{hex} = \frac{\sqrt{3}}{8\pi l_e^2} \frac{d^4}{(d+t)^2} \quad \text{avec } l_e = l - 2\mu^{-1} : \text{longueur effective d'un trou}$$

μ : coefficient d'atténuation linéaire

- La résolution spatiale R_c : elle caractérise, comme introduit au chapitre II, la capacité du détecteur à discerner deux sources voisines. R_c dépend à la fois des valeurs de paramètres géométriques et de la distance source-détecteur. Son expression analytique est la suivante (69):

$$R_c = \frac{d(l_e + b)}{l_e}$$

La Figure III-4 montre les résultats de simulations via GATE de variations de R_c et de $\varepsilon_{géo}$ avec différentes distances source-détecteur pour différentes configurations géométriques de collimateur. Il apparaît clairement qu'une configuration permettant d'optimiser R_c dégrade $\varepsilon_{géo}$ et vice-versa. Un premier compromis entre ces deux grandeurs est donc indispensable à établir, sur la base des spécificités cliniques. Nous y reviendrons après avoir introduit le troisième critère dont l'importance est grande lorsqu'il s'agit d'optimiser le temps de détection de structures faiblement radioactives situées à proximité de sources plus intenses (ie le cas d'un GS au voisinage de la tumeur et donc du site d'injection).

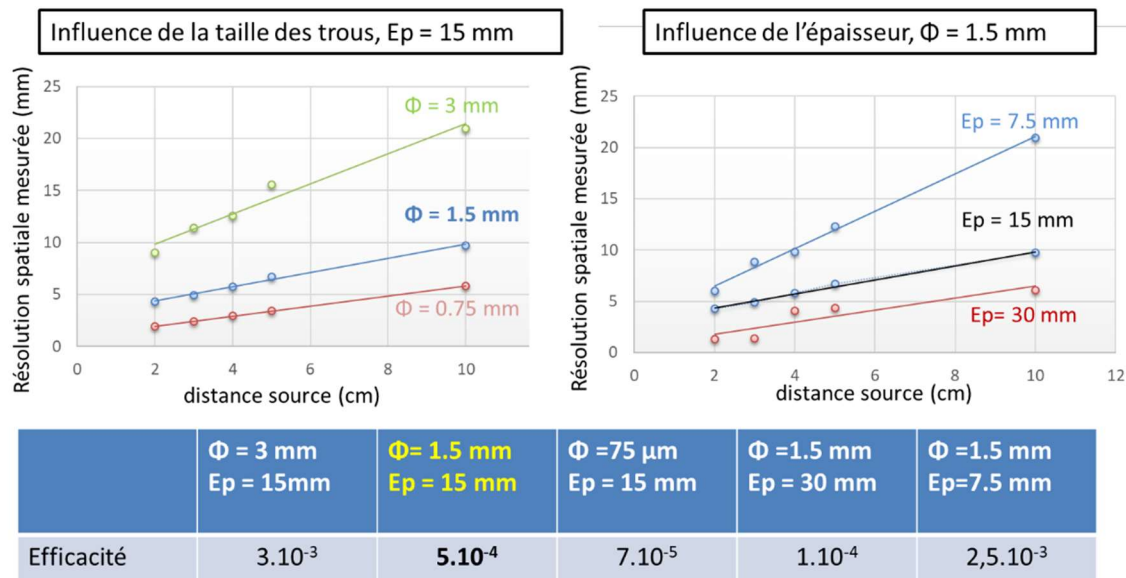


Figure III-4 Simulation de différents collimateurs avec une source de 10MBq de Tc99m

- La pénétration septale P_s : elle caractérise le taux de γ d'énergie E_γ susceptibles de traverser sans interagir dans le collimateur, un ou plusieurs septas. Cet échappement potentiel conduit à dégrader la qualité d'image puisqu'il génère une contribution au bruit de fond induite par la détection de ces événements délocalisés mais d'énergie E_γ nominale. Ce bruit est distribué spatialement de façon inhomogène puisque l'épaisseur de septum à traverser pour atteindre le trou voisin dépend de la forme du trou et n'est donc pas isotrope. Une optimisation du choix de P_s a été menée et est définie à partir du critère de Chicago. Elle est développée dans la partie II de ce chapitre.

b. Géométrie et performances du collimateur « TRECam clinique » :

Le collimateur du prototype de TRECam utilisé pour l'évaluation clinique de la procédure SNOLL résulte d'une stratégie favorisant à l'origine la polyvalence de l'imageur (usage per opératoire ou SPECT, versatilité des protocoles). Ces performances intermédiaires nous ont aussi conduit à rejeter des approches à base d'ensembles couplés collimateur-scintillateur pixelisés. Réalisé en plomb, son épaisseur est de 15 mm. Il est percé de 1068 trous hexagonaux de rayon 1,5 mm et séparés d'une épaisseur de septum = 0,23 mm. Les performances de ce collimateur pour une source située à $d = 3 \text{ cm}$ sont donc : $\varepsilon_{géo} = 5.10^{-4}$, $R_c = 4,6 \text{ mm}$ et critère de Chicago $P_s = 9,8$. A titre de comparaison immédiate, voici les performances du collimateur tungstène tel que défini (partie II) pour l'optimisation du SNOLL : $\varepsilon_{géo} = 9.10^{-4}$, $R_s = 5,8 \text{ mm}$ et $P_s = 12,04$.

1.2. Le scintillateur :

Le scintillateur est le deuxième élément de la tête de détection. Sa fonction est de favoriser l'interaction des γ issus du collimateur et de convertir leur énergie après cette interaction en une distribution spatiale de photons visibles pour transmission au photo-détecteur. Ce processus peut surprendre dans son principe car il s'agit finalement de convertir un photon en un spot d'autres photons d'énergie moindre. Comme nous l'avons vu, une stratégie de détection directe des γ dans le détecteur pixelisé existe aussi mais cette solution « scintillation » présente des avantages et connaît aujourd'hui un nouvel essor grâce au développement des SiPM.

1.2.1 Nature et principe :

Fondamentalement, le processus de scintillation d'un matériau peut être divisé en trois étapes (Figure III-5) : l'absorption de l'énergie déposée après excitation du milieu (en l'occurrence ici après interaction du γ), la conversion de cette énergie en photons de longueur d'onde dans le (ou proche du) « visible » et enfin l'émission de ceux-ci.

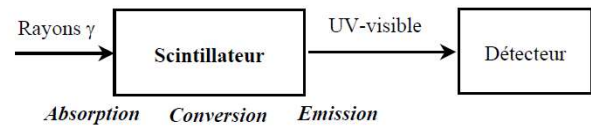


Figure III-5 3 étapes du processus de scintillation

Il existe un large spectre de composés susceptibles de répondre par scintillation à une stimulation. Ce spectre couvre tous les états de la matière (gaz, liquide, solide) ainsi que des formes organiques ou inorganiques (souvent en organisation cristalline). Les mécanismes de scintillation sont très variés et une littérature abondante en décrit les principes et propriétés. Nous limiterons ici notre propos aux scintillateurs inorganiques développés sous forme de monocristal pour l'imagerie γ en nous concentrant sur les critères qui ont motivé le choix (matériau, géométrie, revêtement, coût).

1.2.2 Le scintillateur de TReCam :

Partons là encore du cahier des charges clinique qui met en avant la compacité de la caméra et son efficacité de détection. La priorité est de choisir un scintillateur qui favorise un maximum d'interactions des γ ayant franchi le collimateur pour un minimum d'épaisseur traversée. Ceci nous amène à parler brièvement des processus de la nature des processus d'interaction à l'œuvre. Un γ peut interagir avec un des atomes du milieu de détection selon trois processus :

- L'effet photoélectrique : le γ interagit avec un électron du cortège de l'atome et ionise celui-ci. L'énergie récupérée est celle de l'électron éjecté qu'il cède au milieu jusqu'à son arrêt.
- L'effet Compton : Le γ interagit avec un électron du cortège de l'atome mais ne transfère pas la totalité de son énergie à ce dernier. L'électron est mis en mouvement et éjecté de l'atome qui est ionisé tandis qu'un photon est diffusé. Les énergies emportées par chacune de ces deux particules dépendent de leur angle d'émission. L'énergie cédée au milieu est celle collectée lors du ralentissement de l'électron mis en mouvement et celle indirectement cédée par le γ secondaire diffusé si celui-ci interagit dans le milieu.
- La création de paires : cette fois le γ interagit au voisinage du noyau de l'atome et donne lieu (sous la condition $E_\gamma > 2m_0c^2 = 1022 \text{ keV}$) à une création d'une paire électron-positron. L'énergie récupérée par le milieu est celle cédée lors du freinage de l'électron et dépend du devenir du positron.

A 140 keV, le processus de création de paires ne peut avoir lieu. D'autre part, l'interaction photoélectrique est à privilégier car la quasi-totalité de E_γ est absorbée au point d'interaction (à cette énergie et dans l'eau, le parcours de l'électron est de l'ordre de la centaine de microns) ce qui permet a priori de conserver à la fois l'information en position et en énergie. Pour ces deux raisons, une forte « interaction » linéique et l'effet photoélectrique sont privilégiés, le scintillateur organique qui présente en général un Z élevé est un excellent candidat comme scintillateur de gamma caméras.

a. Caractéristiques d'un scintillateur inorganique

Le choix du scintillateur inorganique résulte aussi d'un compromis entre plusieurs aspects de la problématique de détection. D'une part, sa capacité à favoriser une forte atténuation. On choisira donc un Z et une densité les plus élevés possibles. D'autre part, le scintillateur doit offrir le meilleur rendement de production de photons pour l'énergie nominale E_γ afin de favoriser la mesure la plus précise possible. Une fois les photons de scintillation produits, il est essentiel d'en transmettre un maximum au photo-détecteur (importance du revêtement autour du scintillateur, faible auto-absorption,

bon couplage avec le photo-détecteur). Il reste alors à optimiser la conversion des photons en une charge mesurable. Ceci impose la meilleure adaptation possible du scintillateur aux spécifications du photo-détecteur. Cette adéquation impose un accord entre le spectre des photons émis et la courbe d'absorption de la photocathode et également une concordance entre la constante d'émission du scintillateur et la constante d'intégration de l'électronique de lecture du détecteur. On pourra ajouter à ces critères de performances un bruit de fond de radioactivité naturelle le plus faible possible autour de l'énergie E_γ . Enfin, le conditionnement et le coût sont aussi des facteurs de décision importants. Un matériau hygroscopique impose en effet un encombrement externe important pour garantir l'étanchéité à l'air.

b. Configuration et performances du scintillateur « TReCam » :

Lors du lancement du projet TReCam, nous avons bénéficié de la mise sur le marché du scintillateur $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ conditionné sous différentes formes. Ce scintillateur breveté par Saint Gobain Crystals réunit de solides atouts : rendement lumineux très élevé (63000 photons/ MeV), linéarité satisfaisante de ce rendement (plage d'énergie de 40 keV à 6 MeV), pic de longueur d'onde d'émission de 380 nm proche du maximum de sensibilité de notre photo-détecteur, temps de décroissance rapide (16 ns), Z et densité ($5,08 \text{ g/cm}^3$) élevés.

Tableau III-1 Différents types de scintillateurs inorganiques

Quelques défauts tempèrent ce tableau de scintillateur idéal : il est très hygroscopique, son coût reste très élevé (de l'ordre de 5 k€ pour la lame de TReCam) et il présente une radioactivité naturelle non négligeable due à la présence (0,09%) de l'isotope ^{138}La au sein de ce scintillateur. Le tableau III-1 compare les principales caractéristiques du $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ et d'autres scintillateurs inorganiques dont NaI (Tl) qui a longtemps été le scintillateur standard des gamma caméras.

	Density (g/cm ³)	Z eff.	Light yield (ph/MeV)	Decay time (ns)	Refr. index	$\Delta E/E$ (PMT)	$\lambda_{\text{Emiss max}}$ (nm) *
NaI(Tl)	3.67	51.0	41,000	230	1.85	9 % @140keV	410
CsI(Tl)	4.51	52.0	66,000	630	1.80	14 % @140keV	565
YAP	5.50	36.0	21,000	27	1.95	20 % @140keV	350
LaCl ₃ (Ce)	3.86	49.5	46,000	27 (65%)	1.90	8 % @140keV 4 % @511keV	350
LaBr ₃ (Ce)	5.07	47.4	63,000	16 (97%)	1.90	7 % @140 keV 4 % @511 keV	380
LuI ₃ (Ce)	5.60	60	90,000	30	-	11 % @662keV	472 535
BGO	7.1	83	9,000	300	2.15	10 % @511 keV	480
LSO	7.4	66	30,000	40	1.82	10 % @511 keV	420
LYSO	7.1	65	25,000	42	1.82	11 % @511 keV	420

TReCam est équipé d'un scintillateur LaBr_3 de 6 mm d'épaisseur qui garantit une atténuation de 82 % du flux de γ incidents (incidence normale) à 140 keV. Sa surface utile est de $52 \times 52 \text{ mm}^2$. Son rendement de scintillation permet d'atteindre à cette énergie des résolutions d'environ 8 % avec un PSPMT optimisé. La radioactivité naturelle a été estimée à $1,52 \text{ cp.cm}^{-3}.\text{s}^{-1}$ sur la plage [0 - 1,5 MeV] (70). Le choix du revêtement est un enjeu important qui impacte fortement la réponse du détecteur. L'enjeu est de produire un étalement de la lumière générée dans le scintillateur suffisamment important pour toucher le nombre de pixels nécessaires à un bon traitement de l'événement sans perdre de lumière. Il ressort de l'étude effectuée lors de la conception de TReCam que la configuration « diffusant en face supérieure et absorbant sur les côtés » donnait le meilleur compromis entre réponses spatiale et en énergie (67). Nous reviendrons en détail sur cette question d'étalement de la lumière dans la partie optimisation.

2. Le photo-détecteur et son électronique de mise en œuvre

L'étape de conversion des photons de scintillation en un signal numérisé caractérisant l'énergie et la position de l'événement γ est assurée par un photo-détecteur pixélisé lu par une électronique multi-voies.

2.1. Le photo-détecteur

Couplé au scintillateur par une gaine optique, le photo-détecteur a pour fonction de collecter un maximum de photons générés par l'interaction d'un γ puis de convertir ce flux en un signal de charge qui lui est proportionnel. La contrainte supplémentaire est que ce signal doit également renseigner sur la position de l'événement en préservant la forme du halo de la lumière transmise par le scintillateur. L'apparition des photo-détecteurs pixelisés donnant accès à l'échantillonnage spatial de la distribution de lumière collectée pour chaque interaction γ a permis d'améliorer significativement les performances des gamma caméras portables, notamment en termes d'homogénéité spatiale. TReCam a été l'un des premiers prototypes à intégrer cette nouvelle génération de photo-détecteur.

2.1.1 Nature et principe :

Il existe aujourd'hui plusieurs approches instrumentales de photo-détection à base de voies indépendantes qui permettent de convertir les photons de scintillation en une charge exploitable. Le principe de cette conversion varie selon les approches. Jusqu'à l'apparition des SiPM, on privilégiait l'utilisation d'une photocathode dans laquelle l'interaction des photons de scintillation est favorisée. Constituée d'un matériau photoconducteur, la photocathode, commune à l'ensemble des voies, doit être à la fois épaisse pour garantir l'absorption du photon (par effet photoélectrique) et fine pour permettre à l'électron ainsi produit de s'en extraire. Ce compromis typique d'un processus de conversion probabiliste est caractérisé par le rendement quantique, c'est-à-dire le rapport entre le nombre de photoélectrons pe^- récupérés sur le nombre de photons incidents. La valeur de ce rendement dépend de la longueur d'onde des photons incidents et du type de photocathode choisis. Ceci veut dire que ces détecteurs sont a priori sensibles au photon incident sous réserve que ce signal sorte du bruit de lecture. C'est précisément le rôle de l'étage de multiplication qui amplifie le flux de pe^- en un signal détectable (Figure III-6). Cette amplification, réalisée par chaque voie, est caractérisée par le gain. Il reste alors à collecter efficacement la charge ainsi amplifiée pour en optimiser la lecture et le traitement électronique (dont l'adaptation d'impédance). Il reste au photo-détecteur à assurer un fonctionnement stable et cloisonné de l'ensemble de ses voies indépendantes ainsi regroupées.

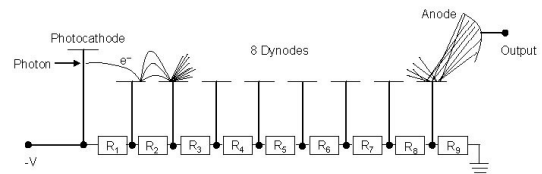


Figure III-6 Principe d'amplification à partir de la photocathode

2.1.2 Le photo-détecteur de TReCam : le photomultiplicateur multi-anodes à localisation (PSPMT)

A partir de ce principe, la première contrainte est de favoriser l'usage de photo-détecteurs à sensibilité élevée et aux caractéristiques (rendement quantique, gain, amplification) de voie à voie les plus uniformes possibles. D'autre part, compte tenu de l'objectif d'exploitation en routine clinique, on y ajoute là encore des critères de compacité (épaisseur), de simplicité de mise en œuvre, de stabilité en environnement électromagnétique défavorable et de coût. L'ensemble des critères aussi étendu au choix de l'électronique de lecture à mettre en œuvre pour exploiter le photo-détecteur. Lors du lancement du projet TReCam en 2008, le choix de l'époque s'est porté sur la technologie des photomultiplicateurs multi-voies compacts proposée par Hamamatsu sous l'appellation flat-panel Position Sensitive Photomultiplier (PSPMT). Rappelons que depuis, l'apparition des SiPM a marqué une rupture, tant du point de vue des principes de détection que des performances intrinsèques. Nous y reviendrons plus loin.

a. Caractéristiques d'un PSPMT

Le développement des PSPMT a été soutenu par une demande croissante de projets scientifiques nécessitant l'usage de photo-détecteurs compacts fournissant une information en position. Du point de vue technologique, il a été rendu possible par la miniaturisation croissante des PMT, la maîtrise de nouveaux process de fabrication et aux progrès de la micro-électronique développée pour la lecture des détecteurs de la physique des hautes énergies. Un PSPMT est un ensemble de petits PMT fonctionnant de manière semi-indépendante et assemblés sous forme de matrices. La photocathode est commune mais ceci ne suffit pas à assurer un rendement quantique uniforme sur l'ensemble de la surface sensible. C'est le premier facteur de non uniformité spatiale de la réponse du PSPMT. Le second est induit par une variation entre les gains de multiplication de chaque voie. L'ensemble conduit une réponse globale inhomogène comme en atteste la Figure III-7 qui montre un exemple des variations de l'amplitude des signaux collectés à l'anode d'un PSPMT (Hamamatsu - 16x16 voies) sous éclairage uniforme. On constate une uniformité locale satisfaisante mais de grosses variations (facteur 3) de région à région. Cette non-uniformité, non entièrement compensable par l'électronique de lecture, demeure la principale limite d'un PSPMT. En revanche, on compte parmi ses avantages : rapidité de transit, bruit de fond modéré et filtrable, excellente dynamique, stabilité, robustesse, durée de vie, relative insensibilité à la température aux champs magnétiques (pour les géométries compactes).

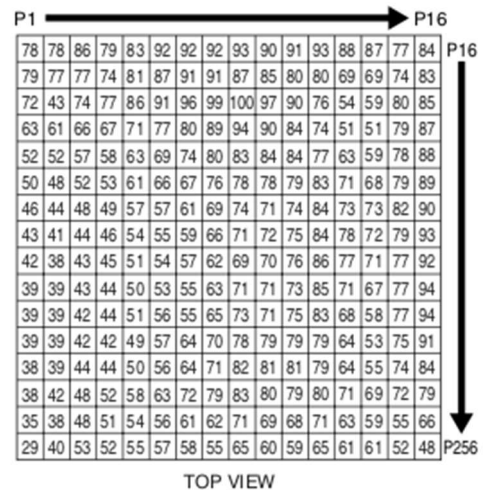


Figure III-7 variations de l'amplitude des signaux collectés à l'anode d'un PSPMT (Hamamatsu - 16x16 voies) sous éclairage uniforme

b. Configuration et performances du photo-détecteur « TReCam » :

Le prototype TReCam a été équipé d'un PSPMT Hamamatsu qui offre une surface sensible de 49 x 49 cm². Une électronique de lecture 256 voies étant disponible, nous avons choisi le modèle H9500 (configuration 16x16 pixels de 3x3 mm²) pour accéder d'emblée aux meilleures performances instrumentales de TReCam (nous avons aussi examiné la possibilité de se limiter à la version de 8x8 pixels de même surface). Le rendement quantique de la photocathode est au maximum de 24% à 420 nm (longueur d'onde proche du maximum spectral d'émission du LaBr₃). Le facteur de multiplication (gain du PSPMT) utilisé pour chaque voie tourne autour de 106 électrons (pour une HT = 800 V adaptée aux événements LaBr₃) secondaires pour un pe^- primaire atteignant la première dynode. Ce paramètre est le facteur limitant de la statistique nécessaire à la mesure de l'énergie et conditionne directement la résolution en énergie. Enfin, la principale contribution de bruit de fond correspond à l'émission spontanée de pe^- par la photocathode en raison de leur agitation thermique. Ce bruit de fond, par définition du niveau d'un pe^- , n'impacte en réalité que la lecture des pixels recevant peu de lumière de scintillation, c'est-à-dire ceux qui sont éloignés de la position d'interaction. Il est donné par Hamamatsu pour un peu moins de 20 pe^- par seconde et par pixel.

En sortie du PSPMT, le signal est donc formé et prêt à être traité par le dispositif électronique de lecture. A titre de récapitulatif, voici quelques données quantitatives pour le caractériser. Le nombre de photons générés dans le scintillateur LaBr₃ lors de l'interaction d'un γ de 140 keV est d'environ 8800. Compte tenu du profil d'étalement de la lumière et des pertes, ceci correspond à une charge maximale d'environ 400 pe^- générée dans la voie du pixel situé à l'aplomb du point d'interaction du γ . Le signal est délivré avec une constante de temps $\tau \approx 20$ ns et sous une impédance de 50 ohms à une fréquence pouvant atteindre le millier d'événements par seconde. Ces caractéristiques fixent la dynamique et la nature du signal à traiter par le dispositif électronique de lecture.

2.2. L'électronique de lecture

L'apparition des premiers PMT multi-anodes remonte aux années 80. Durant une vingtaine d'années, ces lecteurs étaient la plupart du temps couplés à un système de lecture par division de charges qui modulo quatre signaux de sortie, fournissait la position du barycentre du nuage des produits. Un cinquième signal prélevé directement sur une anode commune fournissait une mesure globale de l'énergie de l'événement. Cette méthode avait l'avantage de la simplicité et de la rapidité mais induisait de sérieuses limites, notamment en termes de distorsion spatiale. C'est grâce aux progrès de la microélectronique que le développement des photo-détecteurs multi-pixels a trouvé sa pleine mesure. De nombreuses études de cartes électroniques multi-voies et miniaturisées à base de circuits intégrés spécialisés (ASIC) ont été menées. Ces développements, souvent portés pour les grands projets de la physique des hautes énergies, sont lourds et onéreux. Il n'était donc pas envisageable, à l'échelle du projet TReCam, de développer une électronique spécifique. Sur la base du cahier des charges posé ci-dessus, ce projet est donc parti de la mise en œuvre de l'ASIC HARDROC2 (Hadronic RPC ReadOut Chip - 2^{ème} version) développé par le pôle OMEGA pour, comme son intitulé l'indique, la lecture des détecteurs « resistive plate chambers ». Ce circuit de 64 voies était en effet compatible (polarité, constante d'intégration et shaping...) avec la lecture et le traitement d'un signal généré en sortie des voies d'un PSPMT. Cet intérêt était doublé de sa validation, des contraintes de compacité, de coût et de simplicité de mise en œuvre. En revanche, conçu prioritairement pour des mesures de prise de temps et de taux de comptage, ce circuit n'était pas vraiment optimisé pour la spectrométrie (une sortie linéaire a néanmoins été prévue dès l'origine), a fortiori opérée sur une large dynamique d'amplitudes. Ce parti-pris implique des limites intrinsèques de traitement et de performances lorsqu'intégré à TReCam que nous préciserons plus loin.

L'étude et la mise en œuvre de l'électronique de lecture de TReCam autour du chip HARDROC2 du pôle OMEGA a été menée au sein du laboratoire sous la responsabilité de L. Pinot.

2.2.1 Nature et principe de l'électronique de TReCam :

Une présentation détaillée (principe, réglage) de l'électronique de lecture de TReCam est donnée dans la thèse d'E. Netter (67). Ce dispositif ayant été repris tel quel pour la mise en œuvre du prototype de caméra utilisé pour mener les travaux de cette thèse, nous nous limiterons simplement ici à en donner une description sommaire. L'électronique de lecture de TReCam associe trois cartes organisées autour de deux blocs fonctionnels.

- Le bloc « analogique » : il est formé de deux cartes. Une carte d'interface qui permet de récupérer et distribuer les 256 signaux en sortie de PSPMT vers une seconde carte (en pratique les 256 voies sont réparties sur quatre cartes identiques de 64 voies qui travaillent en parallèle), dite d'acquisition et sur laquelle est implantée le chip HARDROC2. Le rôle de cette carte est de mettre en forme les signaux issus de chaque voie du PSPMT, de comparer le signal de chaque voie à un seuil de référence (fixé à niveau équivalent à $5 pe^-$) pour le cas échéant, fournir le signal nécessaire au déclenchement du cycle de traitement de l'événement.
- Le bloc « numérique » : il est formé de deux sous-blocs. Un premier étage de numérisation par DAC des signaux délivrés par les 256 voies (en pratique, là encore, la fonction est répartie selon quatre DAC, chacun connecté à une carte HARDROC2 et fonctionnant en parallèle des autres). Un second étage de pilotage par un circuit logique programmable (FPGA : *Field-Programmable Gate Array*) qui génère et gère l'ensemble des chronogrammes nécessaires au traitement d'un événement, à l'intégration des signaux sur le bloc analogique et au transfert des données sélectionnées par liaison USB à l'ordinateur de traitement et visualisation. Le FPGA permet aussi l'application de pré-traitements rapides, qu'il s'agisse de corrections de non-uniformité de voie à voie ou de filtrage numérique des données transmises. En configuration standard, ces données transmises lors de chaque cycle « événement » déclenché par le comparateur de l'ASIC sont : le temps

d'arrivée, le numéro de l'événement, les numéros des pixels PSPMT touchés et la valeur numérisée de la charge délivrée par chacun d'entre eux après intégration.

Enfin, à ces trois cartes s'ajoute une carte « alimentation » qui fournit à l'ensemble des composants de la caméra les tensions nécessaires (dont la HT du PSPMT) à partir des 15 V et 7,5 V primaires.

2.2.2 Performances et limites de l'électronique de TReCam :

Globalement, au-delà de la validation des critères de compacité et de coût, le choix pour TReCam d'une électronique de lecture et d'acquisition bâtie autour de l'ASIC HARDROC2 et son optimisation ont permis d'atteindre l'essentiel des performances requises. Ce succès a notamment été rendu possible par la caractérisation de la réponse intrinsèque de l'électronique, menée de façon exhaustive par E. Netter durant sa thèse(67). Elle y a notamment étudié l'influence des paramètres de fonctionnement tels que la haute tension du PSPMT, le seuil de déclenchement et paramètres de mise en forme de signal du chip. Ce travail a permis d'ajuster la plage de fonctionnement optimal de la caméra et d'en cerner certaines limites dont une dynamique de linéarité par voie limitée. Le temps nécessaire au traitement d'un cycle « événement » typique à 140 keV (soit environ 220 pixels concernés) correspond à 1,3ms ce qui induit un temps mort important. A cela s'ajoute la difficulté à compenser parfaitement, à partir d'un éclairage uniforme, les inhomogénéités de voie à voie et entre les quatre cartes. Ces facteurs limitent le plein usage de TReCam dans certains contextes d'imagerie visant la détection rapide d'objets faiblement actifs. Nous reviendrons plus en détail sur ces limites dans la partie optimisation de ce chapitre (II.B.1.3).

3. Le logiciel d'acquisition :

Le rôle du logiciel d'acquisition est bien entendu primordial puisqu'il s'agit de réaliser l'interface entre l'utilisateur et la caméra. Les excellentes performances intrinsèques d'une gamma caméra portative peuvent parfaitement être dégradées par les limites éventuelles d'un logiciel de visualisation. Ce constat est d'autant plus vrai lorsqu'il s'inscrit dans une problématique de bloc opératoire où le temps est compté et où il faut décider en temps réel. Un effort particulier a donc été consacré au développement de ce logiciel. Développé par F.Bouvet- Lefebvre sous C++ sous environnement QT, le logiciel TReQCam a fortement évolué sous la nécessité croisée d'améliorer les performances de la caméra et de ses conditions d'exploitation. Nous en donnons ci-dessous les grandes lignes.

3.1. Nature et principe du logiciel TReQCam :

Ce logiciel comprend trois parties distinctes. La première partie s'occupe de fournir au FPGA les réglages initiaux de l'ensemble des paramètres indexant le fonctionnement de la caméra (valeurs de seuils, HT etc...) et l'optimisation de son fonctionnement (ajustement des DAC (convertisseur digital vers analogique) pour la normalisation des voies...). La seconde partie s'occupe du traitement, de l'affichage et de l'enregistrement des événements en temps réel. Elle gère donc directement les protocoles de discussion temps réel avec le FPGA et permet ainsi pour chaque événement, de récupérer dans la mémoire du FPGA, les données caractéristiques de l'événement. La troisième permet de travailler sur les séquences d'acquisitions a posteriori, en particulier pour quantifier les performances instrumentales de l'imageur ou analyser les morphotypes d'événements en fonction de leur nature. Cette fonctionnalité est utilisée pour l'ajustement des algorithmes de traitement qui permettent d'optimiser les performances du détecteur (rejection du bruit de fond, correction de distorsion etc...) en fonction des sources à imager.

3.2. Formation de l'image :

Le moment est venu de décrire le principe de formation d'une image TReCam. Elle est opérée à partir de la mesure successive des valeurs de pixel, événement par événement. Nous appellerons ici trame, la matrice des 256 valeurs de pixel qui caractérise un événement. Le traitement d'une trame

visé deux objectifs indépendants : la mesure de la position d'interaction du photon γ dans le scintillateur et celle de l'énergie qu'il y a déposée via le déplacement de l'électron mis en mouvement.

3.2.1 Mesure de l'énergie cédée au scintillateur après interaction du photon γ :

Nous avons vu dans le chapitre II qu'un photon γ émis hors du champ de vue pouvait interagir dans le scintillateur après diffusion Compton dans les tissus. Nous avons aussi vu que l'énergie du γ diffusé dépendait de l'angle de diffusion et qu'en tout état de cause, elle était forcément inférieure à l'énergie du γ primaire. Une mesure de l'énergie de la trame couplée à un filtrage centré sur la valeur de l'énergie $E\gamma$ du photon primaire permet donc de rejeter d'entrée l'événement et d'améliorer ainsi le rapport signal sur bruit de l'image finale. Cette mesure est réalisée par sommation de la valeur des pixels de la trame. La méthode est simple et donne d'excellents résultats pour des événements situés au centre du champ de vue. En revanche, la fiabilité de la mesure se dégrade d'autant plus que le point d'interaction est éloigné de ce centre. En d'autres termes, le PSPMT verra un événement situé aux bords du scintillateur moins lumineux qu'un autre de même énergie mais frappant le centre. La faute en incombe au choix de bords absorbants pour les faces latérales du scintillateur qui ampute l'étalement de la lumière des événements « périphériques ». Compte tenu de l'impact de la réjection de bruit, cette non-uniformité spatiale n'est pas acceptable. Des algorithmes de correction ont été mis en place et sont décrits dans la partie optimisation. En pratique, la mesure de l'énergie puis sa comparaison à la fenêtre d'énergie pour traitement ou réjection de l'événement γ est la première tâche (hors normalisation pour compenser la non uniformité de sensibilité des pixels) réalisée lors chaque cycle « événement ».

3.2.2 Mesure de la position d'interaction du photon γ :

Plusieurs méthodes ont été implémentées dans le logiciel pour estimer la position d'interaction du γ dans le scintillateur à partir des valeurs de la trame de l'événement. La première, et la plus simple, est le calcul du barycentre pondéré. Les coefficients sont soit les valeurs simples des pixels (mode P1) soit leurs valeurs quadratiques (mode P2). Pour les raisons citées ci-dessus, ces méthodes permettent un calcul rapide de la position mais conduisent à des effets de distorsion spatiale liée aux effets d'absorption sur les bords. Elles ne sont donc pas entièrement satisfaisantes.

Dans sa thèse, E. Netter a proposé l'implémentation d'un nouvel algorithme fondé sur la reconstruction estimée de la distribution de la lumière dans le scintillateur (67). L'idée était d'établir un ajustement de ce profil lumineux à partir du modèle d'une distribution de Cauchy à deux dimensions centrées sur le point d'émission supposé de coordonnées (x_0, y_0) . La distribution de Cauchy présente un profil proche de celle de Scrimger-Baker mais est plus simple d'utilisation et nécessite moins de temps de calcul. Cette différence de temps de calcul s'atténue au rythme des progrès réalisés sur la puissance de calcul des ordinateurs portables tel que ceux utilisés actuellement pour piloter le fonctionnement de TReCam et visualiser les images. Il est devenu possible d'implémenter directement la distribution de Scrimger-Baker pour la reconstruction des images. Son expression analytique est donnée ci-dessous avec N_0 correspondant au nombre total de photons émis suite à l'interaction du photon γ dans le scintillateur (équivalent à un coefficient de proportionnalité près à l'énergie résultant de l'interaction) en position (x_0, y_0, z_0) .

$$\frac{dN}{ds} = \frac{N_0}{2\pi z_0^2 (1 + (\frac{r}{z_0})^2)^{3/2}} \quad \text{avec } r = \sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2}$$

La méthode d'estimation des paramètres (x_0, y_0, z_0, N_0) est itérative. Elle part des valeurs des pixels qui forment la matrice-trame et qui caractérisent, aux fluctuations statistiques près, le profil lumineux de l'événement tel que projeté sur le PSPMT. L'optimisation de ces quatre paramètres est menée par estimation des moindres carrés grâce à l'algorithme itératif de Levenberg – Marquardt (71,72). La méthode fournit des valeurs précises de (x_0, y_0) , en particulier pour les interactions de γ de 140 keV.

L'efficacité de cet algorithme est discutée dans la partie « performances de l'imageur » mais on peut d'ores et déjà dire qu'il remplit sa fonction en minimisant l'effet de distorsion sans dégrader la résolution spatiale. En revanche, l'estimation des deux autres paramètres z_0 et E_0 est loin d'être satisfaisante et n'est pas exploitable, vraisemblablement en raison du couplage étroit entre ces deux variables. Enfin, d'autres algorithmes à base de réseaux de neurones ont aussi été testés. Nous en reparlerons dans la partie optimisation.

Pour résumer, la formation de l'image est donc réalisée en temps réel, événement après événement. Chaque événement est dans un premier temps rejeté ou validé selon l'accord de sa valeur d'énergie mesurée avec la fenêtre de sélection. S'il est validé, la position estimée (x_0, y_0) du point permet d'incrémenter le contenu du pixel d'affichage (la granularité choisie est de 125 microns par pixel mais un binnage 2 x 2 voire 4 x 4 est souvent utile pour accélérer la localisation de la structure d'intérêt). Le cumul des représentations de ces événements permet la réalisation progressive de l'image de la radioactivité.

C. Performances du prototype d'évaluation clinique

Comme précisé à plusieurs reprises dans ce mémoire, l'évaluation clinique de TReCam pour la procédure *SNOLL* a été initiée à l'aide du prototype tel que développé à l'issue de la thèse d'E. Netter. Pour ne pas biaiser les résultats de ce protocole, nous avons décidé de figer cette configuration durant la campagne d'évaluation et de n'implémenter qu'à la marge les optimisations issues de nos études instrumentales menées en parallèle de la phase clinique. Avant de présenter ces optimisations (partie II de ce chapitre), il nous reste à rappeler la configuration et les principales performances du prototype de TReCam clinique.

L'ensemble des composants sont assemblés dans un boîtier parallélépipédique en aluminium. (Figure III-8) Les faces latérales internes de sa partie basse sont doublées d'un blindage en plomb de 4 mm d'épaisseur pour protéger le scintillateur des particules γ diffusées. L'étanchéité à la lumière du boîtier est assurée par un joint silicone noir. Les dimensions de sa tête de détection sont les suivantes 140 x 117 x 83 mm et son poids en ordre de marche est de 2200 g. Deux boutons sont disposés sur cette tête de détection : un reset pour rafraîchir l'écran et un bouton permettant d'adapter l'acquisition de l'image au site d'étude (Tumeur ou GS). Ces deux boutons permettent à l'opérateur d'avoir accès aux principales fonctions de TReCam sans utiliser l'ordinateur. Les éléments entrant dans la fabrication de TReCam ont été choisis pour développer un prototype pré-industriel robuste, fiable et répondant aux exigences essentielles de santé et de sécurité applicables aux dispositifs médicaux du livre 5 bis du code de la Santé Publique. En particulier, ceci se traduit par l'évaluation du dispositif complet TReCam par le LNE/G-MED. La gamma caméra TReCam est marquée 93/42/CEE et répond aux normes : 60601-1-2 (CEM) (compatibilité électromagnétique et normes de sécurité électrique.). Les performances sont les suivantes :

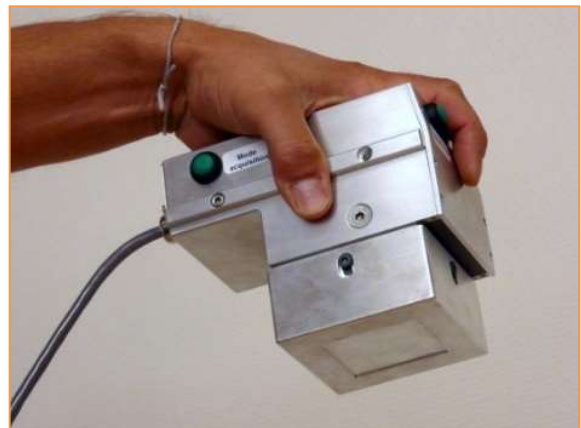


Figure III-8 aspect externe du prototype TReCam

- Collimateur « multi-usage » : plomb, épaisseur 15 mm, trous hexagonaux de 1,5 mm de « diamètre », septa de 0,23 mm d'épaisseur,
- Scintillateur : lame LaBr_3 (Brillance 380, 6 mm d'épaisseur, 52 x 52),
- PSPMT Hamamatsu H9500 (16 x 16 voies), réglage HT = 810 V
- Électronique : seuil de déclenchement rapide réglé à 5 pe^- , lecture full « trame »
- Acquisition : fenêtre en énergie 140 Kev \pm 12 keV, reconstruction mode Levenberg – Maquardt,

4. Réponse spatiale (à 140 keV) :

La réponse spatiale est caractérisée par les deux critères de performances :

- Résolution spatiale : - intrinsèque : 0,95 mm FWHM, - avec collimateur : 4,6 mm à 3 cm
- Linéarité : > 95% sur toute la surface.

5. Réponse en énergie (à 140 keV) :

La réponse en énergie est caractérisée par les deux critères de performances :

- Résolution en énergie : 11,3 % (au centre de l'image)
- Uniformité de la mesure E_γ : > 70 % sur toute la surface.

6. Sensibilité (à 140 keV) :

- Sensibilité (dans l'air) : 300 cps/ MBq (non linéaire pour cause de temps mort)

II. Optimisation de TReCam pour la procédure *SNOLL* :

Avant de présenter l'étude visant à optimiser l'utilisation de TReCam pour la procédure *SNOLL*, il est nécessaire de traduire les caractéristiques de la scène opératoire et de cette procédure de radioguidage en cahier des charges instrumental. Rappelons que l'objectif de TReCam sera ici de permettre la localisation du site d'injection de la radioactivité au niveau mammaire et aussi de dénombrer/ localiser sur un seul cliché l'ensemble des ganglions sentinelles (GS) radioactifs de l'aisselle en un temps compatible avec son utilisation au bloc opératoire pendant la chirurgie.

A. Caractéristiques instrumentales requises pour la procédure *SNOLL* :

En termes de radio-imagerie, la scène opératoire comporte selon deux sources de signaux radioactives à localiser : l'une provenant de la tumeur et l'une provenant d'un ou plusieurs GS. Ces structures anatomiques radiomarquées sont plus ou moins proches l'une de l'autre et situées à des profondeurs variables dans les tissus. Enfin, du point de vue de la caméra, la radioactivité intrinsèque de ces structures se superpose à des contributions de bruit de fond, en particulier instrumental. Nous allons préciser l'ensemble de ces éléments.

1. Les structures anatomiques cibles :

Comme décrit lors de la présentation de la procédure *SNOLL*, l'objectif du radioguidage est la localisation de deux types de structures anatomiques :

- La tumeur : la procédure *SNOLL* vise la localisation de lésions non palpables et donc de taille le plus souvent infra-centimétrique. Leur taille moyenne tourne autour de 9 mm. Ce diamètre correspond aussi à la distance séparant les deux sites d'injection puisqu'ils sont réalisés sur le pourtour de la tumeur et diamétralement opposés. Le protocole prévoit une activité injectée totale de 60 MBq de ^{99m}Tc ($T_{1/2} = 6,00$ heures) soit 30 MBq par site. Cette injection est pratiquée 2 heures avant la LS (activité restante : 48 MBq) et 19 heures avant l'intervention (activité restante : 6,7 MBq). La profondeur à laquelle se situe la lésion dans les tissus dépend de plusieurs paramètres dont la corpulence de la patiente. Toutefois, compte tenu de la pression exercée sur le sein par la caméra lors de l'exploration radioguidée, la distance tumeur-caméra ne dépasse que rarement 4 cm.
- Le ganglion sentinelle (GS) : les GS dans le cancer du sein sont principalement localisés au niveau du creux axillaire. (Les GS dans l'aire ganglionnaire mammaire interne ne font pas l'objet d'exérèse en général. Seul les éventuels GS intra-mammaires pourraient être enlevés si connus lors de

la chirurgie). Leur nombre et leur position sont variables d'un individu à l'autre. Leur taille est le plus souvent comprise entre 0,5 et 1,5 cm. Le taux de radioactivité qu'un GS concentre au moment du radioguidage est aussi variable selon la fraction de la radioactivité injectée qui lui parvient via le drainage lymphatique et son aptitude à retenir la suspension colloïdale marquée. Au moment de la détection per-opératoire (H + 19) la radioactivité typique d'un GS tourne autour de 50 kBq mais la présence de GS de 10 kBq n'est pas rare. Cette valeur nous servira de référence par la suite mais notre objectif reste bien entendu de descendre ce seuil de détection le plus bas possible dans des temps d'exposition raisonnables. Nous y reviendrons dans le chapitre IV. Enfin, la profondeur des GS dans les tissus est variable. Toutefois, l'aisselle pouvant être considérée comme un volume dont la profondeur excède rarement 5 cm, on pourra prendre la distance GS-caméra comprise entre 1 cm et 5 cm.

2. Conditions de localisation des GS :

A ces caractéristiques intrinsèques des structures anatomiques cibles, s'ajoutent celles liées à leur interaction mutuelle. En effet, il existe des configurations anatomiques où la localisation de la tumeur (par exemple lorsqu'elle est située dans le quadrant supérieur externe...) induit une proximité immédiate d'un ou plusieurs GS. Dans ce cas, même s'il est possible de disposer la caméra de telle sorte que la tumeur soit mise hors champ de vue, une localisation propre et rapide du GS devient plus difficile. La raison en est que la tumeur concentre par principe du *SNOLL*, une radioactivité bien plus importante que le GS (typiquement un facteur 500). Le taux de γ diffusés dans les tissus et détectés par la caméra peut, dans certains cas très défavorables, être comparable à celui des γ provenant réellement du GS. Cette complication liée au contexte anatomique de certaines patientes induit donc un bruit de fond « tumeur » qui se cumule aussi à deux autres sources de bruit de fond : celui lié à l'environnement (rayons cosmiques, radioactivité naturelle périphérique) et celui lié à l'instrument. Les contributions de ces sources de bruit de fond seront précisées au chapitre IV.

3. Problématique de détection :

Une première conclusion peut déjà être posée pour ce qui concerne le cahier des charges de l'imagerie γ associée au radioguidage *SNOLL* dans le sein. La distance observée entre GS et tumeur est toujours supérieure au centimètre. La distance entre deux GS est variable. Les GS peuvent être très proche voir au contact. L'absence de distinction de 2 GS liée à une trop grande proximité des deux GS n'est pas préjudiciable lors de la chirurgie. L'imageur permet tout de même de localiser la zone d'intérêt, et les GS de proximité sont facilement identifiables et retirés. L'important est de s'assurer de l'absence de radioactivité résiduelle en fin de procédure GS. L'efficacité et la sensibilité de l'imageur doivent être privilégiées par rapport à la R_c . Ceci veut dire que la R_c de TreCam telle qu'établie par E. Netter est largement surdimensionnée pour la problématique *SNOLL*. Une résolution spatiale R_c subcentimétrique à une distance typique de 3 cm est en réalité le plus souvent suffisante. Sa dégradation en périphérie restreint très légèrement le champ mais n'est pas critique dans la plupart des cas. En revanche, la contrainte d'uniformité de la R_c doit être préservée si l'on souhaite exploiter tout le champ de vue disponible. Enfin, cette tolérance sur la R_c autorise aussi l'utilisation de pixels de visualisation plus gros (par regroupement ou « binning » 2x2 ou 4x4) pour cumuler de la statistique et favoriser la détection visuelle du chirurgien. Nous y reviendrons plus loin.

L'enjeu principal de la détection *SNOLL* repose sur l'aptitude de TReCam à fournir très rapidement (typiquement la dizaine de secondes) une information sur la localisation de la position du GS. C'est-à-dire sa capacité de sortir du bruit de fond (intensité et spectre variables en fonction de la présence ou non de la tumeur à proximité du champ de vue) une structure d'intérêt de 8 mm de diamètre émettant des γ de 140 keV avec une précision statistique acceptable pour la prise de décision par le chirurgien. Pour fixer un ordre de grandeur, prenons l'exemple de TReCam dans sa configuration clinique (efficacité globale d'environ $4 \cdot 10^{-4}$ à 140 keV) : un GS de 10 kBq situé à 1,5 cm du

détecteur générera un comptage de 4 cp.s^{-1} répartie sur un disque de 10 mm de diamètre, soit une activité surfacique de l'ordre de $10^{-2} \text{ cp.s}^{-1}.\text{mm}^{-2}$. On voit bien ici que l'enjeu pour localiser rapidement de tels objets est double. Il s'agit à la fois de détecter le plus grand nombre d'événements γ émis par le GS et de minimiser l'influence des différentes contributions de bruit de fond.

B. Optimisation de TReCam pour le *SNOLL* et stratégie instrumentale

Par conséquent et en pratique, nous avons agi sur deux leviers instrumentaux pour mener cette optimisation de la détection de γ de 140 keV : accroître la sensibilité de la caméra et améliorer son rapport signal sur bruit en travaillant notamment sur l'uniformité de sa réponse en énergie. En complément, nous verrons aussi que des améliorations simples sur la visualisation de l'image affichée en temps réel contribuent aussi à améliorer la vitesse de localisation des GS.

4. Amélioration de la sensibilité de la caméra

C'est la priorité de notre étude d'optimisation et elle se décline à travers différents composants de la caméra. Tout d'abord et principalement le collimateur.

4.1. Le collimateur haute sensibilité

Nous avons vu que le design du collimateur résultait d'un compromis entre efficacité géométrique et résolution spatiale. Comme il a été montré, la résolution spatiale globale n'est pas réellement un enjeu prioritaire du radioguidage *SNOLL* mammaire dès lors qu'on reste en dessous de valeurs inférieures à 8 mm (au centre de l'image). La résolution spatiale intrinsèque de TReCam étant de l'ordre du millimètre, cela laisse de la marge de dégradation au profit de l'efficacité géométrique.

Nous avons donc mené une nouvelle étude pour réaliser un second collimateur (toujours à trous parallèles) en cherchant à optimiser son efficacité géométrique et en accordant aussi une attention particulière à la pénétration septale. Nous avons vu en effet, que celle-ci conditionne la capacité du γ (ici de 140 keV) de rejoindre le trou voisin avant son interaction dans le scintillateur. L'information sur sa localisation spatiale est ainsi dégradée. De plus, compte tenu de l'agencement périodique du motif (trou + septa), cette délocalisation peut se propager spatialement selon des directions privilégiées. Elle contribue ainsi à générer le bruit de fond hors de la zone de l'image correspondant à l'objet-source.

Le phénomène de pénétration septale impacte directement la qualité des images. Deux paramètres conditionnent l'ampleur de cette pénétration et la probabilité qu'aura le γ de traverser la paroi septale. L'épaisseur des septas et le coefficient d'absorption linéique μ du matériau choisi pour le collimateur. Pour un matériau donné, plus l'épaisseur septale t sera importante moins le phénomène de pénétration sera possible. De même, à épaisseur constante, plus μ sera grand, moins ce phénomène impactera l'image. Ainsi l'utilisation du tungstène (W) de coefficient $\mu = 34.5 \text{ cm}^{-1}$ permet de minimiser la pénétration septale par rapport à celle du plomb (Pb) de $\mu = 26.3 \text{ cm}^{-1}$ tout en donnant accès à des géométries plus compactes à performances égales. Ces caractéristiques couplées aux progrès des techniques d'impression 3D permettant de fabriquer des pièces de géométries complexes en matériaux denses à coûts abordables a motivé notre choix de réaliser ce nouveau collimateur en tungstène.

Pour en revenir à la discussion sur la pénétration septale, des études spécifiques ont été menées à l'université de Chicago pour analyser l'influence de ce phénomène en fonction des paramètres du collimateur (géométrie, matériau) (69,73,74). Nous n'en retiendrons ici que le principal résultat définissant l'expression d'un critère au-delà duquel l'influence de la pénétration septale sur la qualité d'image peut être considérée comme négligeable. Ce critère établi empiriquement par l'Université de Chicago, est défini pour un matériau donné et est fonction des facteurs caractérisant la géométrie du collimateur.

Il est caractérisé par le paramètre P dont l'expression est donnée par :

$$P = \mu l(1 - (S_t)/(S_{mc})) \text{ avec :}$$

- μ : coefficient d'absorption linéique du matériau
- l : épaisseur de collimateur (comprise entre $5d$ et $25d$ où d est le diamètre du trou)
- S_t : surface d'un trou du collimateur
- S_{mc} : surface de la maille du collimateur

Cette valeur de P synthétise les caractéristiques géométriques d'un collimateur. Pour pouvoir négliger l'influence de la pénétration septale, elle doit être supérieure à une valeur de référence P_{seuil} correspondant au motif choisi. ($P \geq P_{seuil}$). Dans notre cas, celui d'un collimateur à trous hexagonaux, l'université de Chicago estime la valeur de P_{seuil} à $11,4 \pm 0,5$.

Nous avons défini notre nouveau collimateur en acceptant une dégradation de la résolution spatiale (du collimateur seul) à hauteur de 5,8 mm à une distance source-caméra de 3,0 cm. Compte tenu de la résolution spatiale intrinsèque du détecteur (1 mm), ceci respecte bien la limite subcentimétrique fixée à la distance maximale de 5,0 cm. La deuxième contrainte était donc de satisfaire le critère de Chicago. En choisissant $l = 12$ mm et $t = 0,3$ mm pour du tungstène et des γ s d'énergie 140 keV, on obtient une valeur de $P = 12,0$ qui vérifie donc bien la condition de supériorité à $P_{seuil} = 11,4$. Notons que ce n'était pas le cas du premier collimateur ($P = 9,8$). Ces contraintes satisfaites, on parvient à atteindre une efficacité géométrique de $9,6 \cdot 10^{-4}$. En résumé, moyennant une perte acceptable de la résolution spatiale (20 %) par rapport à celle du premier collimateur, on parvient en contrepartie à s'affranchir des effets de pénétrations septales et surtout à doubler l'efficacité géométrique. Les caractéristiques et performances de ces deux collimateurs sont récapitulées dans le tableau III-2 ci-dessous.

Tableau III-2 Récapitulatif des caractéristiques et performances des 2 collimateurs

	Matériau	Épaisseur (mm)	Trou		Septa	Efficacité géom.	Résolution spatiale		Critère Chicago
			Forme	Diam. (mm)	Épaisseur (mm)		@1cm	@3cm	
Collimateur « résolution »	Plomb	15,0	Hexagone	1,5	0,23	$5,0 \cdot 10^{-4}$	2,5 mm	4,6 mm	9,8
Collimateur « efficacité »	Tungstène	12,0	Hexagone	1,6	0,3	$9,6 \cdot 10^{-4}$	3,0 mm	5,8 mm	12,0

L'introduction de ce nouveau collimateur réalisé par la société britannique M&I Materials permet donc d'envisager une réduction du temps d'exposition d'un facteur deux (toutes choses égales par ailleurs) et une image moins bruitée. C'est une contribution majeure à l'objectif d'optimisation.

4.2. Le scintillateur

A travers sa section efficace photoélectrique, le scintillateur est aussi un facteur impactant la sensibilité du détecteur. Nous avons vu que le LaBr_3 (Ce) offrait le meilleur compromis entre numéro atomique, densité et rendement de scintillation pour des γ de 140 keV et ce choix n'a pas été remis en cause (même si d'autres scintillateurs ont été testés pour le projet MAGICS). En revanche la question de l'augmentation de l'épaisseur du scintillateur (6 mm sur le premier prototype) a pu se poser pour accroître les 82% d'atténuation. Une épaisseur de 10 mm permet d'atteindre 94 % d'atténuation (à 140 KeV) soit un gain d'efficacité de 15 %. Ce gain n'a cependant pas été jugé suffisant pour justifier une dépense aussi importante que celle d'une lame de $52 \times 52 \times 10$ mm³ de Saint Gobain Crystals. Ceci d'autant moins qu'une augmentation d'épaisseur du scintillateur aurait eu une contrepartie : une dégradation supplémentaire de la résolution spatiale et une augmentation du bruit intrinsèque.

4.3. Le temps mort

L'efficacité de détection et donc la sensibilité dépendent aussi de la fréquence à laquelle la caméra parvient à analyser deux événements consécutifs. Tant qu'elle est occupée à traiter un événement - de sa détection dans le scintillateur à son traitement pour affichage en temps réel - elle ne sera plus capable de traiter les suivants. Cette durée d'indisponibilité est appelée temps mort et dépend directement de la période d'un cycle de traitement.

Pour TReCam qui nécessite une lecture multi-voies parallèle suivi d'un transfert séquentiel, ce temps de cycle est long de 1,9 ms. La figure III-9 montre (en rouge) le comptage par TReCam de l'activité d'une source de ^{99m}Tc que l'on laisse décroître. Le tracé vert représente l'activité réelle de la source telle que la compterait un détecteur sans temps mort et de sensibilité identique à celle de TReCam. On constate qu'à 100 cp.s^{-1} , la non-linéarité de comptage du photoélectrique est déjà d'environ 20%. On observe également au passage que lorsque l'activité détectée de la source faiblit, la contribution du bruit de fond apparaît progressivement.

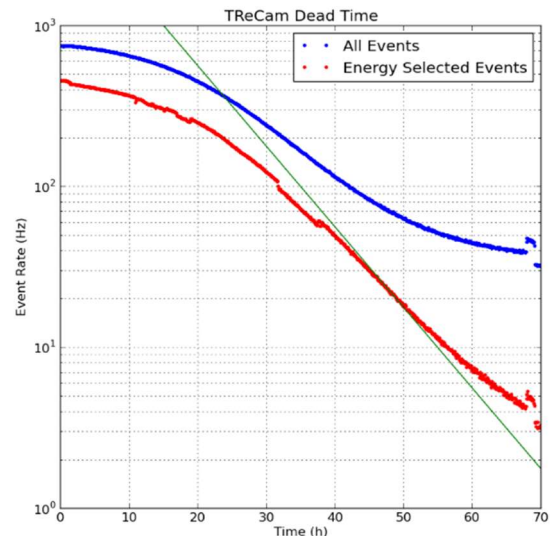


Figure III-9 Temps mort de TreCam réalisé à partir d'une source unique de ^{99m}Tc

La perte de sensibilité liée au temps mort est donc importante mais pour la problématique *SNOLL*, elle n'est en réalité limitante que lorsqu'un GS de faible activité cohabite sur l'image avec un objet très actif (par exemple la tumeur ou son bruit diffusé). Dans ce cas, l'objet va « monopoliser » la caméra à qui il restera peu de temps disponible pour localiser le GS. En pratique, le temps mort de TReCam n'impacte qu'un nombre réduit de configurations *SNOLL* (ce d'autant qu'il est possible de procéder à l'ablation de la tumeur avant la procédure GS dans ces cas spécifiques) mais nous avons tenté de le réduire par des méthodes qui pouvaient ouvrir sur d'autres facteurs d'optimisation, comme nous allons le voir. Le temps mort de TReCam est dû principalement à deux facteurs.

4.3.1 Transfert des données entre le FPGA et l'ordinateur :

Parmi toutes les opérations réalisées par l'électronique de lecture pour traiter un événement γ , le transfert des 256 valeurs des pixels PSPMT, du FPGA à l'ordinateur par liaison USB, est celle qui prend le plus de temps (70% du cycle utile). La première façon de le réduire est de limiter le transfert aux pixels utiles et aux événements d'intérêts. Le seuil rapide fixé à 5 pe^- permet déjà de rejeter les événements de basse énergie. L'étape suivante serait de filtrer les événements, avant transfert, à partir d'un seuil numérique sur la valeur de leur énergie (somme des valeurs de pixels). La non uniformité spatiale de la mesure de cette valeur limite l'efficacité de ce filtrage, sauf à implémenter les algorithmes de correction dans le FPGA. Cette opération a été tentée par L. Pinot (IMNC) mais le FPGA utilisé ne disposait pas des capacités nécessaires au calcul par algorithme Levenberg – Marquardt (LM) du point d'interaction (préalable à une correction acceptable de la non uniformité de la réponse de la caméra).

Il n'était pas non plus envisageable de développer une nouvelle carte d'acquisition ou de procéder aux modifications permettant l'usage de débits plus rapides (type USB 3). Une solution intermédiaire a donc été mise en place grâce à l'implémentation d'un mode « rapide ». Ce mode consiste à réaliser à un traitement simple de l'événement au niveau FPGA donnant sa position (à partir d'un calcul P2)

et son énergie (à partir de la sommation brute des valeurs de pixels), soit 3 valeurs à transférer au lieu de 256. Dans ces conditions, il est possible d'atteindre des comptages proches de 1000 cp.s⁻¹ sans temps mort significatif mais au prix d'une image dégradée (distorsion liée à P2 bruit lié à l'absence de correction de la mesure en énergie). Ce mode « on board » n'a été finalement que très peu utilisé et toutes les opérations nécessaires au traitement numérique des événements ont été réalisées au niveau de l'ordinateur en C++ sous environnement QT).

4.3.2 Calcul de la position de l'événement :

Nous avons vu dans la partie I que l'algorithme LM donne de très bons résultats pour calculer la position de l'événement à partir de la valeur en énergie de chaque pixel de la trame (pas pour la mesure en énergie très sensible à la valeur de profondeur d'interaction à laquelle nous n'avons pas accès). Pour autant, le temps de calcul est long. Profitant des progrès réalisés sur les systèmes experts, F. Bouvet-Lefebvre (IMNC) a étudié les conditions d'utilisation d'un réseau de neurones qui, s'il dispose de bonnes conditions d'apprentissage, présente en théorie de nombreux avantages dont la rapidité. Cette approche « learning » utilisée aujourd'hui dans bien des domaines, est une source d'améliorations considérables pour l'imagerie médicale. Nous allons prendre le temps ici de dire quelques mots, notamment sur les résultats préliminaires de son implémentation sur TReCam.

a. Principe et caractéristiques du réseau de neurones testé sur TReCam :

Un réseau de neurone (RN) est constitué de « nœuds » interconnectés entre eux. Très schématiquement, chaque nœud agit comme une sorte de neurone artificiel. Il somme ses entrées, compare la somme résultante à une valeur seuil, et répond en générant un signal si cette somme est supérieure ou égale à ce seuil. Capables d'apprendre en optimisant leurs paramètres internes à partir d'un grand jeu de données, ces réseaux sont particulièrement adaptés aux traitements de problèmes de classification et plus généralement aux problèmes de nature statistique. Dans le réseau utilisé pour la reconstruction de l'image TReCam, nous avons utilisé un réseau dit multi-couche dans lequel les neurones sont organisés en couches successives. En entrée, on fournit au réseau les 256 valeurs en énergies des pixels constituant la trame de l'événement. En sortie, le réseau doit restituer la position (x, y) d'interaction du γ dans le détecteur. En phase d'apprentissage, un jeu de données pour lesquels les résultats sont connus est présenté au réseau. En phase de généralisation et à partir de cet apprentissage, il est capable de traiter des échantillons non connus.

En pratique, le jeu de données a été réalisé à partir du scan 16 x 16 au pas de 3,04 mm (sauf pour les pixels externes éloignés de 3,22 mm) d'une source de ⁵⁷Co collimatée (trou de 0,8 mm) placée au contact du scintillateur. Environ 10⁴ événements ont été enregistrés pour chacune de ces 256 positions de centres de pixels, dont 300 ont été présentés au réseau pour la phase d'apprentissage. Plusieurs tailles de réseau ont été testées, avec une ou deux couches cachées contenant 10 à 50 neurones chacune. L'algorithme d'apprentissage retenu est « quickprop » et la fonction d'activation une sigmoïde symétrique.

b. Résultats :

Les résultats présentés dans la figure III-10 ont été obtenus avec un réseau contenant 2 couches cachées de 25 neurones chacune. Cette figure compare les images obtenues (sans collimateur, source ⁵⁷Co) avec les trois algorithmes (P2, LM et réseaux de neurones) à partir d'un scan collimaté au contact (images du dessus) et d'une exposition uniforme avec source éloignée (images dessous). Ces résultats préliminaires et partiels montrent une amélioration de la réponse spatiale par rapport à celle obtenue avec l'algorithme LM : moins de distorsion (surtout sur les bords) et résolution similaire. En l'état de cette étude qui va être poursuivie, il est déjà acquis que la méthode RN préserve, voire renforce, la qualité d'image. S'ajoute à cet intérêt une réduction drastique du temps mort. En effet, des tests ont permis de montrer que la durée du temps de traitement de chaque événement par la méthode RN est de 60 μ s à comparer aux 0.6 ms nécessaires au calcul LM. Ceci correspond à une réduction

d'un facteur 15 qui, de façon plus générale et compte tenu de l'activité des objets à localiser, suffit amplement à rendre négligeable la contribution des algorithmes de traitement au temps mort de TRe-Cam.

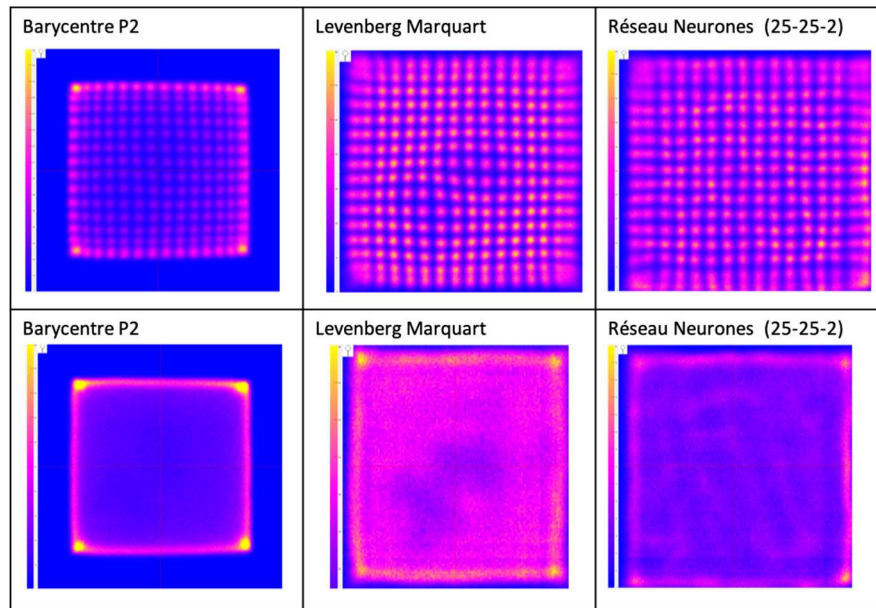


Figure III-10 Images obtenues avec les 3 méthodes de reconstruction : en haut : à partir d'un scan collimaté au contact, en bas à partir d'une exposition uniforme avec source éloignée

A ce stade, le problème du temps mort ne relève plus que de la seule question du temps de transfert des valeurs de pixels. Le développement d'une nouvelle carte (par exemple à l'occasion d'un transfert industriel de MAGICS) « numérique » intégrant les standards récents, permettra aussi de repousser le temps mort au-delà de 5.10^3 cp.s^{-1} qui est la limite supérieure des objets à imager lors du radioguidage.

En conclusion et à l'issue de ces travaux, la sensibilité brute de l'imageur a donc été doublée et les conditions de localisation de GS faiblement actifs et proches de la tumeur ont été étendues. Au passage et en marge de l'objectif de sensibilité, la réponse spatiale a été améliorée en termes de linéarité.

5. Amélioration de l'uniformité spatiale de la réponse en énergie du détecteur :

Sur la base de ce gain en sensibilité obtenu et vis à vis de l'objectif de réduction des temps d'exposition, le second volet de l'optimisation consiste à descendre le seuil de l'activité minimale détectable en temps réel par le chirurgien. La méthode utilisée pour caractériser ce seuil de façon objective et quantitative, notamment à partir de considérations statistiques, fait l'objet du prochain chapitre de cette thèse. Au préalable, nous allons voir ici comment optimiser certaines performances instrumentales de la caméra qui impactent ce seuil.

Le seuil d'activité minimale détectable est directement fonction des sources de bruit qui parasitent la formation de l'image de l'objet source. Ce seuil est par principe très sensible aux fluctuations d'uniformité de la réponse en énergie sur l'ensemble la surface du détecteur, des traitements de réjection du bruit, principalement opérés à partir de la mesure de l'énergie des pixels de chaque trame-événements. C'est par exemple le cas du principal filtre réjection basé sur la mesure de l'énergie de l'événement. Pour mémoire, ce filtre, qui ne valide que les γ dont la valeur d'énergie mesurée est au voisinage de $E_\gamma = 140 \text{ keV}$, permet de rejeter les γ issus de la diffusion dans les tissus, une grande partie du bruit intrinsèque du scintillateur, des cosmiques, de la fluorescence X du collimateur etc...

Pour que cette réjection soit optimale, il faut bien entendu que la résolution en énergie soit intrinsèquement la meilleure possible pour restreindre la fenêtre au maximum sans perdre de coups utiles comme nous l'avons vu dans la partie I. Mais il faut aussi que la mesure de l'énergie soit la plus homogène possible sur tout le champ de vue, fluctuations statistiques comprises. Tout repose donc sur l'uniformité de la réponse de la caméra qui doit être vérifiée à deux niveaux. D'une part au niveau de la réponse de chaque pixel qui doit être identique à stimulus égal. D'autre part, au niveau de la mesure de leur somme dont la valeur ne doit pas dépendre de la position de l'événement dans le champ de vue.

Ces deux niveaux d'uniformité spatiale sont accessibles que via des matrices de correction. La précision d'ajustement de ces matrices est donc un enjeu crucial lors qu'il s'agit de détecter des objets de faible activité. Après quelques résultats de détection GS décevants obtenus en début de protocole, nous nous sommes aperçus que l'efficacité de ces corrections n'était pas satisfaisante. De nouvelles méthodes de corrections ont donc été étudiées avec l'aide de M.A. Verdier puis implémentées dans TReCam. Elles sont présentées ci-dessous en commençant par la correction de l'inhomogénéité entre les voies de détection.

5.1. Normalisation de la réponse en énergie des voies de détection

La première source de non uniformité est l'hétérogénéité entre pixels. Elle résulte du produit des variations locales qui affectent les performances de chaque étage de la caméra : effet de bords du scintillateur, micro-inhomogénéité de la graisse de couplage, non uniformité du rendement quantique de la photocathode, variation du gain des étages d'amplification entre les 256 voies du PM, entre les 256 voies de l'électronique de lecture et enfin entre les quatre cartes HARDROC2. S'agissant de ces trois derniers étages, E. Netter avait pris soin lors de sa thèse, d'en normaliser la réponse combinée en éclairant de façon uniforme la photocathode à l'aide d'une LED bleue pulsée et éloignée. Une matrice de compensation des gains et des offsets a ainsi été appliquée à l'ensemble des voies mais ces réglages étaient très délicats à ajuster. D'autres tentatives de normalisation avec scintillateur cette fois et à partir de sources γ uniformes n'a pas donné de résultats satisfaisants ; aucun critère de normalisation fiable et représentatif ne s'étant imposé compte tenu de l'étalement de la lumière dans le scintillateur.

Nous avons donc décidé de repartir d'un scan très précis alignant successivement la position d'une source ^{57}Co collimatée (trou 0,8 mm) sur celle des 256 centres de chaque pixel. Pour chaque position de la source, le spectre en énergie de la valeur du pixel en regard a été dressé en prenant tous les événements (tracé bleu) puis en ne retenant que ceux dont l'énergie totale est comprise dans l'intervalle $E_\gamma \pm \sigma$ (tracé vert). La figure III-11 montre les tracés de ces deux spectres obtenus lorsque la source est placée en face du pixel

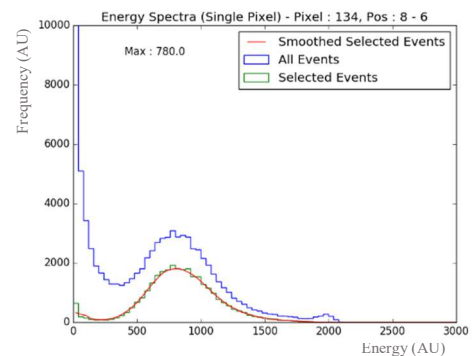


Figure III-12 Tracés des spectres en énergie : exemple du pixel 134 position 8-6

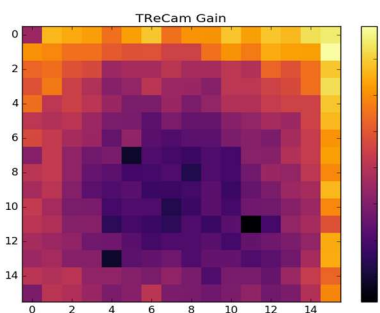


Figure III-11 Matrice de correction (gains globaux des 256 pixels)

134 (8^{ème} ligne, 6^{ème} colonne). Il reste alors à relever par fit (tracé rouge)

la position du maximum du pic photoélectrique. A partir de cette valeur mesurée pour chaque pixel, on obtient ainsi la matrice des gains globaux des pixels. Reproduite dans la figure III-12, elle témoigne de l'importance de la dispersion de ces gains et de la non uniformité de la réponse de pixel à pixel (facteur 3). Cette matrice est utilisée pour générer le coefficient de normalisation de chaque voie de la matrice de correction.

La correction qui est appliquée dès le début du traitement de chaque événement a donné de bons résultats comme on peut le voir sur la figure III-13 qui montre l'ensemble des spectres après normalisation. Signalons que cette méthode a été aussi utilisée pour normaliser les voies de la caméra MAGICS.

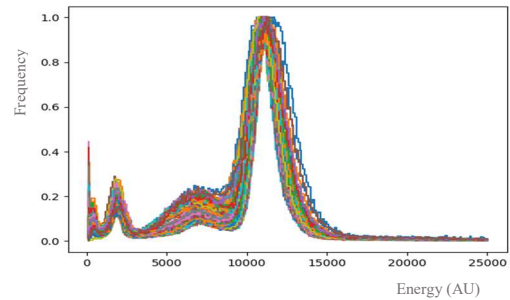


Figure III-13 Ensemble des spectres après normalisation (alignement du photopic)

5.2. Correction de la mesure en énergie en fonction de la position de l'événement

La taille du scintillateur a été choisie légèrement supérieure à celle du PSPMT ($52 \times 52 \text{ mm}^2$ vs $49 \times 49 \text{ mm}^2$). Il est couvert dans sa partie supérieure par un revêtement diffusant et ses bords sont absorbants. Ceci implique que le halo de photons de scintillation produits lors de l'interaction du γ sera étalé mais d'autant plus tronqué que la position de l'événement sera proche du bord du champ de vue. Cette perte, variable donc selon la position du γ , induit une non uniformité spatiale de la mesure de l'énergie de l'événement et nécessite une correction. Pour estimer l'influence de cette non-uniformité, nous sommes repartis des résultats du scan du centre des 256 pixels à l'aide de la source ^{57}Co collimatée. Pour chacune des positions de la source, nous avons mesuré le spectre en énergie des événements (valeur cumulée des pixels de la trame- événement cette fois et non simplement mesure de la valeur du pixel situé en face de la source). La figure III-14 montre l'allure de ce spectre lorsque la source est en regard du pixel 134.

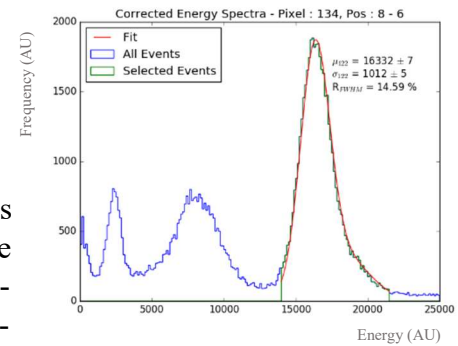


Figure III-14 Spectre en énergie global d'une source localisée en regard du pixel 134

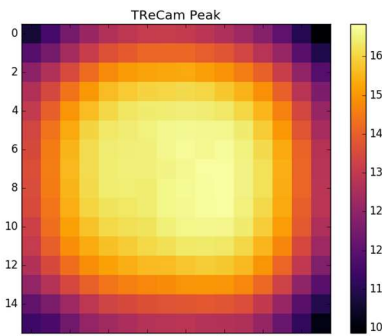


Figure III-15 Cartographie de la position relative μ du pic photoélectrique à 140 keV

A partir de ce spectre et pour chaque pixel, nous avons déterminé la position relative μ et l'écart-type σ du pic photoélectrique à 140 keV puis dressé la carte de ces valeurs. Cette matrice est présentée sur la figure III-15. On y constate que l'altération de la mesure en énergie intervient dès que l'on s'éloigne à plus de 1 cm du centre de l'image et que la perte de lumière est proche de 50 % lorsque les événements sont localisés dans les coins. Ceci confirme bien l'étendue du halo de scintillation et la nécessité de compenser la dépendance spatiale de la mesure en énergie.

Cette normalisation est opérée à partir de la matrice inverse de celle présentée ci-dessus. La figure III-16 montre les spectres en énergies correspondants à 13 positions occupées par une source $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (2 mm de diamètre, 1 μl de volume) séparée du collimateur par une plaque de plexi de 15 mm d'épaisseur. On peut y vérifier que les pics photoélectriques sont bien recalés ce qui permet de vérifier que la correction des effets géométriques donne de très bons résultats.

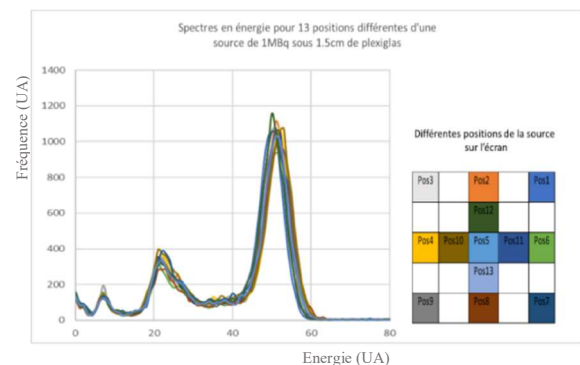


Figure III-16 Spectre en énergie pour 13 positions différentes d'une source de 1 MBq sous 1,5cm de plexiglass

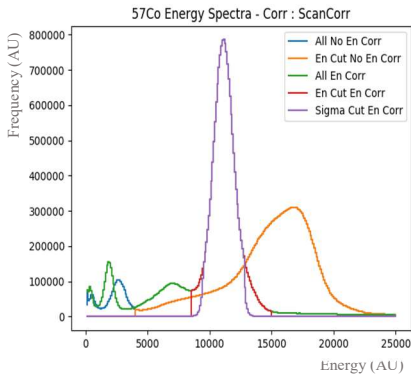


Figure III-17 Spectre en énergie cumulés sur toutes les positions sans et avec correction

Chaque valeur de l'énergie d'un événement est donc pondérée par un coefficient qui dépend de sa position. Cette méthode nécessite une correction supplémentaire car la pondération induit arithmétiquement un élargissement non uniforme de la fenêtre en énergie. Cet élargissement reviendrait à travailler avec un filtre de réjection qui varie avec la position de l'événement et donc, implicitement, à pénaliser la localisation des événements non centraux. Nous avons donc dressé une seconde table qui permet un ajustement dynamique de la réjection, c'est à dire à largeur de fenêtre équivalente où encore à rapport σ/μ constant. La figure III-17 témoigne de la nette amélioration apportée par ces deux étages de corrections « géométriques » en comparant les spectres en énergie cumulés sur toutes les positions sans (orange) et avec (violet) correction.

5.3. Efficacité des traitements de normalisation de la réponse en énergie de TReCam

Pour conclure cette sous-partie relative à la correction de la non uniformité spatiale de la réponse de la caméra, nous présentons deux images correspondant à une irradiation uniforme de la caméra par une source ^{57}Co éloignée et étendue (Figure III-18). La figure de gauche est celle obtenue après normalisation de la dispersion entre voies, celle de droite est celle cumulant la normalisation des voies et la correction de la non uniformité spatiale de la réponse en énergie due à l'étalement du halo de scintillation et à la géométrie du scintillateur (correction de l'effet « géométrique »).

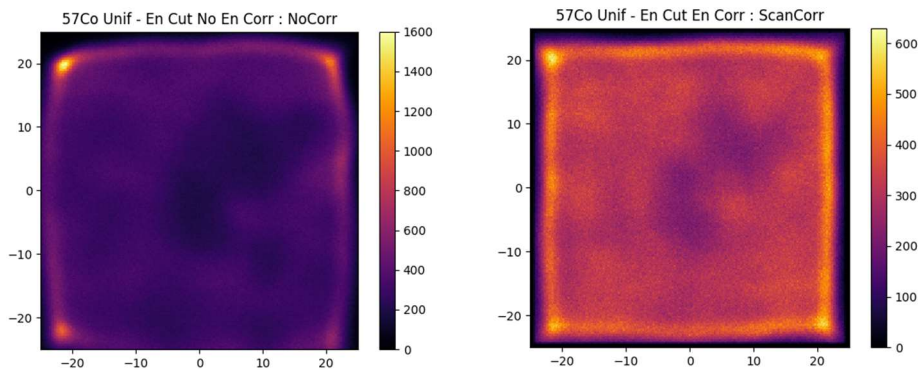


Figure III-18 Uniformité de la réponse après traitements de normalisation successifs : normalisation de la réponse des voies (à gauche), normalisation des voies et correction « géométrique » (à droite)

6. Optimisation de la visualisation :

Le temps nécessaire à la prise d'image dépend aussi de la perception de l'œil du chirurgien et du niveau d'information qu'il estime nécessaire pour se convaincre qu'il s'agit bien d'une structure d'intérêt. Cet aspect, notamment son caractère subjectif, est analysé extensivement dans le chapitre 4. Nous montrerons simplement ici qu'en parallèle des traitements de correction liés à l'instrumentation, la réduction du temps d'exposition passe aussi par une amélioration, élémentaire mais souvent négligée, des conditions de visualisation de l'image affichée en temps réel. Le principe est simple puisqu'il s'agit de travailler sur l'échantillonnage de la statistique d'affichage. En d'autres mots, jusqu'où peut-on cumuler l'information statistique en fusionnant des pixels-images voisins tout en préservant une précision minimale sur la localisation.

L'intérêt de cette technique dite de « binnage » optimisant le temps de visualisation d'une structure est illustré dans la figure III-19 ci-dessous. Elle montre les images d'une même acquisition de 15 secondes d'un GS faiblement actif affiché avec une taille de pixels standard (0,125 x 0,125 mm²),

binné 2x2, 4x4, 8x8 et 16x16 (soit 2x2 mm²). L'affichage est aussi donné dans une palette de gris et dans la palette de couleur proposée par défaut par notre logiciel TReQCam.

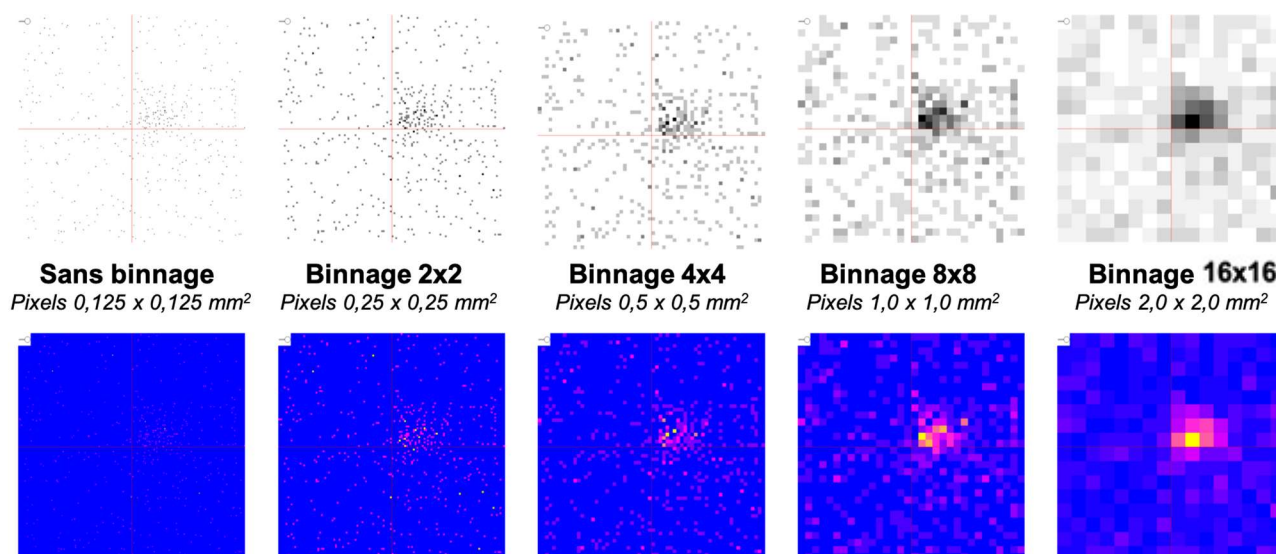


Figure III-19 Optimisation de l'image d'un GS (binnage et échelle de couleurs)

Même si l'affichage « standard » laisse supposer l'existence du GS, le binnage permet clairement de l'affirmer. Le mode 8 x 8 donne le meilleur résultat mais peut vite devenir incompatible avec le dénombrement de GS si plusieurs de ces structures coexistent dans le champ de vue. Le choix entre noir et blanc et couleur relève d'une question de perception de l'utilisateur. Il est laissé à l'appréciation de l'utilisateur et ne sera pas discuté ici.

III. Performances de TReCam optimisé et comparaison avec la caméra MAGICS

Parallèlement à l'évaluation clinique de TReCam menée à l'aide du prototype développé par E. Netter, nous avons donc cherché à optimiser les performances de la caméra pour la procédure *SNOLL* en visant prioritairement la réduction des temps d'exposition. Cet objectif a été contraint par le principe que nous nous sommes fixés de ne pas procéder à des modifications lourdes de la caméra. Ceci pour trois raisons liées à la priorité que cette thèse donne aux résultats cliniques.

La première raison est que toute évolution importante telle que le développement d'une nouvelle électronique nécessite *in fine* un temps d'immobilisation de la caméra (intégration, tests et mise au point) incompatible avec les impératifs de disponibilité lié à un recrutement, aléatoire dans le temps et statistiquement réduit, des patientes. Il n'a donc pas été envisagé d'upgrader l'électronique de lecture, figée autour de l'ASIC HARDROC2 dont les performances sont dépassées aujourd'hui. Ceci d'autant moins que les approches PSPMT sont aujourd'hui elles aussi dépassées (y compris sur les aspects de robustesse et d'ergonomie) en raison des progrès réalisés sur les SiPM. La deuxième raison est que toute modification lourde de TReCam requiert une nouvelle homologation LNE/G-MED de l'appareil, étape lourde et coûteuse. Enfin, l'obligation de cohérence scientifique du programme d'évaluation impose que la configuration de la caméra soit figée tout au long du protocole clinique. C'est sur ces bases que certains facteurs d'optimisation tels que les traitements de correction implémentés au niveau du logiciel d'acquisition ont été intégrés dans TReCam, au rythme de leur validation. Les autres développements, tels que l'intégration du collimateur ou les réseaux de neurones, le seront après la thèse.

A. Performances de TReCam dans sa version optimisée :

Les développements menés pour l'optimisation de TReCam dans la procédure *SNOLL* ont surtout permis, en termes de performances intrinsèques d'imagerie, d'étendre les bonnes performances mesurées au centre de l'image à tout le champ de vue. Nous avons déjà abondamment illustré ci-dessus la nette amélioration de l'uniformité spatiale de la réponse en énergie obtenue grâce à la correction « géométrique » et qui permet d'appliquer un filtre de réjection uniforme sur l'ensemble du champ de vue. Il en va de même pour la résolution spatiale grâce à la normalisation des voies et à l'apport des réseaux de neurones. L'introduction de cette technique d'algorithme pour réduire le temps mort de la caméra a en effet permis d'améliorer d'emblée la linéarité spatiale comme indiqué en I.B.1.3. Enfin, la dernière amélioration d'ores et déjà validée avec le nouveau collimateur est le doublement de l'efficacité de détection géométrique qui devrait permettre d'atteindre une sensibilité dans l'air égale 0,6 cps/kBq (pour des comptages inférieurs à 100 cps dans le pic photo-électrique).

Ces résultats obtenus durant la thèse sont conformes à nos attentes mais devraient progresser rapidement en termes de réponse spatiale et énergétique grâce à l'implantation optimisée des réseaux de neurones (RN). D'abord parce que l'usage des RN est très bien adapté à la problématique de traitement multivoies et qu'il est aisé d'obtenir un jeu de données discrétisé, robuste et conséquent pour favoriser l'apprentissage. D'autre part en raison des progrès spectaculaires des algorithmes d'intelligence artificielle. F. Bouvet-Lefebvre et M.A. Verdier travaillent actuellement à optimiser l'usage de ces méthodes pour nos imageurs multi-voies. Elles devraient rapidement améliorer les performances de MAGICS et TReCam, tant du point de vue de la mesure en position que celle, plus sensible, de la mesure en énergie. Ces performances intrinsèques devraient être caractérisées d'ici le printemps prochain mais il est vraisemblable qu'elles approchent sensiblement des valeurs obtenues par simulation. En pratique et pour TReCam, on s'attend à une résolution spatiale de submillimétrique sur tout le champ de vue et à la possibilité d'estimer directement la mesure en énergie (sans nécessité de cumul des valeurs de tous les pixels) avec un gain à la fois en précision et uniformité. Ce seront là vraisemblablement les ultimes évolutions dont bénéficiera le prototype TReCam car l'avenir est au SiPM et à la caméra MaGICS pour ce qui concerne IMNC.

B. La caméra MaGICS (Miniaturized Gamma Imager for Cancer Surgery)

Comme nous l'avons déjà évoqué, sous la pression de l'upgrade de l'instrumentation équipant les grandes expériences auprès du LHC (CERN), la course au développement de détecteurs pixélisés (et électronique associée), toujours plus compacts, rapides, robustes et peu onéreux s'est poursuivie. Les PSPMT ont été remplacés par une nouvelle génération de photo-détecteurs à base de photodiodes silicium polarisées en mode Geiger. Baptisés SiPM, ces photo-détecteurs reposent sur des matrices de pixels eux-mêmes composés d'un nombre cellules individuelles de silicium connectées en parallèle sur un substrat silicium commun. Lorsqu'un photon interagit dans le silicium, il arrache un électron qui est accéléré et qui finit par produire une avalanche détectée immédiatement par l'électronique de lecture. La réponse du pixel est donc directement proportionnelle au nombre de cellules touchées par les photons de scintillation sous réserve que lors de chaque événement, une cellule ne collecte pas plus d'un photon. Nous n'entrerons pas plus dans les détails mais nous limiterons à dire que ces détecteurs sont très bien adaptés à la problématique de mini- γ compacte, notamment pour des champs de vue de $5 \times 5 \text{ cm}^2$.

Dans le prolongement d'un projet d'imageur γ dédié au monitoring en radiothérapie interne vectorisée (porté par L. Ménard et la thèse de C. Trigila) et mené en collaboration avec le LAL d'Orsay, le pôle Omega, l'IRSN et la société AG Medical, le laboratoire IMNC a développé une nouvelle gamma caméra portable baptisée MAGICS (Figure III-20) à base de SiPM et du chip EASIROC. Un premier prototype de cette caméra reprenant le collimateur de TReCam et le LaBr_3 (Ce) de 5 mm d'épaisseur a été caractérisé et a reçu la certification LNE-G-Med. Les performances intrinsèques (hors collimateur) sont précisées dans le tableau III-3 et comparées à celles de TReCam.



Figure III-20 MAGICS

Tableau III-3 Performances intrinsèques de TReCam et MAGICS

	Hauteur (cm^3)	Poids (kg)	Réponse énergie @140 keV		Réponse spatiale @140 keV		Durée cycle événement
			Résolution	Uniformité (post trait.)	Résolution	Distorsion	
TReCam	14,0 x 11,7 x 8,5	2,2	11,3 %	>85 %	0,95 mm	<5 %	1,9 ms
MaGICS	8,3 x 8,3 x 8,3	1,8	8,9 %	>95 %	0,75 mm	<5 %	0,7 ms

On voit que MAGICS est plus compacte et intrinsèquement plus performant que TReCam en termes de réponses spatiale et en énergie. C'est désormais ce prototype qui concentrera les futurs développements instrumentaux (nouveaux scintillateurs, réseaux de neurones) et aura la faveur des prochains programmes d'évaluation clinique.

Chapitre IV Potentiel et limites de l'imagerie γ portable dans le *SNOLL*

Avant d'exposer l'évaluation clinique de notre imageur TReCam et d'estimer son apport dans la procédure *SNOLL* mammaire, il est nécessaire d'identifier son cadre d'utilisation dans cette indication et notamment situer ses limites de détectabilité. Or l'analyse des différents cas cliniques ne donne accès qu'à une évaluation incomplète. Les différents paramètres cliniques (activité des GS et ou du site d'injection, profondeurs des GS et la distance GS-site d'injection) influençant les performances de l'imageur ne sont pas accessibles de façon précise lors de l'intervention chirurgicale et ne sont bien entendu pas modifiables. Ils sont fixes et imposés pour chaque situation clinique. Il est donc impossible de réaliser des études systématiques en faisant varier les paramètres de façon indépendante ce qui signifie aussi que l'influence séparée de chacun de ces paramètres n'est pas quantifiable en étude clinique. Enfin, le nombre de cas est limité au nombre de patientes ce qui réduit le champ des investigations pour tester et vérifier des hypothèses.

Pour résumer la motivation de l'étude rapportée dans ce chapitre, l'ambition scientifique de cette thèse interdisciplinaire ne se limite pas aux seuls résultats d'une évaluation clinique, aussi robustes soient-ils. Elle impose aussi une étude complémentaire qui vise à situer ces résultats sur la base d'une approche quantitative et de critères objectifs pour compléter le verdict du chirurgien. La mise en place de cette étude extensive n'est pas compatible avec les contraintes de l'acte chirurgical qui donne bien entendu la priorité au traitement et au confort du patient. Elle doit être menée hors environnement clinique, à partir de modèles mimant le plus fidèlement possible une scène opératoire avec un contrôle de chacun des paramètres cliniques. C'est cette stratégie que nous avons mise en place en commençant par une approche expérimentale.

La réalisation de scènes opératoires à partir de montages de plexiglass ou d'un fantôme anthropomorphique constitue une première approche de la réalité clinique. Elle permet de quantifier expérimentalement, et de façon reproductible, les performances de l'imageur sur la base de critères « cliniques » tout en contrôlant les paramètres d'études. En pratique, les conditions expérimentales compliquent la mise en œuvre d'une telle étude. Par exemple, l'usage de sources ^{99m}Tc de faible activité n'est pas simple en termes d'accès (mesures réalisables que dans des centres cliniques), de reproductibilité des dilutions disponibles, de bruit ambiant etc... La variété des configurations « anatomiques » disponibles n'est pas non plus infinie. D'autre part, bien que l'utilisation du fantôme anthropomorphique (figure IV-1), réalisé initialement pour l'apprentissage des chirurgiens à la détection des GS mammaires avec la sonde monopixel, semble séduisante pour se rapprocher des conditions réelles, il apparaît en réalité que le matériau utilisé est trop rigide pour permettre un positionnement et une utilisation correcte de la caméra à son contact majorant la grande variabilité des résultats obtenus avec TReCam. Notre conclusion a été qu'il valait mieux limiter notre étude expérimentale à quelques cas de référence et se tourner vers la simulation sous réserve que celle-ci permette une modélisation de l'ensemble conforme à la réalité expérimentale.



Figure IV-1 Fantôme anthropomorphique

En théorie, la simulation permet de couvrir de façon réaliste une grande variété de scènes opératoires fondées sur l'expertise chirurgicale avec une connaissance et un contrôle précis des différents

paramètres cliniques. L'impact de ces paramètres sur la détection peut ainsi être étudié de façon systématique. Enfin, il doit être aussi possible de définir, à partir des scènes opératoires où l'imageur n'est pas performant, des modalités de réglage permettant des améliorations ciblées. Parmi celles-ci, la détectabilité de GS de faible activité pour soit réduire le temps d'exposition nécessaire à leur localisation soit réduire la dose de radioactivité injectée à la patiente. Cette détectabilité du GS est l'objectif principal de cette étude.

Le préalable requis à cette étude est de développer les modèles (et de les ajuster) et les outils pour établir la meilleure concordance entre notre procédé de simulation et l'expérimental.

I. Modélisation des scènes opératoires et simulation de la détection

L'objectif de nos simulations vise dans un premier temps à reproduire avec soin des scènes opératoires de la procédure *SNOLL* dans le sein et d'en obtenir des images conformes à celles fournies en acquisition réelle par TReCam dans les mêmes conditions. Dans un deuxième temps, une fois les conditions d'équivalence simulation-expérience atteintes et validées, les simulations seront utilisées pour comprendre les limites de la caméra, en comprendre la nature et les causes pour améliorer de façon ciblée ses performances.

A. Principe de la simulation

Pour atteindre cet objectif, trois étapes successives de simulation sont nécessaires. Elles vont de l'émission du γ dans le tissu à la formation de l'image en passant par la modélisation de la réponse du détecteur. La nature et la succession de ces trois étapes nécessaires au traitement de chaque événement γ sont résumées dans la figure IV-2 (où sont aussi mentionnés les outils utilisés) et précisées ci-dessous.

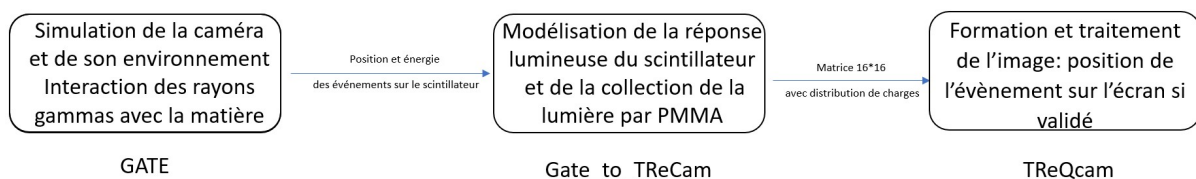


Figure IV-2 Etapes de traitement des événements γ simulés

- Etape 1 :** dans un premier temps, une approche par simulation de l'interaction particule-matière permet de retracer l'histoire du rayon γ de son point d'émission dans le patient jusqu'à son interaction dans le scintillateur. C'est à ce niveau que la scène opératoire et les éléments de la tête de détection (collimateur et scintillateur) sont modélisés. Pour chaque γ atteignant le scintillateur, l'ensemble des processus d'interaction γ sont simulés pour fournir les informations suivantes : les coordonnées spatiales du point d'interaction du γ dans le scintillateur et l'énergie déposée durant cette interaction.
- Etape 2 :** à partir de cette position d'interaction du γ dans le scintillateur et du nombre de photons de scintillation produits en ce point, un autre outil de simulation est utilisé pour modéliser la distribution spatiale de la scintillation jusqu'à sa détection par chaque pixel du photodétecteur. Cette modélisation combine une approche analytique pure (trajets des photons dans le scintillateur) et une simulation Monte Carlo (collecte de ces photons par chaque pixel et production des photo-électrons correspondants). Le résultat en sortie de cette étape est, pour chaque événement γ dans le scintillateur, une matrice de 16×16 dont les éléments indiquent le nombre de photo-électrons (ie la charge) généré par chaque pixel. Cette matrice a été nommée trame de l'évènement dans les chapitres précédents.

- **Etape 3** : cette étape est identique à celle utilisée par TReCam en conditions cliniques. Elle consiste, à partir de la trame de chaque événement, à former et traiter l'image à l'aide du même logiciel d'interface « TReQcam » qui affiche en temps réel la position de l'événement (s'il est validé) et incrémente l'image.

Nous allons maintenant détailler la façon dont sont réalisées ces différentes étapes.

1. Simulation de l'interaction γ -matière : de l'émission au scintillateur (GATE)

La première étape consiste à simuler l'ensemble des interactions particule-matière issues des différentes structures radio-marquées et se déroulant non seulement dans les tissus mais aussi dans le collimateur, le scintillateur et le blindage de la gamma caméra. Pour ce faire, nous avons choisi d'utiliser le code GATE (GEANT4 application for emission tomography) qui, comme son nom l'indique, est une plateforme de simulation Monte Carlo initialement développée pour l'imagerie en médecine nucléaire à partir du code GEANT4. En raison de ses performances et de son spectre d'applications de plus en plus large (notamment en radiothérapie), cette plate-forme s'impose progressivement comme un standard. Elle est libre d'accès et portée par la collaboration OpenGate depuis sa création en 2004. (75)

Pour rendre compte de l'histoire du γ lors de son trajet à travers les différents milieux qu'il traverse, il est nécessaire d'avoir accès aux caractéristiques physico-chimiques de chaque milieu. Ces informations sont disponibles dans la base de données « GateMaterials.db » pour un grand nombre de matériaux et cette base peut être facilement enrichie si besoin. GATE offre aussi une grande liberté dans la réalisation des géométries de simulations. Enfin, ce code permet de générer des particules et de suivre leur devenir (trajectoires, interactions) à partir de modèles physiques robustes et validés. Dans notre cas, il s'agit uniquement de photons γ dans la gamme d'énergie allant de 0 à 140 keV qui interagissent par effet photoélectrique et par effet Compton. Nous avons en effet préféré *in fine* intégrer la composante de bruit intrinsèque (radioactivité naturelle du LaBr₃ et rayons cosmiques) directement à partir de nos mesures expérimentales.

La géométrie de l'imageur TReCam a été reproduite le plus fidèlement possible dans GATE en respectant pour chaque objet, les matériaux et les dimensions réelles (Figure IV-3). Elle a été simulée sous la forme de deux modules complémentaires :

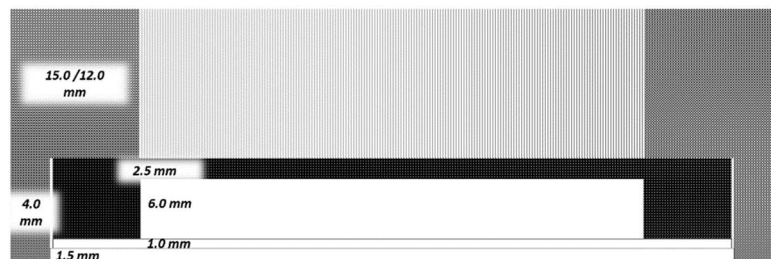


Figure IV-3 Géométrie de TReCam dans GATE : coupe sagittale

d'une part le collimateur et d'autre part un bloc allant du scintillateur (revêtement téflon et guide de lumière d'épaisseur compris) jusqu'à la fenêtre d'entrée du PSPMT (lame de verre d'épaisseur 1,5 mm d'indice 1,5) et comprenant aussi le blindage. La géométrie des scènes expérimentales a été aussi fidèlement reproduite à l'aide de formes simples. Enfin, nous avons simulé les γ émis par ^{99m}Tc sous la forme d'un rayonnement γ unique d'énergie 140,5 keV (c'est le cas de 98,6 % des γ émis lors de la désintégration de ce noyau) (76).

En sortie de simulation, la plateforme GATE fournit pour chaque événement les coordonnées (x , y , z) et l'énergie générée lors des interactions dont celles ayant eu lieu dans le scintillateur. Précisons ici qu'on a considéré, pour les deux types d'interactions (Compton et photoélectrique), que toute l'énergie cédée au milieu était libérée au point d'interaction. Cette approximation est fondée sur le faible parcours des électrons mis en mouvement lors de l'interaction des γ de 140 keV dans le LaBr₃ comparé à la résolution intrinsèque de TReCam. De la même façon, les interactions multiples (typiquement la diffusion Compton d'un γ suivie d'une absorption photoélectrique) pour un même événement ont aussi été négligées compte tenu des sections efficaces Compton dans LaBr₃.

2. Distribution de la lumière sur les pixels du PSPMT (le programme Gate_to_trecam)

La deuxième étape de notre simulation a consisté à modéliser la distribution spatiale des photons de scintillation collectés par les 256 pixels du PSPMT. Cette simulation englobe leur trajet dans le scintillateur, les conditions de leur réflexion sur les parois de celui-ci (absorbantes ou diffusantes), leur potentiel accès aux pixels du PSPMT et, le cas échéant, la probabilité de leur conversion en photo-électrons. Tous ces paramètres dépendent de la position d'interaction du γ dans le scintillateur et de l'énergie qui lui est transférée. Rappelons qu'en raison de l'approximation posée sur le caractère « ponctuel » du dépôt de cette énergie pour chaque événement, on a considéré que l'émission de l'ensemble des photons de scintillation était issue d'un même point, celui de la position d'interaction du γ .

Le code GATE permet aussi de simuler le parcours optique de ces photons en s'intéressant à « l'histoire » de chacun d'entre eux. Cette extension de GATE à la simulation de trajets optiques est bien adaptée à l'étude de propagations de photons uniques dont il fournit un historique complet. En revanche, il est en l'état peu compatible avec notre problématique compte tenu du nombre moyen de photons de scintillation produits par événement et de leurs réflexions multiples. Les temps de simulation sont dans ce cas trop longs lorsqu'il s'agit de mesures nécessitant une statistique de dizaine de milliers d'événements. Un programme spécifique, intitulé Gate_to_Trecam a donc été développé sous Python par M.A. Verdier. Il intègre une interface permettant d'ajuster les valeurs de paramètres tels que le rendement du scintillateur, sa géométrie, le rendement quantique de la photocathode du PSPMT, le coefficient de conversion photoélectron-charge en sortie etc... Cette souplesse dans la gestion des paramètres permet de reproduire au mieux la réponse du détecteur telle qu'elle est transmise en réalité au logiciel d'acquisition. Pour autant, la simulation de la distribution spatiale des photons de scintillation est une étape délicate dont nous allons parler maintenant.

2.1. Modélisation de la collection des photons de scintillation au niveau des pixels PSPMT

Dans cette étape de simulation, le modèle de distribution de la lumière utilisé est primordial. Il est possible d'utiliser la fonction de Scrimger-Baker précédemment décrite pour représenter analytiquement la distribution lumineuse dans un scintillateur continu (77) telle qu'observée en sortie d'une lame de scintillateur dont les cinq autres faces sont absorbantes. Pour rappel, cette fonction est définie par :

$$\frac{dN(x_0, y_0, z_0)}{ds} = \frac{N_0}{2\pi z_0^2 \left(1 + \left(\frac{r}{z_0}\right)^2\right)^{2/3}} \quad \text{avec} \quad r = \sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2}$$

et x_0, y_0, z_0 correspondant aux coordonnées de la position de l'interaction du rayonnement γ dans le scintillateur. N_0 étant le nombre total de photons émis (ce qui correspond, à un coefficient de proportionnalité, près à l'énergie cédée lors de l'interaction).

Ce modèle de répartition lumineuse ne concerne que les photons transmis directement au PSPMT, c'est-à-dire c'est à dire sans réflexion préalable. Il permet donc d'estimer fidèlement la position (x_0, y_0) dans le plan du photo-détecteur. En revanche, il ne décrit pas de façon satisfaisante l'influence de la profondeur d'interaction z_0 et donc ne permet pas une bonne estimation de N_0 dans le cas d'une face supérieure réfléchissante. En d'autres termes et dans ce cas, il y a une discordance importante entre le profil 2D du halo de scintillation simulé et celui mesuré expérimentalement.

Il a donc fallu étendre le modèle Scrimger-Baker (S-B) pour rendre compte de la réflexion sur cette face supérieure du scintillateur (ses bords latéraux sont absorbants) et intégrer la contribution des photons réfléchis. Pour intégrer cette composante de réflexion au niveau de la face supérieure du scintillateur, M.A. Verrier a proposé de compléter le modèle S-B par un deuxième terme (Figure IV-4). Ce terme reprend une forme analytique analogue à celle de Scrimger-Baker mais le point d'émission est le symétrique par rapport à la face supérieure de la position d'interaction. Ce point virtuel rend compte des caractéristiques d'une réflexion spéculaire sur la face supérieure concernant les photons émis vers le « haut » dont le nombre est $N_0/2$. Donc, dans ce nouveau modèle baptisé « double Scrimger-Baker » (D-S-B), les deux termes se partagent à parité le nombre de photons initialement disponibles, chacun travaillant sur $N_0/2$ photons. L'expression analytique de ce modèle étendu est la suivante :

$$\frac{dN(r, z_0)}{ds} = \frac{N}{8\pi^2} \left(\frac{\Omega_0(r, z_0)}{z_0^2 \left(1 + \left(\frac{r}{z_0}\right)^2\right)^{3/2}} + \frac{\Omega_1(r, z_1)}{z_1^2 \left(1 + \left(\frac{r}{z_01}\right)^2\right)^{3/2}} \right)$$

$$\text{avec } r = \sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2} \text{ et } z_1 = 2D - z_0$$

2.2. Adéquation du modèle D-S-B avec l'expérience :

La figure IV-5 permet de comparer le profil de lumière obtenu avec ce modèle D-S-B (en rouge), le S-B simple (en bleu clair) et le profil expérimental (en bleu foncé) obtenu avec TReCam. On voit que l'accord du modèle est globalement satisfaisant même si le comportement des « queues » de distribution diffère légèrement. Cette différence s'explique par le fait que le modèle D-S-B décrit une réflexion spéculaire alors que la face supérieure est en réalité couverte d'un revêtement diffusant (profil d'émission lambertien). L'étalement effectif du halo est donc légèrement plus prononcé comme le confirme les profils obtenus avec GATE « optique » (en vert le revêtement réfléchissant « spéculaire » et en noir le revêtement diffusant). Le désaccord est mineur mais cumulé sur le nombre de pixels concernés, il peut toutefois contribuer à dégrader la concordance « simulation – expérience » pour certains indicateurs comparatifs, nous y reviendrons plus loin.

Une fois ces photons distribués sur un maillage 16 x 16, correspondant à la position des pixels du PSPMT, il reste à simuler la conversion par sa photocathode d'une fraction de ces photons en photo-électrons. C'est la fonction du dernier étage de la simulation Gate_to_Trecam qui procède selon un tirage Monte-Carlo calé sur la loi de Poisson intégrant le rendement quantique moyen de 25 % typique de la photocathode pour le spectre du LaBr₃.

Le logiciel Gate_to_Trecam fournit en sortie des fichiers d'acquisition listant les trame-événements successives (avec pour chaque trame-événement : la valeur de chaque pixel touché, le numéro d'événement et le temps) au format de lecture du logiciel TReQCam.

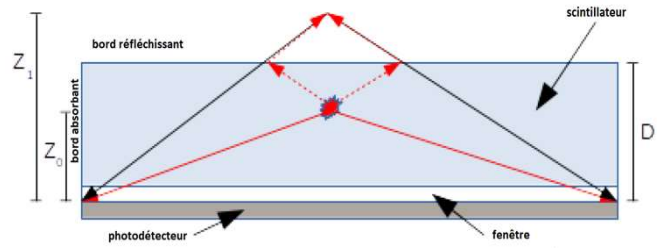


Figure IV-4 diffusion des photons dans le scintillateur selon le modèle D-S-B

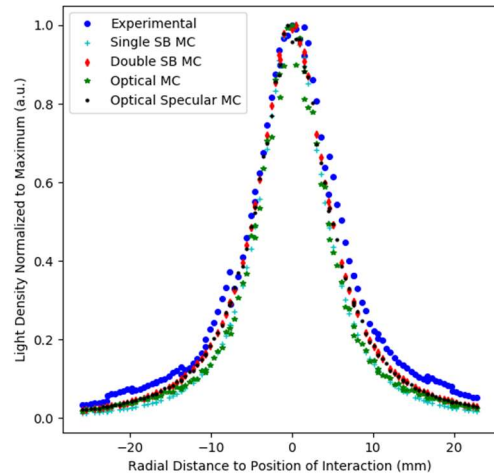


Figure IV-5 Comparaison des profils de lumière obtenus expérimentalement et avec les modèles D-S-B, S-B

3. Formation et traitement de l'image avec le logiciel TReQCam

Le format de Gate_to_Trecam génère donc des données directement exploitables par le logiciel d'exploitation TReQcam. Les processus de traitement des événements et de formation de l'image en mode « données simulées » sont identiques à ceux utilisés pour TReCam à deux exceptions près. D'une part, la non uniformité résiduelle de la réponse des voies après normalisation est reproduite à partir d'une matrice de « dégradation ». Cette matrice a été élaborée à partir de données expérimentales de TReCam pour respecter la forme et l'amplitude des inhomogénéités observées sur la caméra, après corrections. Il en a été de même pour la correction « géométrique ». D'autre part, c'est aussi à ce niveau que l'on injecte, dans l'image, les événements liés à la composante de bruit intrinsèque au détecteur (radioactivité naturelle du scintillateur en rapport avec LaBr_3 et rayons cosmiques). Le spectre des événements « bruit » ainsi que leur fréquence ont été définis à partir d'acquisitions réelles faites avec l'imager. (1.83cps dans la fenêtre en énergie utilisée en clinique)

A ce stade, nous avons développé un processus de simulation qui semble bien adapté à la configuration expérimentale que l'on cherche à reproduire. Il reste donc à vérifier cette adéquation et quantifier son niveau de concordance à travers l'analyse comparative des caractéristiques et des performances d'imagerie.

B. Validation de la simulation : comparaison avec les données TReCam

Les critères de comparaison ont porté sur deux niveaux correspondant à deux familles d'indicateurs. D'une part ceux relevant des performances globales en imagerie : sensibilité, résolution en énergie, résolution spatiale. Ces grandeurs sont estimées directement à partir des caractéristiques de l'image de l'objet-source obtenue à la fin de l'acquisition. Ces critères de comparaison seront appelés ici « imagerie ». D'autre part, les indicateurs qui caractérisent la réponse intrinsèque du détecteur, c'est-à-dire l'allure moyenne des trame-événements à travers des indicateurs tels que le nombre moyen de pixels touchés, la densité spatiale de l'énergie, l'énergie vue par le pixel central comparée à celle de ses voisins etc...Au-delà des performances globales, ces critères, appelés ici « morphologiques », permettent d'affiner la comparaison et le cas échéant d'améliorer le recalage. L'accord simulation-expérience a donc été validé selon deux comparaisons successives, une par famille de critères.

En pratique, nous avons mené cette comparaison à partir de scènes typiques des grandeurs à mesurer et sur la base de configurations simples permettant une modélisation a priori parfaite de la géométrie de l'objet sous GATE. Nous avons travaillé avec deux radioéléments ^{99m}Tc et Co^{57} selon les critères de comparaison analysés. L'ajustement de la valeur du coefficient de charge permettant de normaliser la réponse en énergie entre TReCam et celle de la simulation a été réalisé à partir du spectre d'énergie globale à 140 keV. Le collimateur utilisé pour cette comparaison est celui « Résolution » qui équipe le prototype avec lequel a été réalisé l'évaluation clinique (pour mémoire : plomb, épaisseur 1,5 cm, trous hexagonaux de 1,5 mm, septa de 0,23 mm).

4. Comparaison TReCam versus simulation à l'aide des critères « imagerie »

Les critères d'imagerie ont été choisis parmi ceux définis au chapitre II et qui caractérisent les performances en imagerie γ de la caméra. Nous avons choisi les trois principales d'entre elles : la réponse en énergie, la réponse spatiale et la sensibilité (qui sera plutôt comparée ici sous l'angle de l'efficacité de détection pour les raisons précisées ci-dessous).

4.1. Résolution en énergie

La figure IV-6 compare les spectres de la distribution de l'énergie totale par événement obtenus par simulation (rouge) et expérimentalement (vert) sans filtrage en énergie. L'objet imagé est une source ^{99m}Tc de 2 mm de diamètre placée au centre du champ de vue et à une distance de 1,5 cm de la caméra. On visualise directement les pics photo-électriques et les événements issus de la fluorescence X du plomb (collimateur et blindage). Le bruit intrinsèque n'est pas simulé. On constate un bon accord entre ces spectres, même si une différence de comportement est perceptible au-delà de 140 keV (asymétrie pour la simulation). Ceci est probablement dû au fait que le modèle analytique est d'autant moins performant que les γ interagissent en profondeur (plus de lumière directe collectée). La valeur de résolution à 140 keV mesurée pour la simulation est de 14,2 % à comparer aux 11,3 % mesurés avec TReCam, soit une erreur proche de 20 %. Ce résultat est satisfaisant, ce d'autant plus que la simulation sous-estime la performance de TReCam, ce qui permettra en tout état de cause de valider les résultats de détectabilité obtenus.

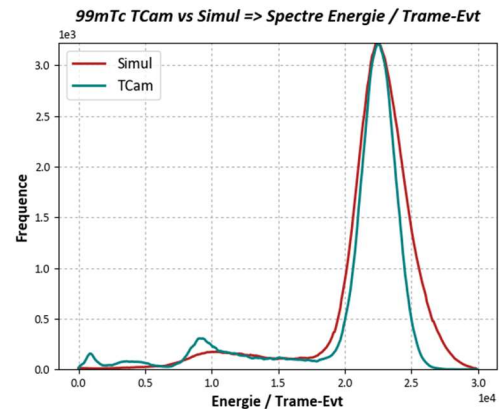


Figure IV-6 Spectres d'énergie totale par événement (simulation vs expérience)

4.2. Résolution spatiale

La résolution spatiale intrinsèque de TReCam a été estimée à partir d'une mesure expérimentale réalisée lors de la thèse d'E. Netter et à l'aide d'une source ultra-collimatée de 0,5 mm sur une longueur de 2 cm. Nous comparerons donc les 0,82 mm obtenus par simulation à cette valeur de 0,95 mm (au centre) mesurée par E. Netter.

4.3. Efficacité de détection

L'efficacité de détection permet de s'affranchir de la modélisation du temps mort. Les activités des sources utilisées pour mesurer expérimentalement cette efficacité ont été dimensionnées à des taux de comptage tournant autour de $50 \text{ cp}\cdot\text{s}^{-1}$, typiques de l'activité des GS. La comparaison des taux de comptage a été réalisée avec le collimateur en plomb et à partir d'une situation mimant la détection d'un GS situé à une distance moyenne de 1,5 cm de la fenêtre d'entrée de TReCam. On a utilisé pour cela une source liquidienne de 50 kBq de ^{99m}Tc placée dans un puits cylindrique (dimensions analogues à celles typiques d'un GS : 8 mm de diamètre et hauteur de 8 mm,) percé dans une plaque de plexiglass de 15 mm d'épaisseur. On a interposé entre la source et la caméra une seconde plaque de plexiglass d'épaisseur aussi égale à 15 mm. La source a été placée au centre de l'image avec un temps d'acquisition de 5 minutes. La largeur des fenêtres en énergie TReCam et simulation ont été « ajustées » ($\sim \pm 1,3 \sigma$). L'activité effective de la source ^{99m}Tc en termes d'émission de γ de 140 keV a aussi été normalisée dans la simulation à partir des rapports d'embranchement. Enfin, le comptage du bruit de fond a bien entendu été identifié puis soustrait.

La valeur d'efficacité obtenue par simulation est égale à $4,6 \cdot 10^{-4}$ soit 86 % de celle mesurée avec TReCam. Cet accord est satisfaisant mais est en retrait d'une mesure plus ancienne réalisée à l'aide d'une source ^{57}Co de plus petite taille (diamètre 2 mm) et d'activité étalonnée à 3,0 kBq. Cette mesure donnait un accord de 95 % (fenêtrage plus délicat en raison du pic à 136 keV). L'écart simulation / TReCam observé pour la source ^{99m}Tc est probablement dû aux variations de dilution lors de la préparation de la source radioactive à partir de la concentration primaire. Cette hypothèse est confortée par les variations constatées entre plusieurs mesures réalisées durant la thèse sur plusieurs sites hospitaliers. Idéalement, il aurait fallu sacrifier l'une de nos sessions expérimentales en hôpital à des

mesures systématiques pour caractériser ces variations sur les dilutions mais, compte tenu des conditions expérimentales, ceci n'a pas été notre priorité.

L'ensemble de ces résultats atteste d'une très bonne adéquation, en termes de performances d'imagerie, de la simulation avec les caractéristiques de TReCam. Notons toutefois que la simulation tend à légèrement surestimer les performances instrumentales de la caméra. Il reste à en comprendre l'origine en plaçant cette fois la comparaison au niveau de la sortie du détecteur et des trame-événements générées par les 256 pixels.

5. Comparaison TReCam versus simulation à l'aide des critères « morphologiques »

L'accès à la morphologie de l'événement grâce au contenu des pixels de la matrice-trame permet en théorie de pousser plus loin l'analyse comparative des simulations avec TReCam et de valider définitivement la méthode. L'idée est donc de définir des indicateurs qui caractérisent directement l'étalement de la lumière dans le scintillateur tel que vu par les pixels du PSPMT.

Rappelons que nous désignons par trame la matrice dont les 256 éléments sont les valeurs du nombre de pe^- générés par chacun des 256 pixels du PSPMT suite à l'interaction d'un γ . La figure IV-7 montre un exemple de cette distribution de valeurs des pixels du PSPMT pour un événement photoélectrique. A partir de cette trame de valeurs qui contient toute l'information sur la détection de l'événement, il est bien entendu possible de le traiter. Nous avons vu comment nous tirions de ces valeurs la position et l'énergie de l'événement. En introduisant de nouveaux indicateurs, il est possible d'aller plus loin pour caractériser non seulement chaque événement mais aussi la réponse du détecteur à partir du cumul de ces événements. Il reste à proposer des indicateurs pertinents, c'est ce que nous allons voir maintenant.

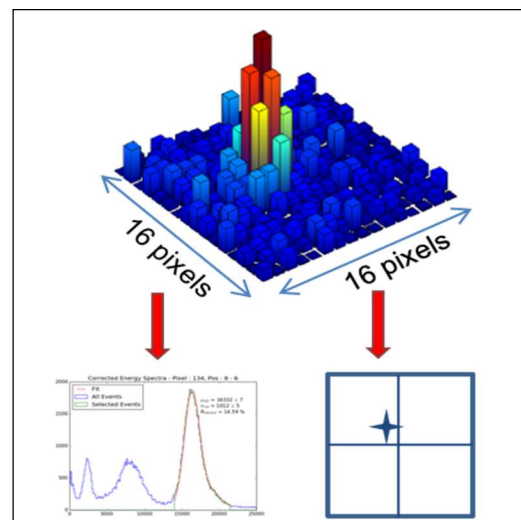


Figure IV-7 Exemple de distribution de valeurs de pixels du PSPMT pour un événement photoélectrique

5.1. Choix des critères « morphologiques »

Notre choix s'est limité à quelques indicateurs permettant de caractériser, pour chaque événement, les principales informations sur la morphologie du halo de scintillation. Nous appellerons pixels touchés de la trame-événement, les pixels qui ont généré au moins un pe^- après l'interaction du γ . On parlera aussi indistinctement de nombre de photons ou de pe^- (ces deux grandeurs étant en moyenne égales à un facteur 0,25 près). Nous commençons par les indicateurs basiques :

- $E\gamma$: énergie totale collectée, c'est-à-dire le cumul du nombre de pe^- des pixels touchés
- N_p : nombre de pixels touchés qui informe sur l'étendue du halo de scintillation
- E_{max} : nombre de pe^- générés dans le pixel qui a été le plus éclairé (pixel « max »).

On peut améliorer la finesse d'analyse à l'aide de trois autres indicateurs complémentaires :

- $\sigma = E\gamma / N_p$: densité lumineuse moyenne de l'événement
- $\mu = E_{max} / E\gamma$: fraction de la lumière totale concentrée dans le pixel « max »
- $Pk = E_{max} / \sum E_{voisins}$: valeur du pixel « max » comparée à la somme de celles de ses 8 voisins.

Le spectre d'informations ainsi balayé par ces indicateurs est large et doit permettre d'affiner notre comparaison en traquant les critères qui pourraient être facteurs de discordances entre simulation et données expérimentales.

5.2. Comparaison par critères « morphologiques » :

La comparaison menée à partir de ces critères a été réalisée dans la configuration du puits rempli d'une solution diluée au ^{99m}Tc . Cette configuration est identique à celle déjà décrite en I.B.1.3 pour la mesure de l'efficacité. La source a été placée au centre du champ de vue et la fenêtre de réjection en énergie a aussi été appliquée (coupure autour du pic photoélectrique de largeur correspondant à $\sim \pm 1,3 \sigma$). Les résultats pour les trois premiers indicateurs sont présentés sur la figure IV-8 ci-dessous qui compare, pour chaque indicateur et sur un même graphe, les spectres « simulations » et « TReCam ».

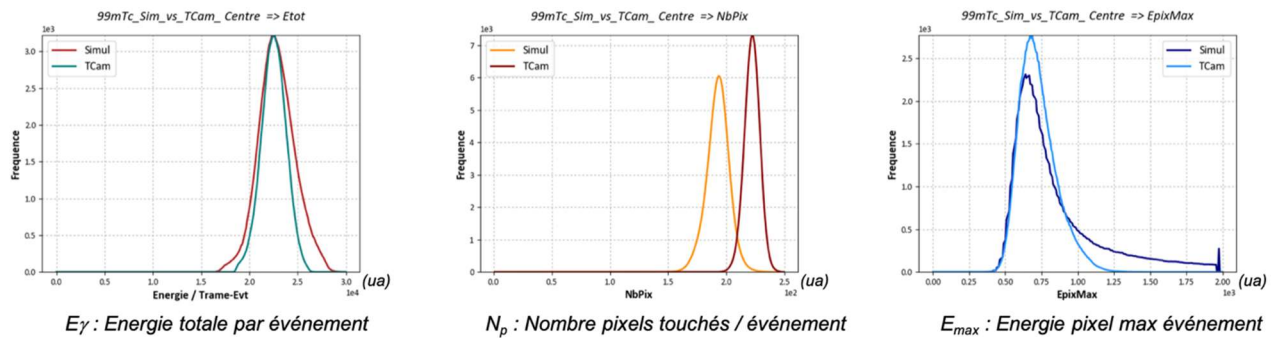


Figure IV-8 – Spectres des indicateurs de l'événement : critères morphologiques principaux

La première observation est le très bon accord entre les deux spectres de chaque indicateur. On remarque néanmoins un léger décalage pour le nombre de pixels touchés par événement (valeur la plus probable de 190 pixels pour la simulation et 220 pour TReCam). Ceci est cohérent avec la figure IV-6 qui atteste de l'existence des queues de distributions de la lumière du halo de scintillation plus étendues pour TReCam. On remarque également aussi une traîne plus marquée pour la distribution des valeurs du pixel central « simulation » par rapport au résultat expérimental. Ceci est sans doute à rapprocher de celle observée pour la mesure de l'énergie totale dans les mêmes conditions.

Le second lot d'indicateurs (Figure IV-9) confirme d'une part la qualité de l'accord et souligne à la fois le décalage déjà observé sur les spectres N_p et la différence de queue de distribution relevée sur ceux de l'indicateur E_{max} . Le dernier critère semble bien confirmer que le halo de scintillation « simulation » est légèrement plus « piqué » au centre que celui observé avec TReCam.

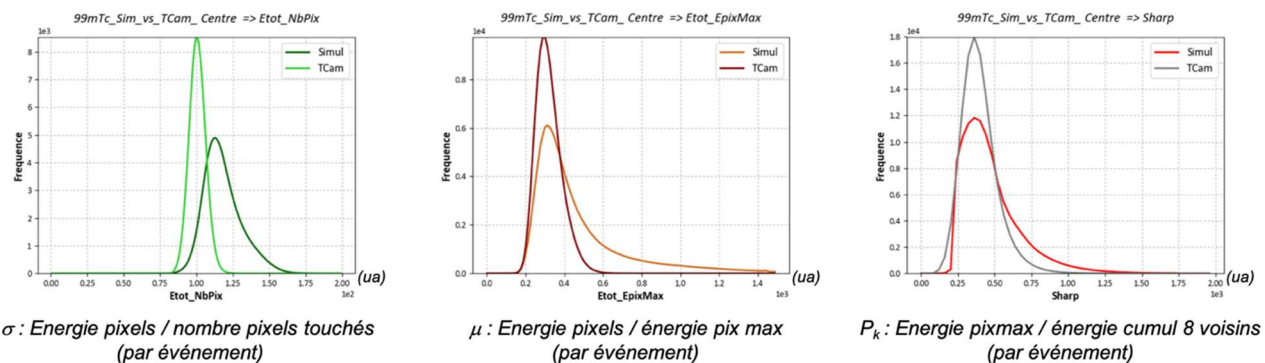


Figure IV-9 Spectres des indicateurs de l'événement : critères morphologiques secondaires

Avant de conclure sur les résultats de ces critères de comparaison, quelques mots encore sur la méthode d'analyse « morphologique ». En comparant des spectres obtenus avec TReCam concernant des événements issus de la zone « source » et d'une zone témoin de « bruit » nous avons remarqué des différences entre profils de certains indicateurs. Ces différences, qui montrent au passage que ces indicateurs ne sont pas entièrement corrélés, pourraient être utilisées pour améliorer l'efficacité de réjection du bruit et gagner encore en seuil de détectabilité. Bien entendu, à ce stade, ceci ne serait

possible que pour des événements issus du centre du champ de vue mais cette piste mérite d'être creusée à l'aire des réseaux de neurones.

Dans cette partie et à partir de deux ensembles de critères, nous avons mené une comparaison entre les caractéristiques de la caméra TReCam et celles de sa version « simulée ». Les résultats attestent d'un bon accord entre les deux approches et d'un niveau de validation qui semble au moins compatible avec les objectifs de l'étude de détectabilité du GS qui fait l'objet de ce chapitre. Il reste donc à le vérifier sur un cas standard d'imagerie de GS ce qui nécessite au préalable de définir les critères de détectabilité. C'est à partir de ces critères que sera démontrée *in fine* la fiabilité de la simulation.

II. Validation de la simulation du GS et critère de détectabilité

L'image fournie par TReCam doit permettre à l'utilisateur de se prononcer formellement sur la présence ou non des GS. Elle doit rendre compte des contrastes des structures ou objets radiomarqués entre elles. Les informations fournies sur cette image doivent être compatibles avec la prise de décision du chirurgien. L'information doit être suffisante et minimiser l'ambiguïté visuelle. La notion de qualité d'une image est difficile à caractériser et à quantifier. Il s'agit d'une mesure subjective pour l'interprétation de l'image. Afin de rendre quantifiable cette impression subjective de détectabilité, nous avons décidé d'utiliser le modèle développé par Rose à la fin des années 40 et raffiné depuis (78). Dans son modèle, Rose définit un rapport signal sur bruit (SNR) avec un seuil au-dessus duquel le contraste est suffisant pour que le signal soit toujours détecté. Ce seuil a été défini expérimentalement à partir d'un panel d'observateurs. Le critère de Rose apparait comme un critère simple, robuste et couramment utilisé en instrumentation nucléaire.

Les images nucléaires sont définies par une ou plusieurs zones correspondant à la ou aux sources radioactives d'intérêt (le signal) et par le bruit. Ces images résultent du cumul de l'ensemble des événements validés par la fenêtre en énergie. On y retrouve les événements vrais provenant directement des sources mais également d'autres phénomènes qui interfèrent et dégradent l'image. Il s'agit du bruit. Ce dernier est présent sur l'ensemble de l'image. Il existe différents types de bruit résultant d'une variation aléatoire statistique du taux de comptage, de structures physiques interposées entre l'imageur et la source, de la présence d'autres sources à proximité de l'imageur, de la non uniformité de la caméra et de son bruit intrinsèque (radioactivité naturelle du LaBr_3 , électronique...) et des défauts de reconstruction. L'homogénéité du bruit dépend de l'environnement mais aussi du détecteur.

Pour appliquer le modèle de Rose aux images nucléaires et calculer le rapport signal sur bruit (SNR), il est nécessaire de définir une région d'intérêt (ROI). Cette ROI est définie à partir de l'image du signal et caractérisée par sa forme, sa taille et sa localisation. Elle permet de calculer le nombre N_{ROI} correspondant à l'ensemble des événements dont la position est incluse dans la ROI. On définit également un nombre N_b qui rend compte de composante liée au bruit sur l'image. Sa méthode de calcul est variable en fonction des caractéristiques du bruit détecté et de son homogénéité. Le plus souvent on utilise des zones témoins de surfaces identiques à la ROI à proximité de l'image des sources étudiées.

Dans notre modèle, les structures d'intérêt correspondent à des structures radio-marquées (puits de solution de ^{99m}Tc ou GS radio-marqués). Le bruit de fond avoisinant, quant à lui, résulte des différents phénomènes : les structures interposées entre le GS et le détecteur (plexiglass ou tissu humain), la présence d'autres sources radioactives tel que le site d'injection et les contributions de bruit intrinsèques à la caméra. A cela s'ajoute la variation aléatoire statistique du taux de comptage.

A. Caractérisation des régions de comptage : ROI et zone témoin de bruit

Plusieurs paramètres doivent être définis pour caractériser la ROI.

1. Position de chaque ROI

La position des ROI doit être choisie pour rendre compte de la zone « signal » correspondant à la structure radio-marquée d'intérêt. Pour cela, nous avons décidé de faire coïncider le centre de la ROI avec celui de la structure radio-marquée d'intérêt (GS ou puits) sur l'image. Pour nos simulations, ce centre est connu. Expérimentalement, si la statistique est faible, il peut être difficile de définir ce centre. Dans ces cas particuliers, il est possible de majorer le temps de pose pour améliorer le contraste et améliorer la visibilité de structure radioactive d'intérêt.

2. Délimitation du contour de la ROI :

Nous avons opté pour l'utilisation de ROI circulaire en accord avec la forme sphérique des différentes structures radio-marquées (puits, ganglions). Deux modes ont été comparés pour déterminer le rayon de la ROI :

- Soit en utilisant le contour réel physique des sources simulées (cylindre de rayon 4mm) comme c'est le cas sur la figure IV-10.
- Soit en utilisant le contour englobant l'ensemble des pixels dont la valeur correspond à 50% de celle du pixel ayant la valeur la plus élevée (pixel « max »). Cette approche nous permet de nous émanciper de la taille réelle de l'objet signal (ce qui est conforme à la clinique où les dimensions du GS sont inconnues avant son exérèse). Cette approche nécessite une statistique suffisante pour définir visuellement la surface. On peut être amené à réaliser des acquisitions plus longues pour avoir le contraste suffisant (Figure IV-11).

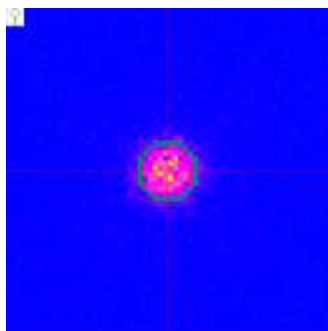


Figure IV-10 Définition de la surface de la ROI par l'option 1 sur une image de simulation d'une acquisition d'un puits de 8mm de diamètre avec une activité de 50kBq pendant 5 minutes sous 1,5 cm de plexiglass

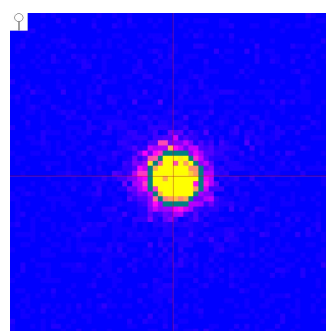


Figure IV-11 Définition de la surface de la ROI par la méthode 2 sur une image de simulation d'une acquisition d'un puits de 8mm de diamètre avec une activité de 50kBq pendant 5 minutes sous 1,5cm de plexiglass. Saturation de l'échelle visuelle à 50% de la charge du pixel maximum (jaune)

3. Zones témoins pour l'estimation du bruit

Pour tenir compte de l'inhomogénéité potentielle du bruit sur l'image, un échantillonnage spatial autour de la structure d'intérêt a été réalisé à partir de 8 zones de comptage circulaires et de surfaces identiques à celle de la ROI. Ces surfaces ne doivent en aucun cas se chevaucher sur l'image (Figure IV-12).

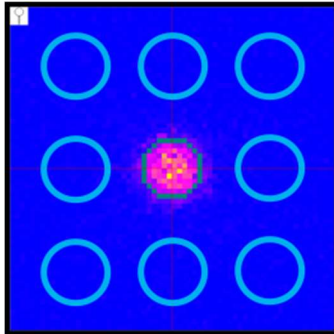


Figure IV-12 Définition des aires de comptage du bruit autour de la ROI sur une image de simulation d'une acquisition d'un puits de 8mm de diamètre avec une activité de 50kBq pendant 5 minutes sous 1,5cm de plexiglass

B. Caractérisation du rapport signal sur bruit (SNR)

En imagerie médicale, il existe plusieurs façons d'estimer le SNR. Nous précisons ci-dessous la forme que nous avons choisi d'utiliser.

1. Calcul du SNR

Dans notre modèle, on définit N_s comme le nombre des événements (*source + bruit*) qui ont participé à la formation de l'image dans la ROI et N_b comme étant la moyenne des nombres d'événements (bruit) N_i participant à la formation de l'image au sein des 8 zones de comptage préalablement définies en dehors et autour de la ROI :

$$N_b = \frac{1}{8} \sum_{i=1}^8 N_i \quad \text{avec l'écart type } \sigma_b = \sqrt{\frac{1}{8} \sum_{i=1}^8 (N_i - N_b)^2}$$

Ainsi le SNR est défini par : $SNR = \frac{N_s - N_b}{\sigma_b}$

2. Corrélation du SNR avec le critère de détectabilité d'une structure

La détectabilité par un observateur d'une structure sur une image est corrélée à la valeur de ce SNR. D'après les travaux de Rose réalisés avec un panel d'observateurs, lorsque le SNR est supérieur à 5, le contraste est suffisant pour que la structure d'intérêt soit visible. Entre 3 et 5, la visibilité de la structure est difficile. En dessous de 3, le contraste de l'image est insuffisant pour permettre une visualisation et interprétation de l'image (79).

3. Estimation du SNR

Pour conclure sur le SNR et la robustesse de son estimation, nous avons établi quelques éléments de comparaison. Nous avons d'une part discuté sa stabilité en fonction du mode de définition du rayon de la ROI. D'autre part, nous avons regardé la concordance entre le SNR mesuré expérimentalement et celui fourni par la simulation.

3.1. Comparaison du SNR avec les deux modes « rayon » pour la définition de la ROI

A partir de clichés réalisés pour trois différentes profondeurs (1,5 cm, 3 cm et 4,5 cm) au sein d'un bloc de plexiglass d'une source simulée cylindrique de 8 mm de diamètre ayant une activité de 10 kBq (^{99m}Tc) et un temps d'exposition de 1 heure, les deux options de calcul de la surface de la ROI ont été comparées. Les résultats sont donnés sur la figure IV-13.

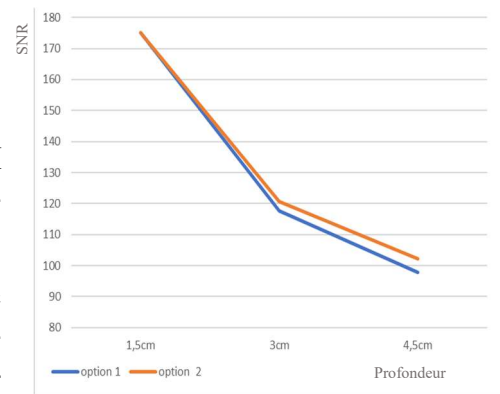


Figure IV-13 SNR pour une source de 10kBq en fonction de la profondeur (plexiglass), temps d'exposition 1 heure avec 2 méthodes différentes de calcul de la ROI

On vérifie bien d'abord que la valeur du SNR croît avec l'augmentation du temps d'exposition, ce qui est une conséquence directe de l'augmentation de la statistique de comptage. D'autre part, les valeurs de SNR diffèrent peu selon le mode choisi. On constate toutefois une légère différence lorsque la source imagée se situe en profondeur. Enfin, les valeurs de SNR mesurées ici sont très élevées par rapport au seuil de détectabilité. Ceci est dû à la longueur du temps d'exposition et à l'absence de bruit diffusé induit par la présence d'une autre source à proximité.

Pour valider ces résultats sur les durées qui seront utilisées ultérieurement, nous avons simulé la même source à une profondeur de 4,5 cm dans du plexiglass avec cette fois des acquisitions de 10 s, 30 s et 60 s. Chaque simulation d'acquisition a été réalisée plusieurs fois (90 fois pour les 10 s, 30 fois pour les 30 s et 15 fois pour les 60 s). Nous avons calculé un SNR moyen avec les deux options de calcul de la surface. On obtient (Tableau IV-1) :

Tableau IV-1 SNR moyen avec les deux options de calcul de la surface

	Temps d'acquisition de 10 s	Temps d'acquisition de 30 s	Temps d'acquisition de 60 s
SNR option 1 (+/- écart type)	18 (+/- 8)	34 (+/- 18)	44 (+/- 21)
SNR option 2 (+/- écart type)	19 (+/-9)	33 (+/-16)	46 (+/- 14)

Les résultats sont à nouveau très proches entre les deux modes pour les différents temps de pose. Dans le reste des simulations, nous utiliserons seulement l'option 1 où la dimension de la surface de la ROI est prise identique à celle de l'objet physique à imager, la position et les dimensions exactes de l'objet étant parfaitement connues dans nos simulations.

3.2. Comparaison de la SNR entre la simulation et l'expérimental.

Nous avons comparé les SNR mesurés sur une image réelle puis simulée d'une source de 50 kBq à 1,5 cm de profondeur de plexiglass pendant une durée d'exposition de 5 mns. Les valeurs respectives sont $\text{SNR}_{\text{exp}} = 208$ (figure IV-14) et $\text{SNR}_{\text{sim}} = 238$ (figure IV-15), soit un accord de 87,4% entre les deux. On notera que l'étalement de l'image de la source simulée est moindre que dans l'image réelle. Ceci impacte sans doute le SNR lorsque la ROI = 4 mm de rayon.

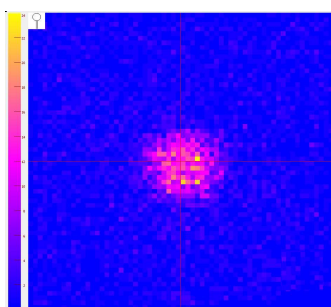


Figure IV-14 Image réelle d'une source de 50 kBq à 1,5 cm de profondeur et de diamètre 8 mm pendant 5 min

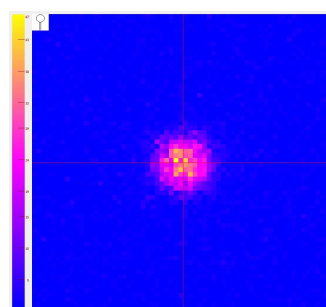


Figure IV-15 Image simulée d'une source de 50 kBq à 1,5 cm de profondeur et de diamètre 8 mm pendant 5 min

Nous avons comparé cette même scène dans les conditions expérimentales et en simulation pour des durées d'acquisition de 10 s, 30 s et 60 s. Chaque acquisition ayant été réalisée plusieurs fois (5 fois pour les 60s, 10 fois pour les 30s et 30 fois pour les 10s). Nous avons calculé un SNR moyen pour les images de l'acquisition réelle et simulée. On obtient le tableau IV-2.

Tableau IV-2 SNR moyen pour des images réelles et simulées pour des durées d'acquisition de 10, 30 et 60 s.

	Temps d'acquisition de 10 s	Temps d'acquisition de 30 s	Temps d'acquisition de 60 s
SNR image réelle (+/- écart type)	98 (+/- 41)	158 (+/- 73)	194 (+/- 42)
SNR image simulée (+/-écart type)	90 (+/-20)	121 (+/-23)	177 (+/- 57)

On relève une bonne concordance de la moyenne du SNR entre la simulation et l'expérimentation dont les valeurs varient de 77 à 92 % selon temps d'acquisition. En revanche, même si la variation de l'écart-type en fonction du temps d'acquisition ne paraît pas stable, il semble exister une grande variabilité de la mesure du SNR. Liée à l'importance des fluctuations sur la mesure du bruit de l'image à faible comptage, elle s'exprime de façon plus importante sur la mesure du SNR_{exp} que sur celle de SNR_{sim} . Une explication pourrait être que, contrairement au bruit simulé dont nous générons le taux à partir d'un tirage aléatoire autour d'une moyenne tabulée expérimentalement, le bruit « réel » comporterait une composante systématique.

Même si certains aspects de ces mesures ne sont pas complètement maîtrisés du point de vue de l'interprétation statistique, nous retiendrons de ces résultats la bonne concordance entre les mesures du SNR expérimental et simulé. Nous avons donc estimé l'ensemble de la méthode (simulation et critère de détectabilité) suffisamment robuste pour étudier de façon réaliste les performances de TReCam dans différentes scènes opératoires et identifier ses limites d'exploitation.

III. Détectabilité du GS avec TReCam pour la procédure SNOLL

L'étude de la détectabilité du GS dans la procédure SNOLL va donc être menée par simulation et à l'aide des critères définis ci-dessus. Avant de présenter les résultats, nous allons décrire les conditions expérimentales caractéristiques de la procédure SNOLL qui ont été modélisées dans la simulation.

A. Définition des conditions de la simulation choisie pour l'étude

Comme pour toute simulation, il est nécessaire de définir en premier lieu la géométrie de la scène opératoire puis les sources radioactives typiques de la procédure.

1. Modélisation de la scène opératoire typique de la procédure SNOLL

Pour simuler la procédure *SNOLL*, nous avons défini dans GATE le champ opératoire sous forme d'un sein et d'un creux axillaire droit. La caméra TReCam, intégrant cette fois le nouveau collimateur en tungstène, est positionnée en regard du creux axillaire (Figure IV-16).

En pratique, le sein et le creux axillaire sont représentés par deux parallélépipèdes en matériau « Breast » défini dans la base de données « GateMaterials.db ». Les dimensions réalistes proviennent de celles d'un TEMP TDM d'une patiente. Ainsi pour le sein et l'aire axillaire, elles sont respectivement de $14 \times 14 \times 6 \text{ cm}^3$ et $7,5 \times 7 \times 6 \text{ cm}^3$.

Spontanément peu évident, le parallélépipède est apparu la forme la plus fidèle pour reproduire la réalité. Il s'agit d'une imagerie de contact générant obligatoirement des phénomènes de pression et de déformation de la structure la moins dure. Lorsque la patiente se trouve en décubitus dorsal, bras d'équerre à 90 degrés, le poids du sein, de la caméra et la force exercée par l'opérateur déforment le sein et le creux axillaire, la surface de contact s'aplanit. La déformation des tissus est difficile à appréhender en simulation. Par souci de congruence entre la structure anatomique et la caméra, la forme parallélépipède a donc été retenue.

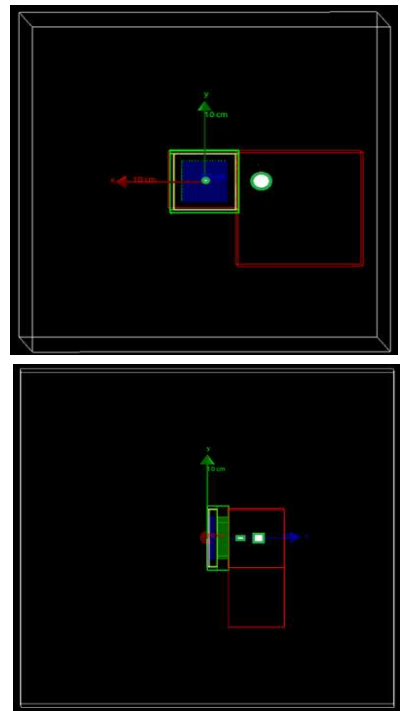


Figure IV-16 Simulations scènes opératoires SNOLL avec TReCam

2. Définition des sources radioactives

Le site d'injection ou site tumoral est représenté par une sphère de 1 cm de diamètre avec une activité de 6 MBq, activité estimée le lendemain de l'injection d'une source de ^{99m}Tc (le radioélément d'intérêt pour la procédure *SNOLL*) avec une activité 60 MBq environ (ce qui est en concordance avec le protocole clinique). Ce site d'injection a été situé à une profondeur fixe de 1,5 cm. Les GS sont représentés par une source cylindrique radioactive de 8 mm de diamètre et de 8 mm de hauteur. Ces dimensions et cette forme constituent une approche des mensurations moyennes d'un ganglion axillaire. Le taux de radioactivité d'un GS est variable mais dépasse rarement les 100 kBq au moment de l'opération.

En combinant les caractéristiques géométriques et les taux de radioactivité, on atteint un nombre de simulations réalisables très élevé. Dans cette thèse, nous avons choisi de traiter le cas le plus défavorable (du point de vue de la détectabilité) où le GS présente une faible activité égalité 10 kBq avec un site d'injection tumoral situé à l'extrémité du quadrant supéro-externe (QSE) à différentes distances du GS. En général, l'activité des GS est supérieure. Ce choix de configuration permet d'accéder à des situations cliniques plausibles mais rares et de mettre en évidence les éventuelles limites de notre imageur.

En pratique, nous avons pris le parti de ne simuler qu'un seul GS au centre de l'imageur. Les paramètres de détectabilité liés à la présence de plusieurs GS ne seront donc pas étudiés ici (nombre, distance inter GS, rapport d'activité inter GS, rapport de taille, profondeur...). Ce choix est justifié par le fait que, bien que la visualisation simultanée de plusieurs GS lors de la chirurgie soit une information importante, elle n'est pas primordiale. L'objectif de la chirurgie est de retirer l'ensemble des GS même ceux de faible activité. Ainsi, l'étape consistant à s'assurer de l'absence de radioactivité résiduelle dans le champ opératoire, et donc de l'absence de GS résiduel après l'ablation, est la plus

importante. Il nous a semblé plus pertinent de privilégier la robustesse du résultat de détectabilité d'un seul GS de faible activité que de fragiliser son interprétation en compliquant la scène opératoire. L'étude multi-GS pourra être poursuivie après la thèse.

3. Définition des paramètres de l'étude par simulation

L'ensemble des simulations a été acquis et traité avec le logiciel d'interface clinique TReQcam en faisant varier les paramètres suivants :

3.1. Conditions « expérimentales »

- Distance centre à centre entre le site d'injection et le GS : 4 valeurs ont été étudiées à savoir 8 cm, 6 cm, 5 cm et 4 cm
- Profondeur du GS : 3 valeurs différentes de profondeur 1,5 cm, 3 cm et 4,5 cm. Ces profondeurs sont réalistes pour les GS.
- Durée d'acquisition : 3 durées ont été étudiées 10 s, 30 s et 60 s. La durée d'une minute étant le temps maximum qu'un opérateur consacre en pratique à la réalisation d'une seule acquisition.

3.2. Critères de validation des événements : réglage de la fenêtre en énergie

Le choix de la fenêtre de réjection en énergie a fait l'objet d'une attention particulière car c'est le principal critère que TReQcam utilise pour sélectionner les événements participant à la formation de l'image. A partir des simulations correspondant à une distance site d'injection-GS de 4 cm, une étude spécifique de l'influence du choix de la fenêtre en énergie sur la détectabilité du GS a été réalisée. Quatre fenêtres en énergie ont été testées (figure IV-17) :

- Fenêtre en énergie similaire à celle utilisée dans l'étude clinique, c'est-à-dire à $\sim \pm 1,3 \sigma$ autour de l'énergie E_{pk} du pic photo-électrique ^{99m}Tc à 140 keV (bornes rouges).
- Fenêtre en énergie ne sélectionnant que les événements ayant une énergie supérieure ou égale à E_{pk} (bornes vertes)
- Fenêtre en énergie ne sélectionnant que les événements dont les énergies sont comprises entre 50% en plus ou en moins de E_{pk} et donc définie à partir de la largeur à mi-hauteur du pic photoélectrique (bornes violettes)
- Fenêtre en énergie ne sélectionnant que les événements dont l'énergie est supérieure à 85% de E_{pk} (bornes noires).

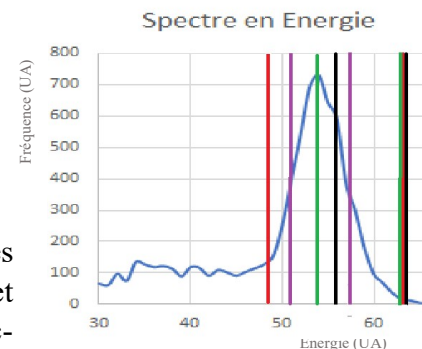


Figure IV-17 Différentes fenêtres en énergie utilisées pour générer les images

L'influence de ces fenêtres sur la détectabilité est présentée dans les résultats. On peut ici déjà dire que dans l'absolu, ils illustrent la nécessité de compromis à établir du point de vue de la statistique de comptage entre taille et propreté de l'échantillon de mesure. Toutefois, pour rendre possible la transposition de nos résultats de simulation avec ceux de l'évaluation clinique, nous avons choisi de travailler par défaut avec la fenêtre utilisée pour le protocole clinique, soit $\sim E_{pk} \pm 1,3 \sigma$.

3.3. Critères de validation des événements

Le critère de détectabilité de Rose préalablement défini comporte deux seuils. Au-dessus du seuil de 5, la détectabilité de la structure est jugée facile. En dessous du seuil 3, la détectabilité de la structure est estimée impossible. Entre les deux seuils, la détectabilité est variable. Nous avons étalonné ces deux seuils à partir de simulations visualisées par deux chirurgiens différents. L'un aguerri à la visualisation des images nucléaires et connaissant le résultat attendu de la simulation (moi-même), et l'autre novice dans l'interprétation des images et ne sachant pas si un GS radioactif était présent sur

au sein de la simulation. Les résultats présentés ci-dessous ont été obtenus pour un ensemble d'acquisitions simulées 15 fois et une moyenne du SNR a été calculée à partir des différentes simulations.

B. Résultats

Les résultats présentés dans les figures IV-18 et IV-19 correspondent à l'utilisation d'une fenêtre en énergie similaire à celle utilisée usuellement en clinique (bornes rouges).

4. Seuil de Rose

Concernant les seuils de Rose, il ressort que ces derniers peuvent être abaissés de moitié dans notre expérience. Il n'existe pas de discordance d'interprétation des images entre les deux chirurgiens. En dessous d'un SNR de 1,5, il est extrêmement difficile, voire impossible, d'interpréter l'image et au-dessus d'un SNR de 2,5, la structure est visible sans ambiguïté. Lorsque le SNR est situé entre ces deux seuils, la détectabilité et l'interprétation de l'image sont facilitées par le regroupement des pixels (regroupement 4x4) et par l'utilisation d'une échelle de couleur. Pour illustrer ces remarques, voici l'exemple de l'image simulée d'un GS de 10 kBq situé à 3 cm de profondeur avec une distance GS-point d'injection de 4 cm (SNR moyen 1,5) utilisant deux types de traitement de l'image (Figures IV-18 et IV-19).

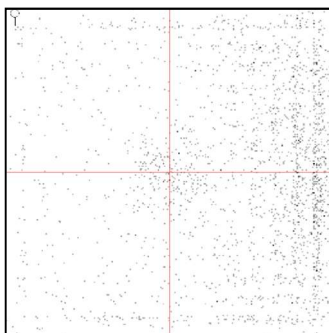


Figure IV-18 Image simulée d'un GS de 10 kBq situé à 3 cm de profondeur avec une distance GS-point d'injection de 4 cm acquisition sans regroupement et échelle de gris

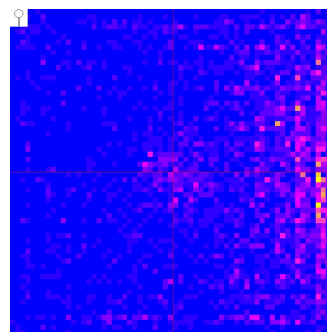


Figure IV-19 Image simulée d'un GS de 10 kBq situé à 3 cm de profondeur avec une distance GS-point d'injection de 4 cm acquisition avec binning 4*4 et échelle de couleur

5. Détectabilité du GS en fonction de sa profondeur et de la proximité du site d'injection

La figure IV-20 est constituée de trois graphes, montrant pour trois temps d'exposition différents (10 s, 30 s, 60 s) la détectabilité du GS en fonction de la profondeur pour différentes distances GS-site d'injection. Sur cette figure, l'aspect des graphes est assez similaire entre les trois temps d'exposition.

Le temps de pose semble avoir une faible contribution dans la détectabilité de la structure radioactive d'intérêt. Par contre, la distance GS-site d'injection et la profondeur du GS ont un rôle fondamental dans la détection des GS. Plus la distance GS-site d'injection est faible, moins bonne est la détectabilité. Il en est de même pour la profondeur du GS. Ainsi, en combinant ces deux paramètres, nous obtenons les conclusions suivantes pour caractériser la détectabilité du GS par notre gamma caméra simulée :

- La détectabilité du GS n'est jugée impossible ($SNR < 1.5$) que dans un seul cas, celui le plus péjoratif correspondant à une profondeur de 4,5 cm et une distance GS-Tumeur de 4 cm.
- La détection est considérée « limite » et nécessite des adaptations d'échelle et de regroupement SNR (entre 1.5 et 2) dans les 3 cas suivants : lorsque la distance GS-site d'injection est de 4 cm et que le GS est situé entre 1,5 cm et 3 cm de profondeur et lorsque la distance GS-site d'injection est de 5 cm et que la profondeur du GS est à 4,5 cm.
- Dans toutes les autres configurations, la détectabilité est établie et démontrée.

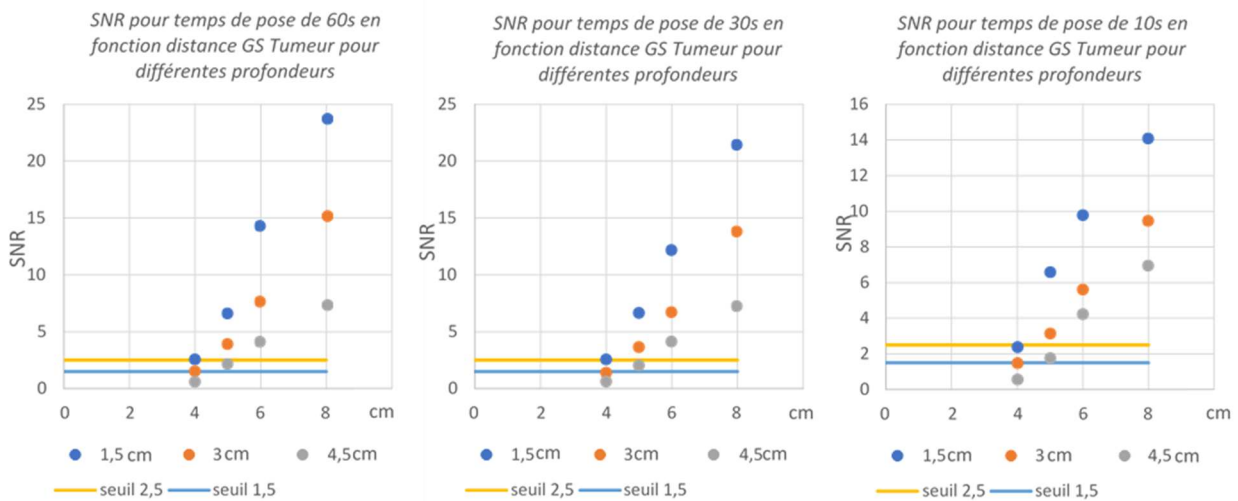


Figure IV-20 SNR pour différentes profondeurs du GS et différentes distances GS-Site d'injection pour trois temps de pose différents

6. Détectabilité du GS en fonction du temps d'exposition

La figure IV-21, composée de deux graphes, présente le SNR en fonction du temps de pose pour les simulations décrivant deux distances GS-site d'injection différentes de valeurs 8 cm et 4 cm. Ces distances correspondent aux situations où le SNR est estimé respectivement maximal et minimal. Les autres distances GS-Tumeur ne sont pas présentées ici.

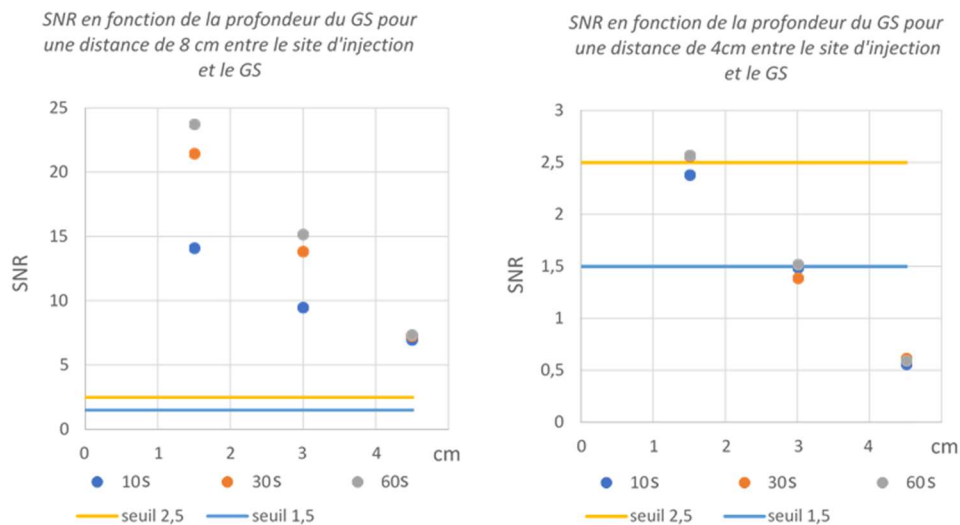


Figure IV-21 SNR pour deux distances GS - Tumeur (8 cm et 4 cm) pour trois profondeurs du GS (1.5 cm, 3 cm et 4.5 cm) et 3 temps d'exposition différents (10 s, 30 s et 60 s)

Comme le laissaient présager les résultats précédents, la majoration du temps de pose entre 10 s et 60 s augmente très peu le SNR. En particulier, cette majoration n'est pas suffisante pour détecter à 60 s la présence d'un GS qui n'est pas visualisé à 10 s. Nous constatons donc que l'augmentation du temps de pose entre 10 s et 60 s ne modifie pas la détectabilité du GS par l'opérateur. Ce constat est d'autant plus vrai que le SNR est faible. Par contre, dans les situations favorables (distance GS-Tumeur à 8 cm), le SNR est élevé (structure détectable d'emblée) pour des durées d'acquisition réduites. Ce SNR augmente rapidement avec le temps d'exposition.

7. Détectabilité du GS en fonction du choix de la fenêtre de réjection en énergie

La figure IV-22 représente les SNR mesurés avec les différentes fenêtres en énergie exposées préalablement. Ceci pour différentes profondeurs d'un GS situé à 4 cm du site d'injection. La meilleure fenêtre en énergie est celle sélectionnant uniquement les événements dont l'énergie est supérieure à celle de l'énergie E_{pk} (bornes vertes). Cette configuration améliore grandement la détectabilité et permet de rendre visible des GS initialement non visualisés pour la configuration où le GS est situé à 4 cm du site d'injection et à une profondeur de 4,5 cm ou plus.

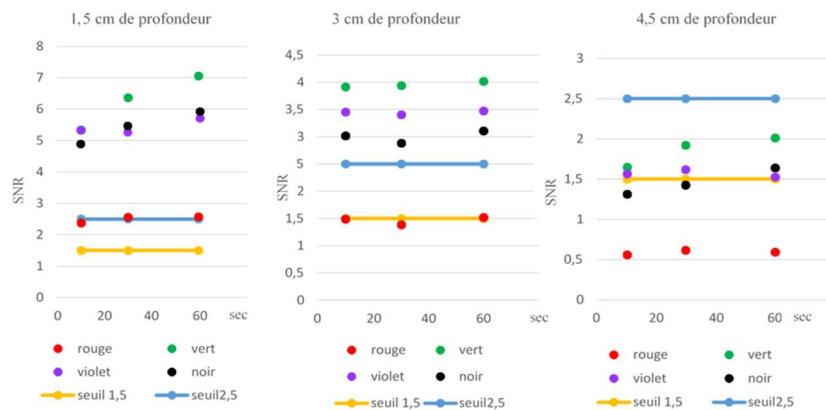


Figure IV-22 SNR mesuré pour les quatre types de fenêtre de réjection en énergie (3 profondeurs de GS et distance GS-site d'injection de 4cm)

8. Discussion générale

Le principal facteur limitant la détectabilité du GS est le bruit généré par la diffusion des rayons γ en provenant de la source et interagissant dans le tissu mammaire et axillaire. Ce phénomène est d'ailleurs visible sur les images avec une inhomogénéité du bruit et un gradient d'activité (plus de bruit au niveau du côté où est présent la source). Ce bruit est d'autant plus important que la zone explorée par l'imageur est proche du site d'injection. La faible activité donnée au GS dans nos simulations permet de rendre compte de l'impact du bruit sur les limites de détection de l'imageur. L'impact du bruit sur la détectabilité est d'autant plus négatif que le GS est faiblement radioactif et/ou profond.

Dans les différentes situations cliniques simulées, on constate, dans la plupart des cas, d'excellentes performances de l'imageur en termes de détectabilité. Pour les cas de non détection, rappelons qu'ils correspondent à des configurations à la fois très peu fréquentes et particulièrement péjoratives, même en termes d'imagerie. C'est le cas des configurations anatomiques où le GS est situé à courte distance du site d'injection. Il en est de même pour la profondeur maximale de 4,5 cm entre la peau et le GS qui correspond en clinique à la limite de profondeur pour un GS axillaire.

La qualité de ces résultats doit néanmoins être tempérée car notre simulation s'est uniquement intéressée à la détection d'une structure d'intérêt située au centre de l'imageur et nous n'avons pas simulé de source située sur d'autre zone du détecteur et la validité de notre simulation n'a pas été testée pour l'ensemble du champ de vue de la caméra. Ces mesures seront réalisées lorsque l'implémentation des réseaux de neurones dans la caméra aura été validée. Compte tenu des résultats préliminaires déjà obtenus (cf. chapitre III), on peut néanmoins d'ores et déjà affirmer raisonnablement que ces très bonnes performances de détectabilité seront extrapolables à une bonne partie du champ de vue.

Le choix de la fenêtre en énergie apparait aussi comme un paramètre important, surtout dans les situations cliniques critiques où le bruit est fréquent et altère la détectabilité par l'imageur. La fenêtre en énergie choisie classiquement lors du protocole clinique et qui consiste à sélectionner l'ensemble des événements ayant une énergie autour de E_{pk} n'est pas forcément la mieux adaptée pour les GS profonds et proches du site d'injection. Les photons γ émis par le GS sont noyés dans ceux provenant du phénomène de diffusion. Ce type de sélection énergétique n'est pas suffisamment sélectif pour

rejeter les rayons γ diffusés et dépend de la résolution en énergie de l'imageur. Les fenêtres dont la borne énergétique inférieure est située sur l'énergie E_{pk} semblent plus intéressantes. Ce type de fenêtre en énergie, bien que supprimant des événements utiles provenant du GS, permet de diminuer une grande partie du diffusé générant le bruit, et augmente ainsi le SNR. Ainsi des structures non détectables deviennent visibles ou de visibilité accrue. Les performances de l'imageur en termes de détectabilité en sont significativement améliorées.

Enfin, lorsque le SNR est faible au bout de 10 s, il n'y a paradoxalement que peu d'intérêt d'augmenter le temps de pose jusqu'à 60 s. ce qui veut dire en clinique que si aucune structure radiomarquée n'est identifiée en 10 s, il existe peu d'intérêt à poursuivre la pose dans la même position.

IV. Conclusion de l'étude et implications cliniques potentielles

Cette étude a permis de mettre en évidence des paramètres importants pour la pratique clinique lors de l'utilisation de la gamma caméra dans la PGS du *SNOLL* mammaire. C'est en particulier le cas du choix de la fenêtre en énergie utilisée qui doit être soigneusement définie à partir du photopic du ^{99m}Tc . L'étude a montré que le type de fenêtre choisi selon la méthode classique pour l'évaluation clinique n'est pas le plus performant en termes de détectabilité dans les situations de bruit diffusé important. Il est dans ce cas préférable de privilégier les événements avec une haute énergie tout en préservant une statistique d'événements suffisante pour former l'image. Au vu de nos résultats, la borne inférieure de la sélection en énergie doit être située à proximité de l'énergie E_{pk} pour avoir le meilleur compromis entre le bruit et les événements provenant du GS. Concernant les gains de détectabilité à l'optimisation instrumentale telle que menée durant cette thèse, nous n'avons pas cherché à les quantifier car nous sommes partis d'emblée de la meilleure configuration obtenue.

Du point de vue de l'optimisation du radioguidage, l'absence de visualisation de structure radioactive après une pose de 10 s invite à ne pas prolonger ce temps d'exposition mais plutôt à déplacer la caméra pour explorer différemment l'aire d'intérêt. Il est donc préférable de privilégier une exploration fondée sur différentes positions de l'imageur avec des temps de pose courts et n'excédant pas 10s. De même, ces résultats montrent que la réalisation d'une nouvelle exploration du creux axillaire après la tumorectomie peut avoir un intérêt dans la détection de GS résiduel. A fortiori dans les cas où le site d'injection est proche du creux axillaire, la tumorectomie permet de retirer le site d'injection et de diminuer le bruit induit qui gêne la détection du GS. Enfin, il est possible d'améliorer simplement la visualisation des GS grâce à l'utilisation d'échelles visuelles en couleurs dédiées et de regroupement (binnage) des pixels voisins. Dans le souci de réaliser une interface homme machine privilégiant l'expérience et les usages du chirurgien (préférence d'image en noir et blanc évoquant des clichés radiographiques), cette technique simple et efficace est restée sous employée. Toutefois, il faut garder également à l'esprit que le regroupement de pixel entraîne une impression de dynamique plus lente lors de l'acquisition en direct avec des courts temps d'exposition. Le regroupement 4x4 semble un bon compromis. Après cette évaluation simulée, nous allons présenter les résultats de notre étude clinique réalisée avec TreCam.

Chapitre V Etude clinique : l'imageur TReCam dans la procédure *SNOLL*

I. Le rationnel de notre étude clinique

Comme nous l'avons déjà mentionné, la principale difficulté lors de la chirurgie des cancers non palpables du sein est l'accès en per opératoire à la localisation précise du cancer ainsi qu'à ses limites pour permettre une exérèse complète avec des marges carcinologiques suffisantes tout en respectant autant que possible le tissu mammaire sain.

La procédure *SNOLL*, basée sur l'injection d'un marqueur aspécifique (le plus souvent isotopique) au niveau de la tumeur, constitue une option chirurgicale séduisante. Elle permet de repérer la zone d'intérêt (lésion non palpable) et de guider son exérèse tout en y associant une PGS. L'injection au niveau du cancer se fait sous contrôle échographique ou mammographique. Le cancer est ainsi repéré tandis qu'une partie du traceur injecté migre au niveau de l'aire ganglionnaire via les vaisseaux lymphatiques dans les GS. La procédure *SNOLL* associe donc la tumorectomie à la PGS avec la possibilité de réaliser un traitement chirurgical conservateur optimal en préservant au maximum le tissu mammaire sain et les ganglions non atteints. Le résultat esthétique dépend en partie du volume de la tumorectomie et nécessite le repérage le plus précis possible.

L'utilisation d'une gamma caméra portative telle que TReCam peut potentiellement avoir un impact sur la qualité de la chirurgie et aider à la diffusion de ce type de procédure. Forts de notre première évaluation clinique purement observationnelle dans la procédure *SNOLL* avec la gamma caméra TReCam (49), nous avons réalisé une étude clinique interventionnelle évaluant l'impact de TReCam lors de son utilisation dans la procédure *SNOLL*. La méthodologie et le design de l'étude réalisée en collaboration avec l'unité de recherche clinique (URC) de St Louis Lariboisière ainsi que les résultats sont présentés dans ce chapitre.

II. Hypothèse et objectifs de l'étude

L'hypothèse formulée dans cette étude était que l'utilisation per opératoire de TReCam améliore la qualité du geste chirurgical en apportant des informations pertinentes en per opératoire lors de la tumorectomie. Son utilisation permettrait de réduire le taux de ré intervention pour berges de tumorectomie non adéquates. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité et les éventuels bénéfices et intérêts en per opératoire du radio-imageur portatif TReCam dans la procédure *SNOLL* et en particulier lors de la tumorectomie.

III. Critères d'évaluation

Notre critère de jugement principal était le taux de ré intervention pour berges de tumorectomie non in sano ou limites.

Un certain nombre de critères secondaires ont également été étudiés pour rendre compte de la procédure *SNOLL*. Il s'agit de :

- Poids de la tumorectomie.
- Marges d'exérèse, exérèse complète ou incomplète.
- Volume de l'exérèse / Volume tumoral : $(\text{longueur} \times \text{largeur} \times \text{hauteur}) / (\pi/6)d^3$, d étant le diamètre histologique maximal de la lésion
- Résultats cosmétiques : ce résultat a été évalué par un score à 4 points utilisé par l'American Cancer Society (80):

EXCELLENT : le sein traité est quasi identique au sein non traité.

BON : la différence est mineure entre le sein traité et le sein non traité.

PASSABLE : il existe une différence évidente entre le sein traité et le sein non traité.

MEDIOCRE : les séquelles esthétiques et fonctionnelles sont majeures sur le sein traité.

- Nombre de GS prélevés
- Complications (hématomes, abcès...).

D'autres critères secondaires évaluant l'utilisation de la gamma caméra TReCam ont également été étudiés :

- Durée des différents temps d'utilisation de TReCam :
 - La veille de l'intervention et avant l'induction de l'anesthésie lors de la localisation du site d'injection au niveau du sein et des GS dans les différentes aires ganglionnaires (axillaire, sus-claviculaire, et mammaire interne).
 - Le jour de l'intervention : avant la PGS pour localiser et dénombrer les GS et en fin de PGS pour s'assurer de l'absence de radioactivité résiduelle axillaire.
 - Lors de l'exploration du sein avant la tumorectomie et en fin de tumorectomie pour l'acquisition d'images du lit tumoral après exérèse de la cible radioactive.
- Facilité d'acquisition des données évaluée sur une échelle à quatre degrés :

TRES FACILE, FACILE, DIFFICILE, IMPOSSIBLE

- Comparaison des données d'imagerie fournies par TReCam en pré opératoire immédiat et par la LS pré opératoire : similitude dans la localisation du site d'injection et dans la localisation et nombre des GS radio-marqués.

IV. Méthodologie pour l'analyse statistique

Notre étude est de type Phase II randomisée non comparative incluant 2 bras :

- Le groupe 1 : patientes ayant une exérèse de la tumeur et des GS selon la procédure *SNOLL*, **sans** l'utilisation de la caméra TReCam.
- Le groupe 2 : patientes ayant une exérèse de la tumeur et des GS selon la procédure *SNOLL*, **avec** l'utilisation de la caméra TReCam.

L'analyse principale a porté sur l'ensemble des patientes randomisées (analyse en intention de traiter). Compte tenu du type de patientes et du temps d'évaluation du critère principal, aucune patiente perdue de vue n'a été constatée.

Si on considère p la proportion de patientes sans réintervention (i.e. succès) : les hypothèses testées ont été $H_0 : p = p_0$ avec $p_0 = 80\%$ et $H_1 : p = p_1 > p_0$ avec $p_1 = 95\%$.

La puissance requise a été fixée à 80% et le risque alpha à 5%.

La taille de l'échantillon basée sur la méthode exacte proposée par R.P. A'Hern (Stat Med 2001 :20. 859-866) était fixée à $n = 30$ patientes par groupe. Le seuil pour rejeter l'hypothèse nulle était fixé à $n = 28$ patientes. Si ce seuil n'était pas atteint (défaut d'inclusion) alors le seuil de taux de non-réintervention retenu serait la valeur inférieure de l'intervalle de confiance.

Les autres données recueillies lors de la procédure ont constitué des « statistiques descriptives ».

L'analyse statistique des données a été réalisée par l'équipe de biostatistique de l'URC Saint Louis- Lariboisière.

V. Choix de la population

Les patientes initialement prévues dans cette étude devaient provenir de 4 centres différents de l'APHP.

C. Recrutement des patientes

L'ensemble des patientes présentait un cancer invasif non palpable prouvé histologiquement avec une traduction échographique et nécessitant une procédure ganglion sentinelle. Elles ont été incluses dans l'étude après signature du consentement.

D. Critères d'inclusion et de non inclusion

Critères d'inclusion

- Patientes âgées de plus de 18 ans,
- Patientes devant bénéficier d'une tumorectomie et d'une PGS pour un cancer invasif infra-clinique (image échographique) du sein confirmé par biopsie effectuée avant la chirurgie,
- T0N0 clinique,
- Avant la procédure du *SNOLL*, les patientes ont été informées sur les modalités de cette technique chirurgicale,
- Un consentement libre et éclairé.

Critères de non-inclusion

- Cancer du sein multifocal, microcalcifications diffuses,
- Cancer du sein palpable,
- Cancer du sein non palpable sans traduction échographique,
- Cancer in situ isolé,
- Cancer invasif associé à un carcinome in situ étendu,
- Patiente ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante,
- Adénopathie palpable dans le creux axillaire à l'examen clinique ou ayant une cytoponction suspecte ou positive,
- Patiente enceinte,
- Antécédent de chirurgie du creux axillaire ou de plastie mammaire,
- Allergie à l'un des composants de la technique de repérage.

VI. Conception de l'étude

E. Type d'étude

Notre étude était prospective, randomisée, non comparative incluant 2 bras, l'un avec TReCam et l'autre sans. Initialement prévue multicentrique, elle s'est finalement déroulée sur deux centres hospitaliers de l'APHP : Lariboisière et Jean Verdier.

Afin de réduire et d'éviter les biais, une randomisation a été stratifiée par centre et par blocs de tailles inégales. La liste de randomisation a été élaborée par un biostatisticien différent de celui réalisant l'analyse finale au sein de l'équipe de l'URC. Elle a été validée par le pôle Assurance Qualité du Promoteur (APHP) puis insérée dans le logiciel du CRF électronique.

La randomisation a été réalisée après recueil du consentement écrit de la patiente, par un logiciel, avec attribution d'un numéro de randomisation et du bras tiré au sort.

F. Organisation de l'étude

L'ensemble des procédures *SNOLL* ont été réalisées par des médecins seniors aguerris à la chirurgie carcinologique mammaire.

1. Avant l'intervention

Réalisation de la lymphoscintigraphie après injection de ^{99m}Tc pour les deux groupes étudiés :

Nous nous sommes inspirés du protocole décrit par l'équipe de l'HEGP (81). La veille de l'intervention, deux injections (à l'aide d'une aiguille de 20-gauge) de 0,2 mL de nanocolloïdes, dont la taille moyenne est 100 nm (50-200 nm) couplés au ^{99m}Tc et correspondant à des doses de 30 MBq chacune, ont été pratiquées. La première seringue était injectée au pôle superficiel de la lésion, la deuxième était injectée à son pôle profond. 0,1 mL de sérum physiologique était injecté avant le retrait de l'aiguille pour minimiser le reflux de la solution radioactive qui aurait fait une traînée sur l'image et aurait pu brouiller et dégrader le signal principal.

L'acquisition des images était réalisée 10 minutes et 2 heures après l'injection. Elle comportait des images thoraciques hautes en face antérieure et profil. Cette LS permettait une cartographie du drainage lymphatique de la tumeur du sein (nombre de GS visualisés, localisation axillaire ou extra-axillaire du GS) et la vérification de l'obtention d'une cible radioactive au niveau du sein compatible avec une exérèse sous radioguidage.

Dans le groupe 2, en plus de la LS, une exploration du sein et du creux axillaire était réalisée avec le radio-imageur TReCam la veille de l'intervention lors de l'admission.

2. Durant l'intervention

Dans le groupe 2, avant l'intervention, toutes les patientes ont bénéficié d'une exploration par l'imageur TReCam en plus de l'utilisation de la sonde mono-pixel traditionnellement utilisée. La caméra TReCam était utilisée par le chirurgien. Ce dernier réalisait sur la patiente en position chirurgicale (c'est-à-dire en décubitus, bras en abduction à 90°) une cartographie précise du drainage lymphatique de la tumeur du sein (nombre de GS visualisés, localisation axillaire ou extra-axillaire du ou des GS) et du site lésionnel à l'aide d'un schéma repérant la lésion par le quadrant horaire et la distance mamelon lésion.

Dans les deux groupes, après l'induction de l'anesthésie générale, une injection sous dermique de 2 cc de Bleu Patenté® (laboratoire Guerbet, Issy les Moulineaux, Paris, France) était effectuée en périaréolaire. Ce geste était suivi d'un massage doux du site d'injection pendant 3 minutes, puis l'incision cutanée de l'aisselle débutait 10 à 15 minutes après.

Sous anesthésie générale, le chirurgien procédait à l'ablation des GS avant l'exérèse de la tumeur du sein. Les GS radioactifs étaient identifiés dans le creux axillaire après une incision cutanée élective en regard de la zone de radioactivité, à l'aide de la sonde mono-pixel. Tous les GS radioactifs ("fixant") et/ou bleutés étaient prélevés.

En fin de PGS et avant la fermeture de la peau au niveau de la région de l'aisselle, l'imageur TReCam était réutilisé dans le groupe 2 en plus de la sonde mono-pixel pour vérifier que tous les ganglions radioactifs avaient été prélevés. Le chirurgien vérifiait que le nombre de GS prélevés était au moins équivalent au nombre visualisé par la LS et que leur localisation correspondait bien à celle repérée sur la LS.

Dans les deux groupes, lorsque la PGS était terminée, la sonde mono-pixel était utilisée pour repérer le site devant bénéficier de la tumorectomie avant l'incision (peau intacte). Dans le groupe 2, une exploration supplémentaire du sein était réalisée avant tumorectomie par l'imageur TReCam.

L'incision cutanée était réalisée selon les contraintes carcinologiques et cosmétiques usuelles. Dans un premier temps le chirurgien effectuait un décollement sous cutané libérant la glande mammaire. Au fur et à mesure que le décollement progressait, la sonde monopixel de détection était introduite dans le site opératoire et orientée dans les différentes directions afin de définir les limites d'exérèse. Le niveau de résection choisi avait pour but d'obtenir des limites d'exérèse en zone saine supérieures à 3 mm. La tumorectomie s'effectuait du plan superficiel sous cutané au plan profond pré-pectoral. Une fois l'exérèse effectuée, le chirurgien s'assurait de l'absence de radioactivité résiduelle au niveau du lit de la tumorectomie par la sonde mono-pixel.

Dans le groupe 2, une exploration du lit tumoral par l'imageur TReCam était effectuée en plus pendant la réalisation de l'examen extemporané ou du contrôle échographique et/ou radiographique de la pièce opératoire.

Des recoupes complémentaires ont été réalisées à la discrétion du chirurgien dans les deux groupes. Ce lit tumoral était repéré par des clips chirurgicaux. La plastie glandulaire était effectuée à l'aide d'un lambeau de glissement. La tumorectomie était orientée.

Une inversion dans les procédés avec la réalisation initiale de la tumorectomie avant la procédure GS pouvait être effectuée lorsque la tumeur était située à proximité du creux axillaire (extrémité du quadrant supéro-externe). La réalisation de la tumorectomie première permettait de réduire le bruit de fond altérant le repérage des ganglions radioactifs si nécessaire.

La PGS était suivie d'un curage axillaire classique (étages I et II de Berg) dans le même temps opératoire en cas de non-détection du GS (c'est-à-dire qu'aucun ganglion bleuté et/ou radioactif n'était identifié dans le creux axillaire). Un curage axillaire pouvait secondairement être effectué selon les indications en vigueur en fonction de l'atteinte des GS prélevés.

Dans le groupe 2, l'évaluation des difficultés d'acquisition des données ainsi que les résultats d'imagerie obtenus par l'imageur TReCam ont été rapportés en fin de chaque intervention.

G. Analyse radiologique et histologique de la pièce de tumorectomie

Dans les deux groupes, une imagerie (radiologique ou échographique) de la pièce opératoire a été réalisée pour s'assurer que la cible radiologique a bien fait l'objet de l'exérèse avec une première estimation des berges d'exérèse. Dans les deux groupes, un examen extemporané de la tumorectomie a été réalisé pour connaître la taille et les limites d'exérèse. La nécessité ou non de recoupes était laissée à l'appréciation du chirurgien (systématique en cas de berges atteintes). A partir du compte rendu anatomopathologique définitif, la taille et le volume tumoral ainsi que le volume et le poids de la tumorectomie ont été colligés. Le rapport volume tumorectomie / volume tumoral a été calculé. La limite des berges a été également mentionnée à partir des coupes histologiques.

H. Analyse histologique des ganglions sentinelles pour toutes les patientes (groupes 1 et 2)

Les GS ont fait l'objet d'une étude par coupes sériées. Une analyse par Hémateine-Eosine-Safran (HES) et une analyse immuno-histochimique par application d'anticorps anti-cytokératine ont été effectuées pour chaque GS.

I. Suivi des patientes

L'ensemble des patientes de l'étude ont été revues en consultation post opératoire quinze jours après l'intervention par les chirurgiens pour juger du résultat cosmétique de l'intervention avant traitement adjuvant.

L'indication de reprise chirurgicale a été définie lors de cette consultation (berges insuffisantes (< 3 mm) ou non in sano, GS positif nécessitant une reprise).

Toutes les patientes de l'étude ont été suivies régulièrement comme pour tout cancer du sein et le traitement adjuvant du cancer du sein n'a pas été modifié par la procédure.

VII. Résultats :

B. Caractéristiques de la population :

Quarante-sept patientes ont participé à l'étude et ont été randomisées en deux groupes : 25 patientes dans le groupe 1 (procédure *SNOLL* sans TReCam) et 22 patientes dans le groupe 2 (procédure *SNOLL* avec TReCam). Initialement prévue multicentrique, l'étude a en pratique été réalisée sur deux sites des hôpitaux universitaires Paris Seine Saint Denis ((HUPSSD), regroupant l'hôpital Jean Verdier et l'hôpital Avicenne, et à l'hôpital Lariboisière. La majorité des patientes ont été incluses dans le HUPSSD (45/47). L'âge moyen de l'ensemble des patientes était de 64,9 ans [extrêmes : 44 – 83] avec un index de masse corporelle (IMC) moyen de 27,3 [extrêmes : 18 – 41]. L'ensemble des 25 patientes du groupe 1 (100%) avaient un carcinome canalaire infiltrant. Dans le groupe 2, 16 patientes (72,7%) présentaient un carcinome canalaire invasif, 3 patientes (13,6%) avaient un carcinome lobulaire invasif, 2 patientes (9,1%) avaient un carcinome mucineux et 1 patiente (4,5%) avait un carcinome micropapillaire. L'ensemble des caractéristiques histologiques sont rapportées dans le tableau V-1.

La taille moyenne du cancer en pré opératoire pour le groupe 1 était de 8,7 mm [extrêmes : 3 – 20] et de 9,8 mm [extrêmes : 6 – 16] pour le groupe 2. Dans 51,07% des cas, le cancer était situé dans le quadrant supéro- externe (40,00% dans le groupe 1 et 63,64% dans le groupe 2). La dose moyenne injectée de ^{99m}Tc pour la procédure *SNOLL* au niveau du site tumoral en deux injections était de $65,2 \pm 14,5$ MBq [extrêmes : 30 – 120 MBq] dans le groupe 1 et de $64,2 \pm 5,4$ MBq [54 – 74 MBq] dans le groupe 2. En moyenne $0,9 \pm 0,7$ GS était visualisé ($1 \pm 0,7$ dans le groupe 1 et $0,8 \pm 0,6$ dans le groupe 2). L'ensemble des caractéristiques échographiques et de la procédure scintigraphie est reporté dans le tableau V-2.

Tableau V-1 Caractéristiques des patientes et des lésions tumorales.

Caractéristiques de la population			
	Groupe 1 : <i>SNOLL</i> sans TreCam	Groupe 2 : <i>SNOLL</i> avec TReCam	Total
Nombre de patientes	25	22	47
Age des patientes (années)			
Moyenne ± Ecart-type (Min ; Max)	65,7 ± 10,0 (45 ; 82)	63,9 ± 10,0 (44 ; 83)	64,9 ± 9,9 (44 ; 83)
Indice de masse corporelle (kg.m⁻²)			
Moyenne ± Ecart-type (Min ; Max)	26,0 ± 3,8 (18 ; 34)	28,7 ± 5,5 (22 ;41)	27,3 ± 4,8 (18 ;41)
Caractéristiques histologiques des tumeurs n (%)			
Type histologique			
<i>Carcinome canalaire invasif</i>	25 (100%)	16 (72,72%)	41 (87,23%)
<i>Carcinome lobulaire invasif</i>	0 (0%)	3 (13,63%)	3 (6,38%)
<i>Carcinome mucineux invasif</i>	0 (0%)	2 (9,1%)	2 (4,25%)
<i>Carcinome micro papillaire invasif</i>	0 (0%)	1 (4,55%)	1 (2,14%)
Score histo-pronostique (SBR)			
<i>SBR I</i>	10 (40,00%)	6 (27,27%)	16 (34,04%)
<i>SBR II</i>	14 (56,00%)	14 (63,64%)	28 (59,57%)
<i>SBR III</i>	1 (4,00%)	2 (9,09%)	3 (6,38%)
Statut des récepteurs hormonaux			
<i>Récepteur œstrogène supérieur à 10</i>	23 (92%)	20 (91%)	43 (91,49%)
<i>Récepteur œstrogène inférieur à 10</i>	2 (8%)	2 (9%)	4 (8,51%)
<i>Récepteur progestérone supérieur à 10</i>	15 (60%)	17 (77,27%)	32 (68%)
<i>Récepteur progestérone inférieur à 10</i>	10 (40%)	5 (22,72%)	15 (32%)
Statut Her2			
<i>Négatif</i>	23 (92%)	22 (100%)	45 (95,74%)
<i>Positif</i>	2 (8%)	0	2 (4,26%)
Ki 67			
<i>Supérieur à 20%</i>	19 (76%)	19 (86,35%)	38 (80,85%)
<i>Inférieur à 20%</i>	6 (24%)	3 (13,65%)	9 (19,15%)

Tableau V-2 Caractéristiques échographiques pré-opératoires.

Caractéristiques échographiques pré opératoires et lymphoscintigraphie standard pré opératoire			
	Groupe 1 : <i>SNOLL</i> sans TreCam	Groupe 2 : <i>SNOLL</i> avec TReCam	Total
Données de l'échographie pré opératoire			
Localisation sein, n (%)			
<i>Gauche</i>	16 (64,00%)	12 (54,55%)	28 (59,57%)
<i>Droit</i>	9 (36,00%)	10 (45,45%)	19 (40,43%)
Taille lésion(mm)			
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	8,7 ± 3,9	9,8 ± 3,0	9,2 ± 3,5
<i>Médiane (Q1-Q3)</i>	8,0 (6,0-10,0)	9,5 (8,0-12,0)	8,0 (7,0-11,0)
<i>Min, Max</i>	3, 20	6, 16	3, 20
Quadrant horaire, n (%)			
<i>Quadrant Sup. Interne</i>	7 (28%)	4 (18,18%)	11 (23,40%)
<i>Quadrant Sup. Externe</i>	10 (40%)	14 (63,64%)	24 (51,07%)
<i>Quadrant Inf. Interne</i>	3 (12%)	1 (4,54%)	4 (8,51%)
<i>Quadrant Inf. Externe</i>	5 (20%)	3 (13,64%)	8 (17,02%)
Distance mamelon-tumeur (mm)			
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	37,2 ± 18,7	46,6 ± 24,8	41,6 ± 22,0
<i>Médiane (Q1-Q3)</i>	30,0 (30,0-50,0)	40,0 (30,0-60,0)	38,0 (30,0-50,0)
<i>Min, Max</i>	10, 90	3, 100	3, 100
Données de la lymphoscintigraphie standard de la veille			
Radioactivité injectée (MBq)			
<i>Moyenne ± Ecart-Type</i>	65,2 ± 14,5	64,2 ± 5,4	64,7 ± 11,1
<i>Médiane (Q1-Q3)</i>	64,0 (59,0-68,0)	64,0 (60,0-65,0)	64,0 (60,0-68,0)
<i>Min, Max</i>	30, 120	54, 74	30, 120
Nombre de ganglions axillaires vus			
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	1,0 ± 0,7	0,8 ± 0,6	0,9 ± 0,7
<i>Médiane (Q1-Q3)</i>	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)
<i>Min, Max</i>	0, 2	0, 2	0, 2
Ganglions extra-axillaires vus	0	1 (mammaire interne)	1

C. Evaluation de l'objectif principal :

L'objectif des 28 patientes par groupe (permettant de confirmer ou non que le taux de réintervention pour berges d'exérèse inadéquates était au maximum égal à 20%) n'a pas pu être atteint (25 patientes dans le groupe 1 et 22 patientes dans le groupe 2).

Néanmoins, on notera que, dans le groupe 1, 2 réinterventions ont été réalisées. L'une pour une berge d'exérèse limite ayant nécessité une reprise locale au niveau de cette berge sans lésion résiduelle retrouvée et l'autre ayant nécessité également une reprise locale des berges puis une mastectomie pour lésion multifocale. Dans le groupe 2, 3 reprises ont été nécessaires dont deux par mastectomie pour lésion multifocale ou lésion supérieure à 4 cm non in sano et une reprise de berge n'ayant pas retrouvé de lésion résiduelle.

Ce que l'on peut dire en tenant compte des intervalles de confiance, c'est que dans le groupe 1 (sans TReCam), le taux de réintervention est inférieur à 26% et que dans le groupe 2 (avec TReCam), ce taux est inférieur à 35% (Figure V-1). L'effectif dans les deux groupes ne permet pas de connaître avec exactitude leur taux de reprise. Aucune interprétation du résultat n'est possible et l'utilisation de la borne inférieure de l'intervalle de confiance surestime le taux de reprise.

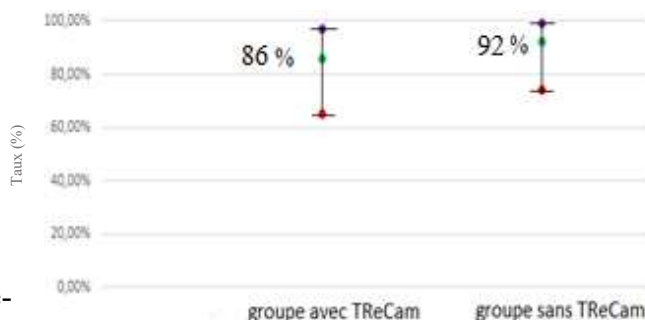


Figure V-1 Taux d'exérèse avec berges d'exérèse adéquates par groupe

D. Evaluation de la procédure SNOLL :

La durée moyenne de la procédure SNOLL était dans le groupe 1 de 73,5 mns [extrêmes : 40 -130] et de 71,2 mns [extrêmes : 45-127] dans le groupe 2.

L'ensemble des données évaluant la tumorectomie dans la procédure SNOLL est reporté dans le tableau V-3. La taille moyenne de la lésion tumorale était de 12,0 mm [extrêmes : 6- 30] pour le groupe 1 et de 16,2 mm [extrêmes : 7, 36] pour le groupe 2. Le rapport du volume de la pièce opératoire sur le volume de la lésion était de 186,3 [extrêmes : 2, 1173] dans le groupe 1 et de 79,6 [extrêmes 2, 305] dans le groupe 2.

Le résultat cosmétique est jugé excellent ou bon dans 98% des cas.

Sept patientes ont présenté des complications (un abcès, 3 lymphocèles, 1 réaction anaphylactique à l'injection du bleu diagnostiquée en salle de réveil et 2 brûlures cutanées minimales en rapport avec l'utilisation du bistouri électrique monopolaire). Lors de la lymphoscintigraphie pré opératoire, en moyenne GS axillaire radioactif a été mis en évidence par patiente [extrêmes : 0 - 2]. La double détection a permis l'exérèse de 93 GS : 47 GS soit une moyenne par patiente de 1,8 [extrêmes : 0 -5] dans le groupe 1 et 46 GS soit une moyenne par patiente 2,1 [extrêmes :0-8] dans le groupe 2. A noter, un échec de procédure GS malgré la double détection chez 6 patientes, 3 dans chaque groupe. Au total, 7 GS ont présenté une atteinte tumorale : 5 micrométastases (atteinte ganglionnaire entre 0,2 mm et 2 mm) et 2 métastases (supérieure à 2 mm). Au vu des recommandations et des discussions en réunion de concertation pluridisciplinaire, aucune des patientes de l'étude n'a été reprise pour un curage axillaire isolé.

Tableau V-3 Evaluation de la procédure SNOLL

	Groupe 1 : SNOLL sans TreCam	Groupe 2 : SNOLL avec TReCam	
Durée de l'intervention (mn)			
Moyenne ± Ecart-type	73,5 ± 28,2	71,2 ± 20,5	
Médiane (Q1-Q3)	64,0 (52,0-90,0)	65,0 (60,0-85,0)	
Min, Max	40, 130	45, 127	
Résultats anatomopathologiques			
	Groupe 1 : SNOLL sans TreCam	Groupe 2 : SNOLL avec TReCam	Total
Poids de la tumorectomie (g)			
Moyenne ± Ecart-type	45,5 ± 38,5	37,5 ± 14,1	41,7 ± 29,5
Médiane (Q1-Q3)	40,5 (30,0-46,5)	36,5 (27,0-49,0)	38,0 (27,0-49,0)
Min, Max	17, 217	14, 65	14, 217
Taille maximale du cancer (mm)			
Moyenne ± Ecart-type	12,0 ± 5,6	16,2 ± 7,5	14,0 ± 6,8
Médiane (Q1-Q3)	12,0 (7,0-15,0)	15,0 (11,0-18,0)	12,0 (10,0-16,0)
Min, Max	6, 30	7, 36	6, 36
Volume tissu mammaire enlevé (tumorectomie + recoupes) / volume tumoral			
Moyenne ± Ecart-type	186,3 ± 284,2	79,6 ± 82,5	136,3 ± 219,4
Médiane (Q1-Q3)	70,7 (35,9-139,4)	58,4 (21,0-120,5)	67,9 (31,2-121,9)
Min, Max	2, 1173	2, 305	2, 1173
Nombre total de ganglions sentinelles prélevés (double détection)			
<i>n</i> (données manquantes)	25(0)	22(0)	47(0)
Moyenne ± Ecart-type	1,8 ± 1,5	2,1 ± 1,8	1,9 ± 1,6
Médiane (Q1-Q3)	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-3,0)
Min, Max	0, 5	0, 8	0, 8
Résultats cosmétiques			
EXCELLENT le sein traité est quasi identique au sein non traité	9 (36,00%)	10 (45,45%)	19 (40,43%)
BON différence mineure entre le sein traité et le sein non traité	15 (60,00%)	12 (54,55%)	27 (57,45%)
PASSABLE différence évidente entre le sein traité et le sein non traité	1 (4,00%)	0 (0,00%)	1 (2,13%)

E. Evaluation de la gamma caméra TReCam dans la procédure SNOLL :

1. Evaluation de TReCam en pré opératoire :

La durée d'utilisation de TReCam en pré opératoire était en moyenne de 7,3 min. [extrêmes : 1-15]. Globalement, la manipulation de TReCam était jugée très facile pour 13 patientes (59,09%), facile pour 3 patientes (13,64%) et difficile pour 6 patientes (27,27%). Les difficultés concernent principalement le temps de détection des GS. En effet, l'identification du site d'injection avec repérage de la zone d'exérèse a été jugée facile avec une excellente concordance topographique entre les données échographiques et les données de TReCam avec une bonne qualité d'image dans 100% des cas. Par contre, la qualité des images obtenues lors de la localisation des GS en pré opératoire avec TReCam était jugée bonne pour 15 patientes (68,18%) des cas, moyenne chez 5 patientes (22,73%) et médiocre chez 2 patientes (9,09%) (tableau V-4).

Tableau V-4 Evaluation de TReCam en pré opératoire.

Utilisation de TReCam en pré opératoire	
Corrélation site d'injection et localisation avec TreCam	
Concordance repérage échographie/site radioactif repéré avec TreCam	22 (100%)
Qualité des images TReCam pour l'identification du site tumoral	
Bonne	22 (100,00%)
Qualité des images TReCam pour l'identification des GS	
Bonne	15 (68,18%)
Moyenne	5 (22,73%)
Médiocre	2 (9,09%)
Manipulation de TreCam pour obtention des images	
Très facile	13 (59,09%)
Facile	3 (13,64%)
Difficile	6 (27,27%)
Durée d'acquisition globale des images avec TReCam (mn)	
Moyenne ± Ecart-type	7,3 ± 4,0
Médiane (Q1-Q3)	7,0 (4,0-10,0)
Min, Max	1, 15

Dix-sept GS ont été vus en LS soit une moyenne de 0,8 GS par patientes [extrêmes : 0-2], 18 GS ont été vus en pré opératoire avec TReCam soit une moyenne 0,8 GS par patiente [extrêmes : 0-3] identifiées en pré opératoire. On notera la possibilité de détecter jusqu'à 3 GS différents chez une même patiente. En pré opératoire, la concordance entre la LS et TReCam était de 14/22 cas. TReCam a dénombré plus de GS en pré opératoire que la LS dans 4/22 cas et a dénombré moins de GS dans 4/22. A noter que les GS supplémentaires vus en pré opératoire par TReCam par rapport à la LS ont effectivement été retrouvés en per opératoire (tableau V-5).

Tableau V-5 Comparaison des différents modes de détection des GS dans le groupe 2.

Comparaison des différents modes de détection des GS				
	LS	TReCam pré opératoire	TReCam per opératoire	Sonde
Nombre de GS radioactifs détectés	17	18	17	33
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	0,8 ± 0,6	0,8 ± 0,9	0,7 ± 0,8	1,5 ± 1,4
<i>Médiane (Q1-Q3)</i>	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (1,0-2,0)
<i>Min, Max</i>	0, 2	0, 3	0, 2	0, 5
Concordance nombre de GS détectés par LS/TReCam la veille	Identique : 14/22 (63,6%)	Moins de détection avec TReCam la veille : 4/22 (18,2%)	Plus de détection avec TReCam la veille : 4/22 (18,2%)	
Concordance nombre de GS détectés par LS/TReCam en per opératoire	Identique : 13/22 (59,1%)	Moins de détection avec TReCam la veille : 5/22 (22,7%)	Plus de détection avec TReCam en per opératoire : 4/22 (18,2%)	
Concordance nombre de GS détectés par TReCam la veille/ TReCam en per opératoire	Identique : 15/22 (68,2%)	Moins de détection en per opératoire : 3/22 (13,6%)	Plus de détection per opératoire : 4/22 (18,5%)	
Concordance nombre de GS détectés par TReCam per opératoire/sonde monopixel	Identique : 14/22 (63,6%)	Moins de détection avec TReCam 8/4 (36,36%)	Dans 2 cas TReCam a permis de mettre en évidence des GS non repérés initialement par la sonde	

2. Evaluation de TReCam en per opératoire :

L'évaluation globale de l'utilisation de TReCam durant la procédure *SNOLL* était jugée par les opérateurs très facile dans 19 cas soit 86,36%, difficile dans 2 cas (9,09%) et impossible dans 1 cas soit 4,55%. Ce dernier cas correspondait à une défaillance de la caméra le jour de l'intervention ayant nécessité une réparation et ne permettant pas son utilisation lors de la chirurgie. Tout comme en pré opératoire, il existe des spécificités propres à la phase de tumorectomie et à celle de PGS.

2.1. Lors de la tumorectomie :

En per opératoire le taux d'identification et de concordance entre les données obtenues par TReCam et celles disponibles en échographie pré opératoire étaient de 100%. L'utilisation de TReCam durant la chirurgie a permis de mettre en évidence chez 5 patientes la persistance d'un signal radioactif au niveau du lit tumoral avec réalisation dans 3 cas de recoupes. Dans 2 cas, l'opérateur a réalisé 4 recoupes systématiques dont l'une intéressait le site radioactif résiduel. Tandis que, dans un cas, l'opérateur a réalisé une seule recoupe guidée par le signal résiduel. Dans ce cas, il existait une corrélation entre la persistance de la radioactivité résiduelle dans le lit tumoral et l'examen extemporané (proximité du cancer au niveau de la tumorectomie sur la berge en regard de la recoupe ayant la radioactivité résiduelle). Dans les 2 autres cas, la radioactivité résiduelle correspondait à la diffusion d'une infime partie en sous cutanée du radio isotope lors de l'injection, aucune exérèse supplémentaire radioguidée n'a alors été réalisée. Dans 10 cas, soit (47,6%), l'utilisation de TReCam pour le temps de la tumorectomie a apporté une aide au chirurgien. Le temps d'utilisation de TReCam pour la tumorectomie a été évalué à 1,0 mn [extrêmes : 1-2] (tableau V-6).

Tableau V-6 Evaluation de TReCam pendant la tumorectomie.

Utilisation de TReCam lors de la tumorectomie	
Identification du site par TReCam	
<i>Oui et corrélation avec l'échographie pré opératoire</i>	21 (100,00%)
Durée acquisition images TReCam pour l'identification per opératoire du site tumoral	
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	1,0 ± 0,2
<i>Médiane (Q1-Q3)</i>	1,0 (1,0-1,0)
<i>Min, Max</i>	1, 2
Découverte d'un signal résiduel après tumorectomie avec TReCam	
<i>Oui</i>	5 (23,8%)
<i>Non</i>	16 (76,2%)
Excision complémentaire après utilisation de TReCam, n (%)	
<i>Oui</i>	3 (13,6%)
<i>Non</i>	18 (86,3%)
TReCam a-t-elle apporté une aide dans la réalisation de la tumorectomie	
<i>Oui</i>	10 (47,6%)
<i>Non</i>	11 (52,4%)

2.2. Lors de la procédure GS

17 GS ont été vus en per opératoire par TReCam. En moyenne, TReCam a permis en per opératoire d'identifier 0,7 GS par patiente [extrêmes : 0-2]. Pour l'une des procédures, aucun GS n'a été visualisé suite à une panne de l'imageur. Par conséquent l'opérateur a renseigné l'absence de visualisation de GS dans le recueil de données analysées.

La sonde monopixel en per opératoire a permis le repérage de 33 GS radioactifs ce qui correspond à une moyenne de 1,5 GS [extrêmes : 0-5]. La concordance entre le nombre de GS visualisés avec TReCam la veille et le jour de l'intervention était de 15/22. Dans 3 cas, moins de GS étaient visualisés le jour de l'intervention et dans 4 cas, plus de GS étaient visualisés le jour de l'intervention. La concordance entre TReCam en per opératoire et la sonde monopixel était de 14/22. Dans 2 cas, TReCam a permis de visualiser deux GS non repérés initialement à la sonde monopixel qui se sont avérés être bleus et faiblement radioactifs (tableau V-5).

La manipulation per opératoire de TReCam pour l'obtention des images sur ce temps opératoire était jugée facile dans 13 cas (59,09%), difficile dans 5 cas (22,73%) et impossible dans 4 cas (18,18%). A noter que dans ces 4 cas jugés impossibles, l'un correspondait à la panne de l'imageur et un autre cas correspondait à une procédure sans détection de GS radioactif. Dans ce dernier cas l'opérateur a jugé impossible l'utilisation de TReCam devant l'absence de détection de GS ce qui en fait est en accord avec le résultat de la procédure chirurgicale. La durée d'utilisation de la caméra TReCam en per opératoire pour la procédure GS était estimée en moyenne à 3,5 mns [extrêmes : 1-10]. Les temps d'acquisition les plus longs correspondent aux cas où l'identification des GS était impossible. TReCam a été jugée par l'opérateur comme apportant une aide lors de la PGS dans 4 cas (18,18%) (tableau V-7).

Tableau V-7 Evaluation de TreCam durant la PGS.

Manipulation de TReCam pour obtention des images des GS per opérateurs	
<i>Facile</i>	13 (59,09%)
<i>Difficile</i>	5 (22,73%)
<i>Impossible</i>	4 (18,18%)
Durée d'utilisation de TReCam pour la procédure chirurgicale du GS (mn)	
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	3,5 ± 2,9
<i>Médiane (Q1-Q3)</i>	2,5 (1,0-5,0)
<i>Min, Max</i>	1, 10
TReCam a-t-elle apporté une aide dans la procédure GS ?	
<i>Oui</i>	4 (18,18%)
<i>Non</i>	18 (81,82%)
Difficulté globale d'acquisition des données avec TReCam lors de la procédure SNOLL	
<i>Facile</i>	19 (86,36%)
<i>Difficile</i>	2 (9,09%)
<i>Impossible</i>	1 (4,55%)

Sur la figure V-2 vous voyez pour les différents temps de la procédure chez une même patiente l'identification des différents sites d'injections ainsi que l'identification de deux GS dont l'un présente une activité supérieure.

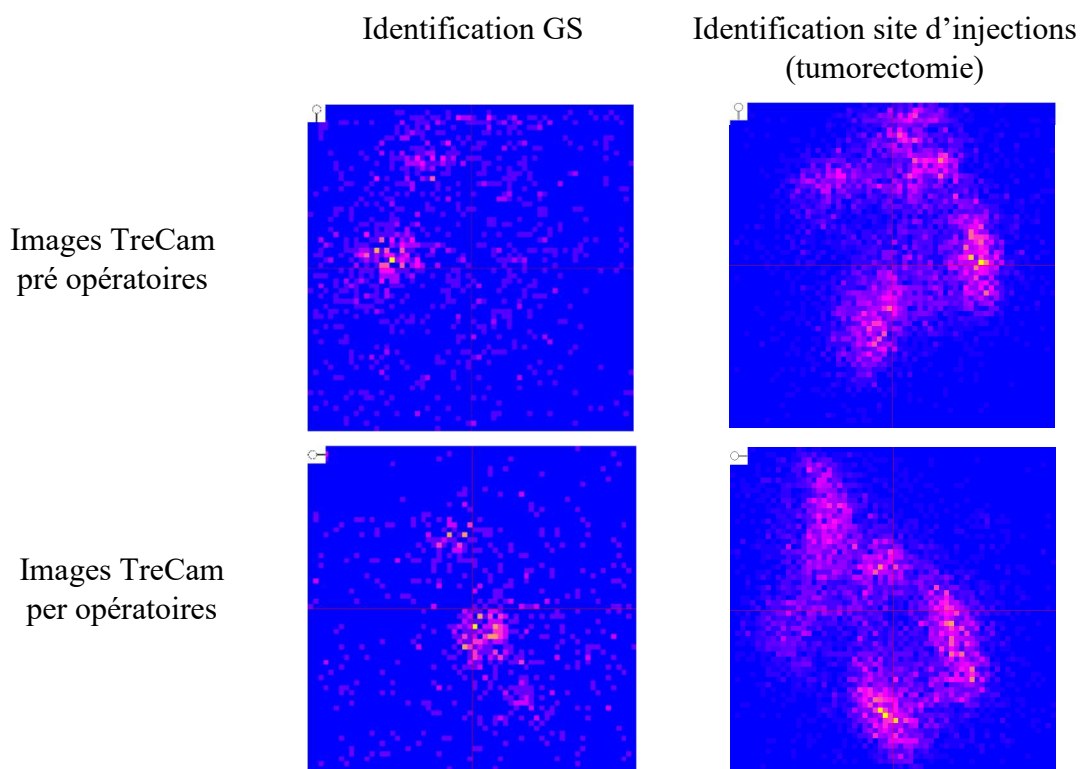


Figure V-2 Images nucléaires obtenues chez une même et seule patiente en 30s aux différents temps de la procédure SNOLL.

VIII. Discussion :

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, il existe peu de données publiées sur l'utilisation d'une gamma caméra portable dans la procédure *SNOLL*. Ce travail fait suite à notre première étude de faisabilité sur l'utilisation de TReCam dans la procédure *SNOLL* (49). A notre connaissance, il existe un seul autre travail ayant fait l'objet d'une publication sur cette thématique mais sans que les auteurs ne détaillent réellement l'impact de l'utilisation de l'imageur dans la prise en charge (48). Il s'agissait dans cette étude également d'une caméra manuportée comme TReCam.

Notre étude correspond à une étude type Phase II. Son objectif principal était d'évaluer l'intérêt de l'adjonction de la gamma caméra TReCam dans la procédure *SNOLL* en comparant le taux de réintervention pour berges de tumorectomie inadéquates au seuil de 20%. Ce seuil a été choisi en considérant celui que nous avons dans notre étude observationnelle (26,6%) (49). Le choix d'un design de type Phase II randomisé permet de limiter les biais de recrutement, tout en offrant une validation et un contrôle interne de l'étude. Mais cette étude ne permet en aucun cas de comparer nos deux groupes. Malheureusement, l'effectif inclus dans chacun des groupes est insuffisant pour conclure sur notre objectif principal. Autrement dit, l'intérêt de TReCam n'a pu être démontré. Et l'inclusion des patientes sur principalement un centre limite le caractère multicentrique prévu initialement. Notre taux global (groupe 1 + groupe 2) de réintervention est de 10,6% avec un indice de confiance de [3,5% - 23,1%]. Dans le groupe 1, ce taux est de 8% avec un indice de confiance de [1% - 26%] et dans le groupe 2 de 13,6% avec un indice de confiance de [2,9% - 34,9%]. Sur l'ensemble des 47 patientes, 5 patientes ont été réopérées pour marges d'exérèse insuffisantes lors de la tumorectomie. Parmi ces 5 patientes, 3 ont nécessité une mastectomie (dont 2 dans le groupe 2). Il s'agit de patientes qui n'auraient pas dû a posteriori avoir de procédure *SNOLL* si la notion de multifocalité ou si l'étendue de la lésion avaient été connues avant la première chirurgie. L'utilisation de la caméra n'a pas interféré avec la décision de reprise. On note également une sous-estimation de la taille des cancers en échographie par rapport à la taille réelle histologique. L'élément fondamental pour le succès de la tumorectomie repose principalement sur la qualité de l'injection lors du repérage radiologique pré opératoire.

J. Utilisation de TReCam en pré opératoire

La veille de l'intervention, l'utilisation de TReCam durait en moyenne 7,3 mns avec une facilité d'utilisation dans près de 60% des cas. L'identification du site de tumorectomie a été facile et fiable avec TReCam pour l'ensemble des patientes. Son utilisation a permis de s'assurer que le repérage isotopique était de bonne qualité, condition nécessaire pour la tumorectomie. L'image fournie par TReCam a confirmé sans ambiguïté l'absence d'autre site radioactif mammaire qui aurait pu résulter d'un défaut de repérage (contamination de la peau par exemple). La méconnaissance de ce type d'incident pourrait altérer la procédure chirurgicale. La majeure partie du temps d'utilisation de TReCam en pré opératoire est consacrée à l'exploration des aires ganglionnaires et principalement axillaires. TReCam dénombre au moins autant de GS que la LS chez 81,8% des patientes. La non infériorité de ce type d'imageur par rapport à la LS a été démontrée avec un autre prototype de gamma caméra plus ancien nommé POCI (37). Le temps d'utilisation de TReCam est beaucoup plus court en pré opératoire que celui nécessaire pour la réalisation d'une LS et permet d'obtenir des informations qui semblent toutes aussi pertinentes. Il est également possible d'archiver les différents clichés réalisés avec TReCam durant l'exploration.

K. Utilisation de TReCam en per opératoire

Bien qu'il ne soit pas possible de comparer les deux groupes, on notera que la durée opératoire entre les deux groupes n'est pas très différente et ne semble pas être majorée par l'adjonction à la procédure de l'exploration par TReCam. Son utilisation en per opératoire est d'environ 5 mns et est jugée globalement très facile dans plus de 86% des cas. Comme pour l'exploration pré opératoire, la facilité d'utilisation de TReCam diffère entre les différents temps de la procédure : la tumorectomie et la PGS.

3. La tumorectomie et TReCam

L'utilisation de TReCam pour la tumorectomie était extrêmement facile et rapide de l'ordre de la minute aussi bien pour repérer les sites d'injection que pour explorer le lit tumoral après l'exérèse. L'apport de TReCam sur ce temps opératoire est jugé utile dans un peu moins de 50% des cas par les opérateurs. Le repérage avec la sonde monopixel dédiée à la procédure *ROLL* est le plus souvent facile. Cette sonde est extrêmement maniable et directionnelle, elle est facile à utiliser pendant le geste d'exérèse du foyer radioactif, ce qui n'est pas le cas de notre imageur. Le geste chirurgical en lui-même n'est pas réalisé sous contrôle de TReCam. Mais TReCam apporte une information visuelle et sa surface de détection permet de rapidement localiser la zone de tumorectomie sans aucune ambiguïté. Ce confort visuel est appréciable.

TReCam est utilisée sur deux temps de la procédure :

- Avant l'incision, TReCam facilite le repérage de la zone d'exérèse qui doit être précisée par la sonde monopixel. Les clichés obtenus sont sensiblement identiques à ceux réalisés lors de l'exploration pré opératoire. L'absence de système de repérage sur TReCam permettant la corrélation entre l'image nucléaire et le site anatomique limite le confort visuel. Cette exploration est extrêmement facile et rapide et ne modifie pas la durée opératoire. Elle ne dispense pas d'effectuer l'exploration pré opératoire (TReCam ou LS) car si une difficulté d'identification du site tumoral radioactif est mise en évidence, un autre mode de repérage tel que le harpon doit être envisagé avant l'entrée au bloc opératoire. L'adjonction d'un système de repérage sur l'image fournie par TReCam améliorerait la pertinence de cette exploration.
- En post tumorectomie immédiat, avant la suture et la plastie glandulaire, TReCam permet un contrôle visuel du site d'exérèse et l'exploration de la pièce opératoire. L'adjonction d'un pointeur radioactif proposée par Paredes et al (47) lors de l'exploration par l'imageur de la pièce de tumorectomie permettrait de repérer les berges anatomiques par rapport au site radioactif extrait et de juger de sa proximité à la limite d'exérèse. Cet artifice semble intéressant mais impose d'avoir à disposition un stylet radioactif avec les contraintes inhérentes à sa nature radioactive. Dans notre étude, la radioactivité au niveau de la pièce opératoire n'était pas systématiquement imagée par TReCam et aucun artifice n'a été utilisé pour évaluer la distance entre le signal radioactif et les berges d'exérèse sur la pièce de tumorectomie lorsque cela était fait. Lorsque cette étude était réalisée, il n'était pas rare de distinguer deux sites d'injection sur la pièce de tumorectomie.

La recherche et la localisation d'un signal correspondant à l'existence de radioactivité résiduelle dans le lit tumoral sont fondamentales. La présence de ce signal peut indiquer une exérèse incomplète et invite à majorer l'exérèse à son niveau. TReCam permet de guider la sonde monopixel vers la berge présentant une radioactivité résiduelle. Elle est utilisée en complément de la sonde monopixel. Son utilisation ne retarde pas la procédure car sa durée d'utilisation est très courte.

Le rapport volume de tumorectomie /volume tumoral est de 79,6 dans le groupe 2, alors qu'il est de 186,3 dans le groupe 1. Bien qu'aucune comparaison ne puisse être faite, il semblerait que l'utilisation de TReCam entraîne une meilleure balistique.

L'élément déterminant dans la qualité de l'exérèse (berges saines) semble être en premier lieu lié à la précision des injections du produit isotopique. La diffusion du produit isotopique dans le tissu mammaire autour du site d'injection permet le plus souvent d'obtenir « naturellement » des marges d'exérèse suffisantes. Dans la majeure partie des cas, la sonde monopixel est suffisante pour permettre l'exérèse complète de l'ensemble des foyers radioactifs repérant le cancer infraclinique. Néanmoins, le cliché réalisé par TReCam sur le lit de tumorectomie permet de compléter l'exploration. Le caractère très directionnel de la sonde monopixel peut être à l'origine d'un défaut de repérage d'un reliquat radioactif de petite taille et de faible activité. TreCam apporte un contrôle simple sur la qualité du geste.

4. La PGS et TReCam

Notre étude confirme les données de la littérature détaillées précédemment dans le chapitre II. Nous avons évalué l'utilisation de TReCam dans les différentes étapes de la PGS.

Il existe une légère discordance dans le nombre de GS détectés et dans le jugement de facilité d'exploration avec TReCam en pré opératoire et per opératoire. Ceci peut être le fruit d'une variabilité inter opérateurs. Les acquisitions pré opératoires et per opératoires ne sont réalisées ni par le même opérateur ni dans les mêmes conditions d'examen (chambre de la patiente, bloc opératoire). Les activités et les migrations des particules radio marquées varient entre ces deux instants et sont à l'origine de modifications des rapports de radioactivité entre GS eux-mêmes mais aussi avec le site d'injection. Enfin, il faut noter qu'une des patientes de l'étude a pu être évaluée uniquement en pré opératoire, TReCam ayant été endommagée le jour du bloc opératoire. L'opérateur a renseigné l'absence de GS détecté en per opératoire avec TReCam ce qui diminue le nombre moyen de GS détectés en per opératoire.

L'utilisation de TReCam lors de la PGS est plus complexe que pour la tumorectomie avec des difficultés d'acquisition spécifiques. Lors de ce temps opératoire, les activités à détecter sont plus faibles avec en plus un bruit environnant provenant du site d'injection. Ce bruit est d'autant plus intense que le site d'injection est situé à proximité du creux axillaire, comme nous l'avons vu dans nos simulations. Dans plus de 60% des cas, le site d'injection intéressait le QSE du sein qui correspond à la zone anatomique du sein la plus proche du creux axillaire. Dans aucun cas les opérateurs n'ont jugé utile de réaliser la tumorectomie préalablement à la PGS.

L'intérêt du champ de vue de 5 x 5 cm² est de permettre l'exploration de la majorité des seins à l'aide de très peu de clichés mais surtout l'exploration axillaire en un seul cliché en un temps très court. En pratique, les opérateurs ont relevé des difficultés de congruence entre le creux axillaire et TReCam pouvant gêner l'exploration de l'aisselle et le centrage des GS sur l'écran.

La durée d'acquisition de l'image TReCam lors de la PGS est en moyenne 3 fois plus longue que lors de la tumorectomie, avec des durées extrêmes allant de 1 à 10 mns en fonction de la difficulté à imager. Le taux d'échec de détection est d'autant plus important que les temps d'exploration sont longs. En d'autres termes, si la détection des GS n'est pas rapide et facile avec TReCam, la majoration du temps de pose ne permet pas forcément la mise en évidence de GS supplémentaires. Ceci est en accord avec la simulation qui a démontré le peu d'intérêt de prolonger le temps de pose pour la détection de GS supplémentaire. Malheureusement, les cas où la détection est difficile avec la sonde monopixel (GS profond dans un creux graisseux, peu radioactif et avec présence d'un bruit de fond important) correspondent souvent également à des cas difficiles avec TReCam. Contrairement à la sonde monopixel, l'imager ne peut être mis au contact des GS. L'intérêt de l'imager dans ces cas

difficiles serait la réalisation de plusieurs acquisitions brèves sous différents angles pour tenter d'identifier des structures radiomarquées compatibles avec des GS et guider la sonde monopixel.

Plus la durée d'acquisition est longue, plus les contraintes dues au poids excessif (1,2 kg) et à l'encombrement de TReCam (8,3 x 8,3 x 11,7 cm³), peu ergonomique, altèrent le confort du chirurgien. Néanmoins, dans environ 60% des cas, l'appréciation de l'opérateur est favorable et l'imageur apporte une aide dans près de 20% des cas en permettant de visualiser des GS initialement ignorés par la sonde monopixel ou des localisations atypiques axillaires. TReCam apparaît comme un outil complémentaire de la sonde monopixel. Bien que moins maniable, TReCam permet une vision globale du creux axillaire alors que la sonde monopixel est directionnelle et impose une exploration pas à pas. TReCam apporte un bénéfice individuel dans certains cas en permettant par exemple, la détection de l'unique GS négatif et ainsi éviter un curage lymphatique ou encore, la détection de l'unique GS métastatique faiblement radioactif modifiant alors la stratégie thérapeutique. Cependant, l'effectif de notre étude est beaucoup trop faible pour mettre en avant ces situations.

Les caractéristiques et réglages de l'imageur pour l'étude clinique ont été définis avant l'obtention des résultats en simulation. Or nous avons vu qu'il est possible d'améliorer les performances de l'imageur ce qui pourrait avoir un impact dans les cas difficiles où le bruit généré par l'injection est fort et l'activité du GS est faible.

IX. Que retenir de cette étude ?

La principale question que se pose le chirurgien sénologue est : « Y a-t-il un intérêt à utiliser ce type de radio imageur dans la procédure *SNOLL* ? » Au vu de notre expérience nous allons pour chaque étape de la procédure déterminer si notre gamma caméra présente un intérêt.

A. La phase pré opératoire :

La procédure *SNOLL* nécessite la présence d'un radiologue aguerri, d'un système d'imagerie (échographe ou mammographie) optimal pour l'injection, et d'un lieu où la manipulation de substance radioactive est autorisée. Actuellement, la réglementation sur le transport des substances radioactives est très rigoureuse et impose que l'ensemble de la procédure (lieux, transport, protocoles) soit codifié et encadré.

La procédure est facilitée lorsque l'injection est réalisée dans les services de médecine nucléaire (avec mise à disposition d'un matériel d'imagerie suffisamment performant pour réaliser l'injection par le radiologue). Elle peut également être réalisée dans un service de radiologie à proximité du service de médecine nucléaire après qu'aient été validés le parcours et le conditionnement de transport des substances radioactives au sein l'hôpital entre les deux services. Ces contraintes sont les principales limites de diffusion des procédures *SNOLL* et *ROLL* en France. Ces difficultés sont également à l'origine de l'abandon des inclusions dans certains centres initialement prévus dans cette étude. Le délai entre la mise à disposition de la seringue de nanoparticules marquées et l'injection doit également être raisonnable et adapté à la période du radioélément. Le transport des substances radioactives en dehors de la structure hospitalière ayant le service de médecine nucléaire, vers une autre structure hospitalière pour l'injection, est difficile à mettre en place en pratique, et ce d'autant plus qu'il existe une distance géographique importante. Donc actuellement les patientes doivent être injectées soit dans le service de médecine nucléaire, soit dans le service de radiologie à proximité du service de médecine nucléaire. L'adjonction du radio imageur ne modifie en rien ce fait.

Mais l'utilisation de TReCam ou d'autres imageurs portatifs pourrait légitimement se substituer à la réalisation d'une LS post injection. Ces imageurs portables peuvent, comme pour tout examen d'imagerie nucléaire, réaliser des images nucléaires archivables. Ils pourraient en pré opératoire alléger une logistique déjà lourde. En moyenne, entre l'injection et la fin de l'examen médecine nucléaire,

les patientes restent environ 3 heures dans le service. Cette attente est à l'origine de stress et d'anxiété chez elles. Grâce à l'utilisation de gamma caméra portatives, les patientes pourraient quitter la structure une fois l'injection réalisée et être contrôlées rapidement en moins de 10 minutes quelques heures après, soit dans un box de consultation avec un médecin nucléaire, soit avec leur chirurgien dans le service de chirurgie. Les informations fournies par ces radio imageurs sont pertinentes pour juger de la qualité d'injection ainsi que de sa diffusion au niveau ganglionnaire. Ce type de procédure permettrait un gain de temps pour les patientes et diminuerait l'inconfort pré opératoire résultant de cette attente. Par ailleurs cela permettrait de participer au désengorgement des services de médecine nucléaire.

L'utilisation de plus en plus fréquente de la TEMP-TDM en pré opératoire pourrait remettre en cause l'utilisation de la LS pré opératoire. Les performances de la TEMP-TDM sont très prometteuses en termes de détectabilité et de localisation des structures radioactives. De plus en plus de TEMP-TDM pourraient être effectuées à la place de la LS. Il est d'ailleurs probable que les prochaines études devront comparer les performances des gamma caméra portables non pas à celles de la LS mais à celles de la TEMP-TDM. Actuellement, l'accessibilité à la TEMP-TDM reste encore restreinte. Tout comme la LS, cet examen reste chronophage, irradiant et ne permet pas de simplifier la procédure. La TEMP-TDM a un intérêt surtout lorsque la LS est mise en défaut mais, dans la majeure partie des cas, la LS est suffisante. Ainsi on pourrait imaginer, si l'exploration avec une gamma caméra portative est suffisante, de ne pas réaliser de TEMP-TDM et de garder cet examen en deuxième intention.

D'autre part, à l'heure de la prise en charge ambulatoire, la diffusion des gamma caméras portables permettrait de proposer un protocole simplifié consistant à réaliser une injection le jour de l'intervention en médecine nucléaire sans contrôle par LS avec un retour dans le service de chirurgie ambulatoire et un contrôle au lit du malade de la qualité de l'injection (repérage du site tumoral) et de la diffusion lymphatique à l'aide du radio-imageur. Si un échec de la procédure est constaté avec l'imageur, d'autres techniques de repérage pourraient être envisagées sans perte de temps et de chance pour la patiente. Ce type de caméra permet la réalisation de véritable LS sans besoin d'un service de médecine nucléaire à proximité et offre un confort supplémentaire aux chirurgiens en lui permettant de contrôler par lui-même la qualité de la procédure en pré opératoire.

L'impact économique de l'utilisation de ce type d'imageur n'est pas connu. Actuellement la nomenclature des actes médicaux (Classification Commune des Actes Médicaux) n'est pas claire sur le type de codage à utiliser pour réaliser ce type d'examen avec les gamma caméras portatives et les services de médecines nucléaires réalisent systématiquement une LS, ce qui limite fortement la diffusion des gamma caméras portatives déjà commercialisées.

B. En phase per opératoire :

Nous avons vu dans le chapitre dédié à la chirurgie radioguidée que les gamma caméras ont une place dans les procédures radioguidées mammaires. Le *SNOLL* combine deux d'entre elles : le repérage de la lésion pour l'exérèse (*ROLL*) et la PGS. Les mêmes explorations que celles réalisées en pré opératoire peuvent être effectuées en per opératoire juste avant ou juste après l'induction.

1. Pendant la tumorectomie :

Lors de la tumorectomie, l'exploration ultime rapide avant l'incision avec l'imageur conforte visuellement le chirurgien sur la localisation et la taille du signal radioactif. Les gamma caméras mobiles manuportées telle que TReCam ne sont pas conçues pour guider le geste en lui-même. Pour ce temps, la sonde monopixel demeure l'instrument de choix (maniabilité, caractère directionnel de la sonde et signal sonore interprétable en même temps que le geste). Par contre l'imageur permet un contrôle de la qualité du geste en s'assurant que le signal radioactif de la pièce opératoire prélevée correspond bien à celui visualisé en pré opératoire.

L'étude du statut des berges peut être affinée par l'utilisation d'un stylet radioactif afin de marquer les limites chirurgicales de la pièce. L'étude du lit de tumorectomie avec l'imageur permet une exploration rapide de l'ensemble des berges en un seul cliché. Elle informe sur la taille et la localisation d'un éventuel foyer radioactif résiduel (même faiblement radioactif ou de petite taille). L'utilisation préalable de l'imageur peut guider l'utilisation de la sonde monopixel lors de l'exploration du lit de tumorectomie et augmenter ses performances de détection. Il existe pour ce temps opératoire une complémentarité entre la sonde monopixel et les imageurs portables.

L'ensemble du contrôle de la qualité d'exérèse du signal radioactif par l'imageur et la sonde monopixel permet d'obtenir une information fiable sur le statut des berges d'exérèse. Cet élément est extrêmement important car il conditionne en partie le risque de réintervention pour berges non in sano.

Notre étude ne nous permet pas de nous positionner sur l'impact de l'utilisation de TReCam lors de la tumorectomie sur ce taux de réintervention pour berges inadéquates car la taille de notre effectif est insuffisante et toutes les patientes ont bénéficié d'un examen extemporané. Mais l'équipe de Paredes souligne que le double contrôle de la qualité d'exérèse du signal radioactif avec une gamma caméra Sentinella et la sonde monopixel a un intérêt lorsque l'examen extemporané n'est pas possible (47). Dans notre étude, l'examen extemporané étant systématique, l'intérêt de la double détection sonore et visuelle est moindre pour influencer l'attitude du chirurgien. Notre recueil de données ne nous permet pas de comparer les données de TReCam per opératoires aux données histologiques de l'examen extemporané pour l'ensemble des patientes.

A l'heure actuelle, la diminution du nombre de médecins anatomopathologistes et la mutualisation des ressources pour plusieurs sites hospitaliers entraînent des difficultés d'accès à l'examen extemporané. De plus l'intérêt financier de cet examen est remis en cause : le rapport bénéfice/coût à l'échelle de la population des patientes est défavorable. En effet, dans une logique économique, il est préférable d'attendre les résultats définitifs de l'analyse anatomopathologique pour éventuellement réopérer la patiente. Selon la conjoncture actuelle, il existe une place pour ce type d'imageur dans cette procédure. Ce d'autant que le temps consacré pour obtenir des informations pertinentes sur les berges est moindre que l'examen extemporané. D'autres moyens sont à l'étude pour se substituer à l'examen extemporané pour accéder en per opératoire au statut des marges d'exérèse. Nous ne citons que les plus connus à savoir : les procédures similaires au *ROLL* ou au *SNOLL* utilisant la fluorescéine à la place du marqueur isotopique, l'utilisation de procédés optiques ou ultra soniques. Sous le terme générique d'imagerie optique, divers procédés sont en cours de développement et imposent un apprentissage spécifique du chirurgien pour interpréter les images. Il en est de même pour l'échographie de pièce opératoire ou per opératoire, l'apprentissage est fondamental pour être pertinent.

2. Pendant la PGS :

L'intérêt de l'utilisation de gamma caméra pendant la PGS au cours du geste chirurgical est connu de longue date. La caméra donne une information visuelle qui vient compléter l'indication sonore de la sonde monopixel. Là encore, elle apporte un contrôle qualité en fin de procédure pour s'assurer de l'absence d'un GS passé inaperçu lors de la PGS standard avec la sonde monopixel.

Le champ de vue de TReCam permet une exploration complète rapide avec peu de clichés. Lors des explorations difficiles avec la sonde monopixel, il est possible de réaliser des clichés avec TReCam pour confirmer ou infirmer la présence de radioactivité et aider à la localisation des GS. Il s'agit d'une sécurité supplémentaire. Il est possible, pour les tumeurs des QSE, de réaliser un dernier contrôle des aires ganglionnaires en fin de procédure si besoin. Actuellement, la présence de GS métastatiques n'impose plus systématiquement un curage. Ainsi, de moins en moins de centres réalisent un examen extemporané, car la réalisation d'un curage axillaire dans le même temps opératoire n'est plus la règle en cas de GS atteint. La décision de curage complémentaire - ou non - devant l'atteinte

des GS a lieu lors de réunion de concertation pluridisciplinaire. Le nombre de GS prélevés et le ratio GS atteints sur GS prélevés est important dans la prise de décision. Un double contrôle par la sonde monopixel et l'imageur pourrait améliorer la qualité et ce d'autant que les GS métastatiques ne sont pas forcément les plus radioactifs et les plus faciles à mettre en évidence. Cette double détection n'est pas chronophage. On constate que les cas de détection difficile avec la sonde monopixel sont également des cas difficiles avec TReCam. L'utilisation de TReCam apporte un bénéfice individuel dans de rares cas.

C. Perspectives de la chirurgie radioguidée et des gammas caméras portatives

L'utilisation d'un imageur tel que TReCam dans la procédure *SNOLL* mammaire a une place potentielle en permettant de simplifier la phase pré opératoire. En per opératoire, il offre au chirurgien un confort visuel supplémentaire tout en assurant un contrôle de la qualité des gestes d'exérèse dans les différentes étapes de la procédure. Enfin il constitue une aide lorsque la sonde monopixel par son caractère très directionnel est mise en défaut. L'intérêt de TReCam dans la procédure *SNOLL* mammaire nous invite à évoquer l'avenir des imageurs dans la chirurgie radioguidée en général.

La chirurgie guidée fait partie intégrante de la prise en charge chirurgicale moderne. L'objectif de la chirurgie est d'être la moins invasive possible tout en effectuant une exérèse des tissus malades ainsi qu'une stadification la plus complète possible. Ces prises en charge chirurgicales sont possibles grâce à l'utilisation d'optiques de petite taille et de caméras haute définition. Nous disposons d'optiques et d'instruments opératoires de plus en plus miniaturisés permettant d'obtenir une image et des gestes extrêmement précis à travers soit les orifices naturels, soit des incisions cutanées de petite taille. Cette approche permet la réalisation du geste chirurgical dans les différentes cavités ou espaces de l'organisme. Nous assistons de manière concomitante au développement de la chirurgie robotisée offrant la possibilité à l'opérateur de réaliser des gestes de plus en plus complexes dans toutes les directions de l'espace. Grâce à l'ensemble de ces avancées technologiques et opératoires, le chirurgien gagne en précision. Ces évolutions techniques ont élevé les exigences quant au repérage des lésions devant bénéficier d'une exérèse. La qualité du repérage est le principal facteur limitant de la réussite de la procédure, ce d'autant que les lésions sont multiples, de petite taille ou que le geste est conservateur (l'organe touché est préservé). Pour ce dernier cas, l'accès en per opératoire aux marges d'exérèse est très important.

Pour répondre à ce degré d'exigence, nous disposons d'un panel de méthodes de détection basées sur des processus physiques bien différents tels que : le rayonnement γ ou β , la colorimétrie, la fluorescence ou le fer magnétique. Chaque détection associée présente des avantages et des inconvénients.

L'utilisation et la diffusion du repérage par le fer magnétique sont fortement limitées par les contraintes instrumentales. La présence de champ magnétique au niveau du site opératoire restreint l'utilisation d'instruments métalliques lors de la recherche de la structure marquée. À notre connaissance, cette modalité est utilisée uniquement dans les PGS et principalement dans le cancer du sein.

La fluorescence apparaît comme une alternative très séduisante. Actuellement, le vert d'indocyanine (ICG) est le principal fluorophore utilisé en clinique. Cette modalité est utilisable tant en chirurgie à ciel ouvert qu'en chirurgie mini invasive. Elle permet la visualisation en temps réel des structures repérées rendues fluorescentes grâce à l'utilisation d'une lumière ayant une longueur d'onde proche de celle de la lumière infra-rouge (NIR). Deux types de détection sont possibles : soit visuelle (imposant de restreindre la lumière blanche des lampes scialytiques et de l'optique ou d'utiliser une caméra permettant des fusions d'images optiques et de celles de la fluorescence), soit sonore comme lors de la détection γ avec les sondes monopixel. On assiste à un essor de l'imagerie dans le proche infrarouge en chirurgie mini invasive. La fluorescence est utilisée pour l'évaluation de la perfusion des organes et des tissus, la représentation des voies biliaires, la détection de lésions tumorales marquées et surtout pour les PGS dans les cancers pelviens. L'ensemble des structures marquées sous-

péritonéales sont facilement visualisées et peuvent être disséquées sous contrôle visuel de la fluorescence. Son utilisation dans les PGS pelviennes a un réel impact positif en facilitant le repérage quasi instantané des GS et des vaisseaux lymphatiques en provenant du site d'injection. La principale limite de la fluorescence est la non détection des structures profondes.

Contrairement aux autres modes de repérage (émetteurs β , fluorescence, colorimétrie principalement), le radio marquage basé sur l'utilisation d'émetteurs γ permet une détection de structures marquées profondes. Cette spécificité est primordiale et constitue un argument fort pour ne pas délaissier ce mode de détection. En effet, il n'est pas rare que les structures d'intérêt marquées soient situées en profondeur dans les tissus. La diffusion de la chirurgie radioguidée est malheureusement entravée par les mesures réglementaires drastiques qui entourent l'utilisation des radio-éléments. Ces procédures de sécurité sont complexes, chronophages mais nécessaires. La réalisation d'une imagerie pré opératoire immédiate suite à l'injection isotopique est grandement recommandée dans les différentes procédures avec la réalisation de scintigraphie ou de TEMP-TDM. Les résultats de ces examens donnent une idée sur la qualité du repérage et sur le possible déroulement de la chirurgie. Actuellement on assiste au développement de traceurs hybrides ICG- ^{99m}Tc couplés à un nanocolloïde combinant ainsi les deux modalités de la chirurgie guidée par la radioactivité et par la fluorescence apportant le confort visuel propre à la fluorescence et la possibilité d'examens pré opératoires type scintigraphie ou TEMP-TDM. Les structures profondes marquées par les traceurs hybrides sont ainsi plus faciles à détecter grâce au ^{99m}Tc .

Comme nous l'avons vu, l'adjonction de gamma caméras portatives permet dans certaines procédures d'alléger et de simplifier la période pré opératoire en réalisant des images nucléaires comparables à celles des scintigraphies grand champ. Actuellement, l'utilisation d'imageurs portatifs en per opératoire ne se conçoit qu'en complément des sondes monopixels. Ces imageurs confortent les données pré opératoires ainsi que celles obtenues en per opératoire avec la sonde monopixel tout en apportant un confort visuel. Ce confort visuel serait grandement amélioré si l'opérateur disposait systématiquement d'une fusion en temps réel de l'image optique du site opératoire avec l'image nucléaire de ce même site. Ces imageurs apportent aussi une aide en facilitant la détection de structures marquées difficiles à détecter avec la sonde monopixel. L'intérêt et l'impact de ces imageurs devraient grandir dans les procédures chirurgicales radiomarquées et ce d'autant plus que les progrès technologiques permettent le développement de gamma caméras se rapprochant du détecteur idéal facile d'utilisation, ergonomique, de poids modéré avec des performances de détection optimisées (champ de vue, sensibilité, résolution spatiale...).

Les gamma caméras manportées doivent être réservées aux procédures chirurgicales nécessitant une ouverture cutanée du site opératoire comme dans la chirurgie ORL (tête et cou), la pathologie mammaire, la pathologie cutanée. Pour obtenir une image valable, la gamma caméra manportée doit être positionnée au contact du site opératoire. Elle ne peut pas être utilisée pendant que le chirurgien opère. Elle permet un contrôle du bon déroulement de la procédure en repérant les cibles marquées et en s'assurant de leur exérèse complète. Contrairement aux caméras montées sur bras, la caméra manportée permet une exploration plus précise en multipliant les clichés du site opératoire sous différents angles afin d'affiner la recherche des structures radiomarquées dans les cas complexes. Ceci est d'autant plus vrai que la caméra manportée est facilement manipulable. Par contre, seules les caméras fixées à un bras ont un intérêt potentiel dans les procédures mini invasives en permettant de réaliser des images à distance du site opératoire et peuvent être utilisées de façon concomitante au geste chirurgical lors de la dissection et de l'exérèse de la structure radiomarquée. Les orifices opératoires dans les procédures mini invasives sont de trop petite taille pour réaliser une imagerie de contact avec une caméra manportée. Il existe donc une place pour les différents types d'imageurs γ dans les procédures chirurgicales radio guidées.

Quelle que soit la méthode de détection utilisée, il est important de s'efforcer d'associer au traceur les molécules les plus spécifiques possibles du tissu cible en créant par exemple des anticorps monoclonaux spécifiques à chaque type de tumeur. Cette approche à partir d'une injection intraveineuse permettrait une balistique plus précise que les procédures type *ROLL* et assimilé ou que l'injection intraveineuse de ^{18}F FDG (imagerie TEP).

L'ensemble des techniques de repérage sont plus complémentaires que concurrentielles. Par exemple, l'imagerie β et la fluorescence, de par leur faible pénétration dans le tissu, semblent très intéressantes pour définir en per opératoire les marges d'exérèse suffisantes pour obtenir une résection en zone saine. Il apparaît intéressant de coupler la détection γ soit avec la détection β soit avec la fluorescence. Le rayonnement γ permet la localisation anatomique de la structure marquée même en profondeur tandis que la détection β ou la fluorescence permet de réaliser l'exérèse de la structure marquée repérée préalablement, avec des marges d'exérèse définies au mieux.

Il en est de même pour les outils de détection. Nous allons probablement assister à une poursuite du développement de plateformes multimodales permettant la fusion d'images. Cette approche est très séduisante et permet une synthèse entre des données provenant d'examens faisant appel à des procédés d'imagerie très variés : examens nucléaires, optiques, échographies, TDM ou IRM. Les informations peuvent être pré ou per opératoires. Les images sont nucléaires, optiques, fluorescentes et échographiques principalement. Ces plateformes devraient faciliter les repérages complexes. Les performances de ces plateformes dépendent de la qualité des instruments de détection. Ainsi le développement de gamma caméras permet d'améliorer les performances de ces plateformes. L'utilisation des gamma caméras permet d'obtention plus rapide des images nucléaires qu'avec la sonde monopixel en agrandissant le champ de vue. Au vu de l'encombrement de ce type de plateforme peut-être est-il judicieux de favoriser les caméras manportées moins encombrantes que leurs homologues portées par un bras.

Dans un futur proche, le chirurgien pourra choisir, parmi de multiples combinaisons, les modes de détection qui lui semblent les plus pertinents pour faciliter son geste. Ce choix sera motivé en fonction de ses préférences, de la procédure chirurgicale en question et du type de repérage simple ou combiné utilisé (par exemple radioactivité et fluorescence).

Conclusion

De tous temps, les chirurgiens ont fait preuve d'ingéniosité pour développer et faire évoluer leurs instruments chirurgicaux ainsi que leurs techniques opératoires. Leur objectif est de proposer un geste chirurgical efficace fiable, le moins invasif et le plus conservateur possible. Pour y parvenir, les techniques chirurgicales ont intégré au fur et à mesure les avancées technologiques issues des recherches scientifiques, fondamentales ou appliquées. Depuis la fin du 20^{ème} siècle, ces avancées ouvrent de nombreuses perspectives chirurgicales. Pour favoriser le transfert rapide de ces nouvelles technologies vers le bloc opératoire, il est essentiel de créer et/ou de renforcer les liens entre les physiciens concepteurs et les chirurgiens, porteurs des projets cliniques, dès la conception des instruments chirurgicaux. Cette collaboration permet aux physiciens de s'imprégner des modalités d'exploitation et de l'attente des chirurgiens et ainsi proposer des solutions adaptées et performantes. Elle permet également aux chirurgiens d'appréhender le fonctionnement et les limites de l'instrumentation proposée. Ce cercle vertueux est au cœur de l'ambition interdisciplinaire de cette thèse.

La chirurgie mini-invasive a été rendue possible grâce à ces avancées technologiques. Elle est basée sur l'utilisation d'instruments et d'optiques spécifiques. Initialement réservées pour des gestes simples et des lésions bénignes, on assiste, depuis l'avènement de nouvelles énergies de coagulation/section et de la robotique, au développement des procédures mini invasives permettant la réalisation de gestes de plus en plus complexes avec une extension des indications aux pathologies tumorales. Ce type de prise en charge chirurgicale permet une meilleure récupération post opératoire et de débiter au plus vite les traitements adjuvants, si nécessaires. La chirurgie mini invasive concerne, comme nous l'avons vu, l'ensemble des procédures sous scopie mais aussi certaines à ciel ouvert.

Cette chirurgie à ciel ouvert ou sous scopie nécessite parfois un repérage précis et en temps réel des lésions devant être retirées par le chirurgien. De plus en plus de procédures sont basées sur un repérage per opératoire. La qualité de ce repérage est fondamentale et doit être d'autant plus précise que les cibles chirurgicales ne sont pas visibles ou palpables. Il impacte directement la taille des incisions, l'étendue des zones de dissection et le volume des pièces opératoires. La qualité de l'exérèse est un élément pronostique primordial avec la nécessité de l'ablation de l'ensemble du tissu tumoral. Divers moyens de repérage per opératoire se sont développés : soit à l'aide d'examen d'imagerie pendant l'intervention tel que l'échographie soit avec l'utilisation de différents traceurs nécessitant une instrumentation spécifique (radioactivité, fluorescence, résonance magnétique ou autres).

La méthode isotopique basée sur l'émission γ demeure la référence dans bon nombre de procédures. Ce type de chirurgie radioguidée poursuit son développement et est actuellement incontournable malgré les contraintes organisationnelles qu'elle impose. De nouvelles techniques de repérage en développement sont proposées en complément de la détection isotopique mais rarement en remplacement. La fluorescence est l'alternative actuelle la plus séduisante surtout pour les procédures de repérage réalisées sous scopie avec des caméras adaptées. Malheureusement la fluorescence ne permet pas de repérer les structures fluorescentes situées en profondeur dans les tissus contrairement au repérage isotopique. Afin de conjuguer les avantages des deux modes de détection un traceur hybride couplant la fluorescéine au ^{99m}Tc a été mis au point. Actuellement la détection isotopique γ repose essentiellement sur l'utilisation des sondes monopixels extrêmement directionnelles.

Depuis une quinzaine d'années, on assiste à l'apparition d'imageurs per opératoires faisant appel à des technologies de détection différentes. Bien que l'usage de ces systèmes d'imagerie radio-isotopique soit encore rare au bloc opératoire, leurs potentiels existent dans diverses procédures chirurgicales radioguidées. Néanmoins, peu de caméras ont fait l'objet d'études cliniques et les effectifs dans

ces différentes études sont le plus souvent restreints. La comparaison entre les différentes caméras est donc extrêmement difficile.

Ce travail de thèse a été initié par un désir commun d'accueillir un chirurgien au sein d'un laboratoire reconnu pour son expertise dans l'instrumentation de détection en particulier dans les imageurs γ . Mon intégration a ainsi permis de créer un continuum de compétences dans la chaîne de développement des imageurs. Notre collaboration a été centrée sur l'imageur de 2^{ème} génération TReCam dont le champ de vue de $5 \times 5 \text{ cm}^2$ permet une exploration deux fois plus rapide que son prédécesseur (ce champ de vue important limite le caractère opérateur-dépendant en permettant une exploration plus large à chaque acquisition du site opératoire).

Deux axes de travail ont structuré ce projet collaboratif. D'une part, évaluer l'intérêt de la caméra pour les différentes phases de la procédure sénologique *SNOLL* dans le cadre d'une étude clinique incluant une vingtaine de patientes. Nous y revenons ci-après. D'autre part, améliorer les performances de TReCam précisément pour des situations de détection que l'on rencontre dans la procédure *SNOLL*, telles que la localisation rapide et fiable de structures faiblement actives (le GS) dans un environnement bruité (par exemple, les γ diffusés issus du site d'injection). La baisse correspondante du seuil de détectabilité de la caméra pour les γ de 140 keV passait forcément par une forte amélioration de sa sensibilité conjuguée à une réduction de son bruit intrinsèque.

Ce travail d'optimisation a constitué le volet instrumental de la thèse. Un nouveau collimateur en tungstène a donc été étudié à la fois pour doubler l'efficacité de détection et réduire le bruit diffusé (critère de l'université de Chicago), la dégradation de la résolution spatiale restant compatible avec la procédure *SNOLL*. Toujours en quête de sensibilité, nous avons cherché à diminuer le temps mort de la caméra, particulièrement pénalisant lorsque le GS est proche du site d'injection. L'adaptation de méthodes type « réseaux de neurones » a permis de réduire fortement ce bruit de fond. Enfin, une étude extensive a été menée pour améliorer l'uniformité spatiale de la réponse en énergie. De nouvelles méthodes de corrections ont été développées, validées puis implémentées avec succès. L'ensemble de ces développements a aussi permis, dans le même élan, d'améliorer l'uniformité et la précision de réponse spatiale et ouvre de nouvelles perspectives pour l'élaboration d'un nouvel imageur en cours de développement actuellement au laboratoire. Cet imageur, baptisé MAGICS, bénéficie de la nouvelle génération de photodétecteurs pixelisés à base de SiPM.

Suite à cette phase d'optimisation, nous avons lancé une étude guidée par la finalité clinique mais portée par les méthodes de la physique. Elle visait deux objectifs : - quantifier les performances de TReCam lors de son utilisation dans des procédures *SNOLL* complexes – situer, à partir de résultats fiables et extrapolables à la clinique, les limites de TReCam ainsi que des moyens simples permettant d'améliorer sa capacité de détection pour les objets faiblement actifs. Le caractère nécessairement extensif de cette étude rendait impossible sa mise en œuvre au contact des patients. Nous nous sommes donc tournés vers la simulation.

Cette approche a nécessité la simulation d'une gamma caméra réaliste en utilisant la plateforme GATE et en modélisant la dispersion de la lumière au niveau du scintillateur, la réponse du PSPMT et l'électronique de l'imageur. Les caractéristiques de l'image simulée obtenue ont été montrées très proches de celles obtenue réellement avec TReCam. Cette concordance entre la simulation et la réalité peut être améliorée dans un futur proche par l'utilisation de la simulation photonique existant dans la plateforme GATE (à l'aide de ressources de calcul accrues et sous réserve d'une bonne modélisation des revêtements diffusants) ou en améliorant le modèle rendant compte de la dispersion de la lumière dans le scintillateur. L'utilisation de cet outil de simulation apparaît actuellement indispensable lors de la conception d'un nouvel imageur γ .

Dans notre modèle, il ressort que les performances de l'imageur sont excellentes et ce, même dans des situations critiques. La détectabilité par la caméra est stable avec le temps de pose sur une période

allant de 10s à 60s. Ainsi, si une structure n'est pas visible en 10 s, elle ne le sera pas plus en 60s. Nos bons résultats de détectabilité en simulation sont à moduler par rapport à la réalité car il n'existe aucun problème de congruence dans nos simulations. Des mesures permettant d'optimiser la détectabilité de la caméra ont été mises en évidence. La première d'entre elles est de choisir la bonne fenêtre en énergie. La fenêtre la plus performante correspond à celle prenant en compte uniquement les événements ayant une énergie supérieure ou égale à l'énergie du photopic (E_{pk}). La seconde concerne le traitement de l'image. Le choix d'une échelle de couleurs adaptée offrant un contraste important ainsi que le regroupement des 4*4 des pixels permet d'améliorer la détectabilité. On notera que l'utilisation d'échelles automatiquement ajustables accentue la visualisation des structures les plus radioactives au détriment des structures faiblement radioactives. Ce type d'échelle peut entraîner la méconnaissance d'une cible si elle est située à proximité d'une source fortement radioactive.

Notre étude clinique confirme enfin l'intérêt des imageurs manportés dans la pathologie mammaire tant en pré opératoire qu'en per opératoire. La veille de l'intervention, TReCam réalise de véritables LS et permet de valider la qualité du repérage du site de tumorectomie ainsi que la bonne migration dans les GS. En per opératoire, la sonde monopixel est suffisante dans la majorité des cas pour assurer un geste de qualité. Néanmoins, le confort visuel apporté par TReCam n'est pas négligeable et apporte un plus à l'opérateur lors de la chirurgie surtout pour la tumorectomie. Grâce à son champ de vue de 25 cm², la localisation des GS devrait être facilitée. Malheureusement, les problèmes de maniabilité et de congruence entre le site opératoire axillaire et la caméra sont à l'origine de difficultés de détection rendant son intérêt moindre pour ce temps. A cela s'ajoute l'absence de corrélation entre l'image nucléaire obtenue et le site opératoire. En termes de pratique chirurgicale, l'adjonction de l'imageur lors de la procédure *SNOLL* n'allonge pas la durée de la procédure. L'utilisation de l'imageur en plus de la sonde monopixel en fin de procédure permet de plus d'assurer un double contrôle sur la qualité du geste chirurgical.

Pour conclure, trois facteurs conditionnent le développement et le devenir de la chirurgie radioguidée : le développement de traceurs spécifiques permettant un ciblage précis des lésions devant faire l'objet d'une exérèse, la possibilité de réaliser un couplage multimodal entre les différents instruments de détection (fluorescence, optique, ultrasons) ou avec les examens pré opératoires comme le scanner ou l'IRM et enfin le développement de détecteurs les plus ergonomiques possibles pour étudier de façon fiable et facile la région anatomique d'intérêt en plus des sondes monopixel. En parallèle des plateformes encombrantes et couteuses qui ont des difficultés à être diffusées dans les différents centres, le chirurgien doit pouvoir avoir à disposition des gamma caméras lui permettant un confort visuel et un double contrôle lors des procédures simples. Moins couteuses et moins encombrantes, ces gamma caméras restent de bonnes ambassadrices pour promouvoir la chirurgie radioguidée.

Les efforts sur le développement de gamma caméras portatives doivent être poursuivis pour élaborer des caméras simples d'utilisation avec un champ de vue suffisant, un poids, un encombrement minime et une interface intégrant une fusion d'image optique et nucléaire. Pour chaque imageur, il existe un compromis entre l'efficacité et la résolution spatiale en partie lié au choix du collimateur. Il ressort que les différentes procédures radioguidées détaillées ne relèvent pas d'une excellente résolution spatiale. Cette résolution n'est pas primordiale et n'a pas besoin d'être inférieure à quelques millimètres. Par contre la sensibilité de l'imageur doit être privilégiée pour permettre la localisation rapide de structures faiblement radioactives plus ou moins profondes. Les différents facteurs influençant la sensibilité doivent être optimisés, à savoir, l'efficacité, le temps mort et la contribution du bruit intrinsèque. La réponse en énergie de l'imageur doit donc être la meilleure possible pour minimiser au maximum l'impact de ce bruit. Le principal frein au développement de l'utilisation de la gamma caméra est l'impossibilité d'obtenir un poids et une ergonomie idéale. Actuellement, quelle que soit la technologie utilisée, pour être efficace, le détecteur nécessite autour de lui un blindage volumineux avec des matériaux lourds. Ce blindage constitue la majeure partie du poids et du volume

de l'imageur et constitue le facteur limitant pour améliorer l'ergonomie, le poids et la maniabilité des caméras. Actuellement, limiter le champ de vue de l'imageur est le seul moyen permettant de réduire le blindage (taille du collimateur).

Chaque imageur doit être conçu pour que ses performances soient adaptées aux applications cliniques auxquelles il est destiné. Les procédures réalisées sous scopie (laparoscopie, thoracoscopie par exemple) doivent favoriser les caméras sur bras à distance du site opératoire tandis que les chirurgies à ciel ouvert telles que le sein ou le mélanome peuvent utiliser indifféremment les caméras manuportées ou sur bras. Une étape de simulation réaliste de l'imageur et de la procédure doit être réalisée avant la production de l'imageur. Cette étape permet d'appréhender les futures performances de l'imageur et de déterminer des leviers sur lesquels il est possible d'agir pour améliorer les performances de la caméra (par exemple le choix du bon collimateur). Idéalement, leur élaboration doit résulter de la collaboration étroite entre les physiciens concepteurs et les chirurgiens afin de faire coïncider au mieux les spécificités techniques matérielles et chirurgicales.

Bibliographie

1. INCA. Epidémiologie des cancers - Les cancers en France - Edition 2016 [Internet]. Available from: http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/
2. INCA. Les cancers en France en 2017 - L'essentiel des faits et chiffres. 2018 ; Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2017-L-essentiel-des-faits-et-chiffres>
3. Selverstone B, Sweet WH, Robinson CV. The Clinical Use of Radioactive Phosphorus in the Surgery of Brain Tumors. *Ann Surg.* 1949 Oct;130(4):643–50.
4. Harris C, Bigelow R, Francis H, Kelley G, Bell P. A Cs1 (T1)-crystal surgical scintillation probe. *Nucleonics.* 1956;14:102–8.
5. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a 'sentinel node' in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960 Feb;13:77–8.
6. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977 Feb;39(2):456–66.
7. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 1992 Apr;127(4):392–9.
8. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993 Dec;2(6):335–9; discussion 340.
9. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg.* 2001 Jun;192(6):684–9; discussion 689-691.
10. Martin RCG, Chagpar A, Scoggins CR, Edwards MJ, Hagendoorn L, Stromberg AJ, et al. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg.* 2005 Jun;241(6):1005–12; discussion 1012-1015.
11. Povoski SP, Young DC, Walker MJ, Carson WE, Yee LD, Agnese DM, et al. Re-emphasizing the concept of adequacy of intraoperative assessment of the axillary sentinel lymph nodes for identifying nodal positivity during breast cancer surgery. *World J Surg Oncol.* 2007 Feb 9;5:18.
12. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, Wong SL, Gershenwald JE, Krag DN, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? *Ann Surg Oncol.* 2001 Apr;8(3):192–7.
13. Wada N, Sakemura N, Imoto S, Hasebe T, Ochiai A, Moriyama N. Sentinel node biopsy in primary breast cancer: radioactive detection and metastatic disease. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2007 Aug;33(6):691–5.

14. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*. 2007 Oct;8(10):881–8.
15. Chan BK, Wiseberg-Firtell JA, Jois RHS, Jensen K, Audisio RA. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 31;(12):CD009206.
16. Valdés Olmos RA, Vidal-Sicart S, Manca G, Mariani G, León-Ramírez LF, Rubello D, et al. Advances in radioguided surgery in oncology. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. 2017 Sep;61(3):247–70.
17. Jansen L, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, de Vries J, et al. Improved staging of breast cancer through lymphatic mapping and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 1998 Oct;24(5):445–6.
18. Velazco CS, Wasif N, Pockaj BA, Gray RJ. Radioactive seed localization for breast conservation surgery: Low positive margin rate with no learning curve. *Am J Surg*. 2017 Dec;214(6):1091–3.
19. Povoski SP, Neff RL, Mojzisik CM, O'Malley DM, Hinkle GH, Hall NC, et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. *World J Surg Oncol*. 2009;7:11.
20. Hall NC, Bluemel C, Vidal-Sicart S, Povoski SP. Radioguided Surgery for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. In: *Radioguided Surgery [Internet]*. Springer, Cham; 2016 [cited 2017 Nov 30]. p. 299–311. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-26051-8_19
21. Lou I, Sippel RS, Chen H. Radioguided Parathyroid Surgery. In: *Radioguided Surgery [Internet]*. Springer, Cham; 2016 [cited 2017 Nov 30]. p. 197–207. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-26051-8_13
22. Povoski SP, Mojzisik CM, Sullivan BJ. Radioimmunoguided Surgery: Intraoperative Radioimmunodetection for the Radioguided Localization and Resection of Tumors. In: *Radioguided Surgery [Internet]*. Springer, Cham; 2016 [cited 2017 Nov 30]. p. 371–418. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-26051-8_24
23. Grootendorst MR, Cariati M, Kothari A, Tuch DS, Purushotham A. Cerenkov luminescence imaging (CLI) for image-guided cancer surgery. *Clin Transl Imaging*. 2016;4(5):353–66.
24. Povoski SP, Murrey DA, Hall NC. 18F-FDG-Directed Surgery and 18F-FDG-Directed Interventional Procedures. In: *Radioguided Surgery [Internet]*. Springer, Cham; 2016 [cited 2017 Nov 30]. p. 419–45. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-26051-8_25
25. Hellingman D, Vidal-Sicart S. The Use of Intraoperative Small and Large Field of View Gamma Cameras for Radioguided Surgery. In: *Radioguided Surgery [Internet]*. Springer, Cham; 2016 [cited 2017 Nov 30]. p. 35–56. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-26051-8_3

26. Heller S, Zanzonico P. Nuclear probes and intraoperative gamma cameras. *Semin Nucl Med.* 2011 May;41(3):166–81.
27. Tsuchimochi M, Hayama K. Intraoperative gamma cameras for radioguided surgery: technical characteristics, performance parameters, and clinical applications. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB.* 2013 Mar;29(2):126–38.
28. Hellingman D, Vidal-Sicart S, de Wit-van der Veen LJ, Paredes P, Valdés Olmos RA. A New Portable Hybrid Camera for Fused Optical and Scintigraphic Imaging: First Clinical Experiences. *Clin Nucl Med.* 2016 Jan;41(1):e39-43.
29. Lees JE, Bugby SL, Alqahtani MS, Jambi LK, Dawood NS, McKnight WR, et al. A Multimodality Hybrid Gamma-Optical Camera for Intraoperative Imaging. *Sensors.* 2017 Mar 9;17(3).
30. Bluemel C, Herrmann K, Müller-Richter U, Lapa C, Higuchi T, Wild V, et al. Freehand SPECT-guided sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2014 Nov;36(11):E112-116.
31. Mihaljevic AL, Rieger A, Belloni B, Hein R, Okur A, Scheidhauer K, et al. Transferring innovative freehand SPECT to the operating room: first experiences with sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2014 Jan;40(1):42–8.
32. Freesmeyer M, Opfermann T, Winkens T. Hybrid integration of real-time US and freehand SPECT: proof of concept in patients with thyroid diseases. *Radiology.* 2014 Jun;271(3):856–61.
33. Bluemel C, Safak G, Cramer A, Wöckel A, Gesierich A, Hartmann E, et al. Fusion of freehand SPECT and ultrasound: First experience in preoperative localization of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Dec;43(13):2304–12.
34. Bricou A, Duval M-A, Charon Y, Barranger E. Mobile gamma cameras in breast cancer care - a review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2013 May;39(5):409–16.
35. Vidal-Sicart S, Vermeeren L, Solà O, Paredes P, Valdés-Olmos RA. The use of a portable gamma camera for preoperative lymphatic mapping: a comparison with a conventional gamma camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Apr;38(4):636–41.
36. Goto M, Okuyama C, Kubota T, Ushijima Y, Nishimura T. Assessment of the solid-state gamma camera to depict axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Nucl Med.* 2005 Oct;19(7):627–31.
37. Kerrou K, Pitre S, Coutant C, Rouzier R, Ancel P-Y, Lebeaux C, et al. The Usefulness of a Preoperative Compact Imager, a Hand-Held γ -Camera for Breast Cancer Sentinel Node Biopsy: Final Results of a Prospective Double-Blind, Clinical Study. *J Nucl Med.* 2011;52(9):1346–53.
38. Mathelin C, Salvador S, Bekaert V, Croce S, Andriamisandratoa N, Liégeois P, et al. A new intraoperative gamma camera for the sentinel lymph node procedure in breast cancer. *Anticancer Res.* 2008 Oct;28(5B):2859–64.

39. Mathelin C, Salvador S, Huss D, Guyonnet J-L. Precise localization of sentinel lymph nodes and estimation of their depth using a prototype intraoperative mini gamma-camera in patients with breast cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2007 Apr;48(4):623–9.
40. Vidal-Sicart S, Paredes P, Zanón G, Pahisa J, Martínez-Román S, Caparrós X, et al. Added value of intraoperative real-time imaging in searches for difficult-to-locate sentinel nodes. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2010 Aug;51(8):1219–25.
41. Ghosh D, Michalopoulos NV, Davidson T, Wickham F, Williams NR, Keshtgar MR. Sentinel node detection in early breast cancer with intraoperative portable gamma camera: UK experience. *Breast Edinb Scotl*. 2017 Apr;32:53–9.
42. Scopinaro F, Tofani A, di Santo G, Di Pietro B, Lombardi A, Lo Russo M, et al. High-resolution, hand-held camera for sentinel-node detection. *Cancer Biother Radiopharm*. 2008 Feb;23(1):43–52.
43. Motomura K, Noguchi A, Hashizume T, Hasegawa Y, Komoike Y, Inaji H, et al. Usefulness of a solid-state gamma camera for sentinel node identification in patients with breast cancer. *J Surg Oncol*. 2005 Jan 1;89(1):12–7.
44. Garbay J-R, Ricard M, Lumbroso J, Rimareix F, Uzan C, Gouy S, et al. A new hand-held gamma camera for sentinel node detection in breast cancer. The Minicam experience in 50 cases. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2008 Dec 10; San Antonio, Texas.
45. Soluri A, Massari R, Trotta C, Tofani A, Di Santo G, Di Pietro B, et al. Small field of view, high-resolution, portable [gamma]-camera for axillary sentinel node detection. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip*. 2006 Dec 20;569(2):273–6.
46. Vidal-Sicart S, Rioja ME, Paredes P, Keshtgar MR, Valdés Olmos RA. Contribution of perioperative imaging to radioguided surgery. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. 2014 Jun;58(2):140–60.
47. Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanón G, Roé N, Rubí S, Lafuente S, et al. Radioguided occult lesion localisation in breast cancer using an intraoperative portable gamma camera: first results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Feb;35(2):230–5.
48. Lombardi A, Nigri G, Scopinaro F, Maggi S, Mattei M, Bonifacino A, et al. High-resolution, handheld camera use for occult breast lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL): A single-institution experience with 186 patients. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. 2013 Nov 21;
49. Bricou A, Duval MA, Bardet L, Benbara A, Moreaux G, Lefebvre F, et al. Is there a role for a handheld gamma camera (TReCam) in the SNOLL breast cancer procedure? *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. 2015 Mar 31;
50. Soluri A, Scafè R, Falcini F, Sala R, Burgio N, Stella S, et al. New localization technique for breast cancer biopsy: mammotome guidance with imaging probe. *Tumori*. 2002 Jun;88(3):S37–39.
51. Evangelista L, Cervino AR, Sanco R, Bignotto M, Saibene T, Michieletto S, et al. Use of a portable gamma camera for guiding surgical treatment in locally advanced breast cancer in a post-neoadjuvant therapy setting. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Jul;146(2):331–40.

52. Dengel LT, More MJ, Judy PG, Petroni GR, Smolkin ME, Rehm PK, et al. Intraoperative imaging guidance for sentinel node biopsy in melanoma using a mobile gamma camera. *Ann Surg*. 2011 Apr;253(4):774–8.
53. Stoffels I, Poeppel T, Boy C, Mueller S, Wichmann F, Dissemond J, et al. Radio-guided surgery: advantages of a new portable γ -camera (Sentinella) for intraoperative real time imaging and detection of sentinel lymph nodes in cutaneous malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2012 Mar;26(3):308–13.
54. Olcott P, Pratz G, Johnson D, Mansouri M, Mittra E, Levin C. Clinical feasibility of a high sensitivity intra-operative hand-held gamma camera (IHGC) for sentinel lymph node biopsy (SLNB). *Soc Nucl Med Annu Meet Abstr*. 2009 May 1;50(2_MeetingAbstracts):510.
55. Carlson GW, Page AJ, Cohen C, Parker D, Yaar R, Li A, et al. Regional recurrence after negative sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg*. 2008 Sep;248(3):378–86.
56. Hellingman D, de Wit-van der Veen LJ, Klop WMC, Olmos RAV. Detecting near-the-injection-site sentinel nodes in head and neck melanomas with a high-resolution portable gamma camera. *Clin Nucl Med*. 2015 Jan;40(1):e11-16.
57. Tsuchimochi M, Hayama K, Oda T, Togashi M, Sakahara H. Evaluation of the efficacy of a small CdTe gamma-camera for sentinel lymph node biopsy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2008 Jun;49(6):956–62.
58. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Klop WMC, Balm AJM, van den Brekel MWM. A portable gamma-camera for intraoperative detection of sentinel nodes in the head and neck region. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2010 May;51(5):700–3.
59. van den Berg NS, Brouwer OR, Klop WMC, Karakullukcu B, Zuur CL, Tan IB, et al. Concomitant radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oral cavity using ICG-(99m)Tc-nanocolloid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jul;39(7):1128–36.
60. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Meinhardt W, Bex A, van der Poel HG, Vogel WV, et al. Intraoperative radioguidance with a portable gamma camera: a novel technique for laparoscopic sentinel node localisation in urological malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jul;36(7):1029–36.
61. Brouwer OR, Valdés Olmos RA, Vermeeren L, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Horenblas S. SPECT/CT and a portable gamma-camera for image-guided laparoscopic sentinel node biopsy in testicular cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2011 Apr;52(4):551–4.
62. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Meinhardt W, Horenblas S. Intraoperative imaging for sentinel node identification in prostate carcinoma: its use in combination with other techniques. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2011 May;52(5):741–4.
63. Brouwer OR, van den Berg NS, Mathéron HM, van der Poel HG, van Rhijn BW, Bex A, et al. A hybrid radioactive and fluorescent tracer for sentinel node biopsy in penile carcinoma as a potential replacement for blue dye. *Eur Urol*. 2014 Mar;65(3):600–9.
64. Kitagawa W, Shimizu K, Kumita S-I, Akasu H, Kumazaki T, Tanaka S. Radio-guided parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism combined with video-assisted surgery using the solid-state, multi-crystal gamma camera. *J Surg Oncol*. 2002 Jul;80(3):173–5.

65. Hall NC, Plews RL, Agrawal A, Povoski SP, Wright CL, Zhang J, et al. Intraoperative scintigraphy using a large field-of-view portable gamma camera for primary hyperparathyroidism: initial experience. *BioMed Res Int*. 2015;2015:930575.
66. Bluemel C, Matthies P, Herrmann K, Povoski SP. 3D scintigraphic imaging and navigation in radioguided surgery: freehand SPECT technology and its clinical applications. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(4):339–51.
67. Netter E. Développement de la mini gamma caméra TReCam pour assister le traitement chirurgical du cancer du sein [Internet]. PARIS DIDEROT VII; 2011. Available from: https://www.imnc.in2p3.fr/sites/default/files/pdf/manuscrit_ENETTER_Def.pdf
68. Menard L, Charon Y, Solal M, Laniece P, Mastrippolito R, Pinot L, et al. POCI: a compact high resolution γ camera for intra-operative surgical use. *IEEE Trans Nucl Sci*. 1998 Jun;45(3):1293–7.
69. Weinmann AL, Hruska CB, O'Connor MK. Design of optimal collimation for dedicated molecular breast imaging systems. *Med Phys*. 2009 Mar;36(3):845–56.
70. Mazumdar I, Kumar GA, Gothe DA, Manchanda RK. A LaBr₃:Ce-NaI(Tl) Phoswich for X- and low energy γ -ray astronomy. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip*. 2010 Nov 21;623(3):995–8.
71. Levenberg K. A method for the solution of certain problems in least squares. *Quart Appl Math*. 1944;2:164–8.
72. Marquardt D. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *SIAM J Appl Math*. 1963;11(2):431–41.
73. Gunter DL. Collimator Design for Nuclear Medicine. In: *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*. Elsevier. 2004. p. 153–68.
74. Muehllehner G, Luig H. Septal penetration in scintillation camera collimators. *Phys Med Biol*. 1973 Nov;18(6):855–62.
75. Jan S, Santin G, Strul D, Staelens S, Assié K, Autret D, et al. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol*. 2004 Oct;49(19):4543–61.
76. Department of Physics and Astronomy Georgia State University. Technetium-99m [Internet]. HyperPhysics. Available from: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/Nuclear/technetium.html>
77. Scrimger JW, Baker RG. Investigation of light distribution from scintillations in a gamma camera crystal. *Phys Med Biol*. 1967 Jan;12(1):101–3.
78. Burgess AE. The Rose model, revisited. *JOSA A*. 1999 Mar 1;16(3):633–46.
79. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Image Quality in Nuclear Medicine*. In: *Physics in Nuclear Medicine*. 3rd edition. Saunders; 2003. p. 253–72.
80. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, Dershaw DD, Fowble B, Giuliano A, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin*. 2002 Oct;52(5):277–300.

81. Lavoué V, Nos C, Clough KB, Baghaie F, Zerbib E, Poulet B, et al. Simplified technique of radioguided occult lesion localization (ROLL) plus sentinel lymph node biopsy (SNOLL) in breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2556–61.

Titre : Application d'un radio-imageur (TReCam) dans les cancers invasifs infra-cliniques du sein

Mots clés : gamma caméra portable ; chirurgie radioguidée ; cancer du sein ; gamma détection.

Résumé : Depuis son émergence, la médecine nucléaire ne cesse d'évoluer. A la fois diagnostique et thérapeutique, elle occupe une place importante dans la stratégie médicale moderne. L'imagerie nucléaire consiste après injection au patient d'un radiotracer, à détecter le rayonnement émis. Elle donne accès quantitativement à la fonctionnalité des organes ou à la localisation de structures cibles telles que des lésions tumorales. Cette imagerie a naturellement intégré les procédures chirurgicales en particulier en cancérologie (en pré et per opératoire). On parle de chirurgie radioguidée. Cette dernière permet de localiser lors du geste chirurgical les structures radiomarquées devant être retirées.

Les avancées technologiques au niveau des radiopharmaceutiques et en instrumentation sont à l'origine de nouvelles stratégies de radioguidages pouvant cibler de petites structures. L'imagerie par rayonnement gamma reste la plus répandue et la mieux adaptée. On assiste au développement de dispositifs d'imagerie gamma portables miniaturisés permettant un contrôle visuel en per opératoire. Ces dispositifs sont prometteurs mais doivent être évalués.

Un état des lieux des différentes procédures en chirurgie radioguidée et des imageurs utilisés en clinique est réalisé dans cette thèse.

Le laboratoire Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie (UMR 8165) développe de longue date de nouvelles approches de détection miniaturisée pour les différents types de rayonnement. Parmi celles-ci le prototype de deuxième génération appelé TReCam.

Cette mini gamma caméra présente un champ de vue de $4,9 \times 4,9 \text{ cm}^2$ et intègre des technologies d'imagerie directement issues de la physique des particules. Elle est formée d'un collimateur à trous parallèles, d'un scintillateur continu LaBr_3 (Ce) lu par un photomultiplicateur multi-anode et son électronique. Le système d'acquisition donne au chirurgien un affichage en temps réel de l'image radioactive.

Ce travail de thèse a consisté également à évaluer la place des imageurs portables en chirurgie radioguidée, en particulier mammaire, à travers l'évaluation de la procédure *SNOLL* (repérage par marquage γ de la tumeur (T) et des ganglions sentinelles (GS)) avec TReCam. Il a reposé sur trois parties.

Un premier volet a visé l'optimisation des performances de TReCam pour favoriser la localisation de structures peu radioactives dans des temps d'exposition de l'ordre de la dizaine de secondes. Pour ce faire, différentes stratégies d'optimisation des performances ont été mises en place au niveau du collimateur, de l'électronique et des algorithmes de traitement (dont réseaux de neurones) pour améliorer l'homogénéité de la détection.

Le deuxième volet visait à objectiver les performances cliniques de TReCam pour la procédure *SNOLL* et situer les limites de son exploitation. A l'aide de simulations menées sur la plateforme GATE et modélisant la scène opératoire au plus près de la réalité clinique, nous avons montré que TReCam peut détecter des GS jusqu'à 4,5 cm de profondeur et situé à 4 cm de la T. L'impact du temps de pose n'est pas important. Par contre, le choix de la bonne fenêtre en énergie est primordial.

Enfin, le troisième volet concrétise l'ambition interdisciplinaire de cette thèse. Il est consacré à l'évaluation clinique de TReCam à travers l'étude de son apport à la procédure *SNOLL* mammaire. Cette étude prospective interventionnelle incluant de 47 patientes (22 procédures *SNOLL* utilisant TReCam aux différents temps de la procédure et 25 procédures *SNOLL* standard). Les résultats ont montré un intérêt qualitatif à l'utilisation de TReCam en apportant un confort visuel lors de la procédure en complément de la sonde monopixel.

Ce travail a montré l'intérêt de tels imageurs en chirurgie radioguidée mais aussi situé leurs limites actuelles. Des efforts de développement doivent être poursuivis tant au niveau des détecteurs qu'au niveau des radiopharmaceutiques utilisés pour le repérage.

Title : Application of a hand-held gamma camera (TReCam) in non-palpable breast cancer

Keywords : hand-held gamma camera, radioguided surgery, breast cancer, gamma detection

Abstract: Since its emergence in the middle of the twentieth century, nuclear medicine continues to evolve. At the same time diagnostic and therapeutic, it occupies an increasingly important place in the modern medical strategy. Nuclear imaging consists of injecting the patient with a radio-tracer to detect the radiation emitted. It provides quantitative access to the functionality of organs or the location of target structures such as tumor lesions. This imaging has been naturally integrated into surgical procedures, particularly in oncology (preoperatively and then intraoperatively). It is called radio-guided surgery. It makes possible to locate the radioactive target which will be removed during surgery.

Technological advances in radiopharmaceutical instrumentation are driving new strategies that can target small structures. Gamma-ray imaging remains the most widespread and the most suitable. We are witnessing the development of miniaturized portable gamma imaging devices that allow visual control during surgery. These devices are promising but need to be evaluated.

A short state-of-the-art of the various procedures in radioguided surgery and imagers used clinically is carried out in this thesis.

For many years, the Imaging and Modeling in Neurobiology and Oncology Laboratory (UMR 8165) has been developing new miniaturized detection approaches for different types of radiation. Among them is the second-generation prototype called TReCam.

This mini gamma camera has a field of view of $4.9 \times 4.9 \text{ cm}^2$ and integrates imaging technologies directly from particle physics. It consists of a collimator with parallel holes, a continuous scintillator $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ read by a multi-anode photomultiplier (PSPMT) and its electronics. The acquisition system gives the surgeon a real-time display of the radioactive image.

This thesis work also consisted in evaluating the place of portable imagers in radioguided surgery, in particular mammary surgery, through the evaluation of the *SNOLL* procedure (identification of the tumor (T) and the sentinel lymph nodes (GS) by γ -labeling) with TReCam. It is based on three parts.

The first part aimed at optimizing the performance of TReCam to improve the localization of low-radioactive structures with exposure times of around 10 seconds. To do this, different performance optimization strategies have been implemented in the collimator, electronics and processing algorithms (including neural networks) to improve the homogeneity of the detection. These performances were compared to those of a prototype developed at IMNC and integrating a new generation of photodetectors: the SiPM.

The second part aimed to objectify the clinical performance of TReCam in the *SNOLL* procedure and to situate the limits of its exploitation. Using simulations conducted on the GATE platform and modeling the operating scene closer to clinical reality, we have shown that TReCam can detect GS up to 4.5 cm deep and located 4 cm from the T. Impact of the exposure time is not important. On the other hand, choosing the right energy window is essential.

Finally, the third part concretizes the interdisciplinary ambition of this thesis. It is devoted to clinical evaluation of TReCam through the study of its contribution to the *SNOLL* breast procedure. This prospective interventional study included 47 patients (22 *SNOLL* procedures using TReCam at different times of the procedure and 25 standard *SNOLL* procedures). The results showed a qualitative interest in the use of TReCam by bringing a visual comfort during the procedure and must be used in addition to the monapixel probes.

This work has shown the interest of such imagers in radioguided surgery but also set their current limits. Development efforts must be pursued at the level of both detectors and radiopharmaceuticals used for tracking.