



HAL
open science

Développement d'une sonde intracérébrale à pixels actifs pour l'imagerie bêta du cerveau du rat libre de ses mouvements

Luis Ammour

► **To cite this version:**

Luis Ammour. Développement d'une sonde intracérébrale à pixels actifs pour l'imagerie bêta du cerveau du rat libre de ses mouvements. Médecine nucléaire. Université Paris Saclay (COMUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLS497 . tel-02011986

HAL Id: tel-02011986

<https://theses.hal.science/tel-02011986>

Submitted on 8 Feb 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.

Développement d'une sonde intracérébrale à pixels actifs pour l'imagerie bêta du cerveau du rat libre de ses mouvements

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

Ecole doctorale n°576 Particules, Hadrons, Énergie, Noyau, Instrumentation,
Imagerie, Cosmos et Simulation (PHENICS)
Spécialité de doctorat : Imagerie médicale et radioactivité

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 18 décembre 2018, par

LUIS AMMOUR

Composition du Jury :

ACHILLE STOCCHI Professeur, Université Paris-Sud (Laboratoire de l'Accélérateur Linéaire)	Président du jury
RÉMI BARBIER Ingénieur Chercheur, Institut Supérieur de l'Aéronautique et de l'Espace	Rapporteur
DAVID SARRUT Directeur de recherche, Centre National de la Recherche Scientifique (Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé)	Rapporteur
AURÉLIE DESBRÉE Ingénieure-Chercheuse, Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (Laboratoire d'évaluation de la dose interne)	Examinatrice
THOMAS CARLIER Physicien médical, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes (Service de Médecine Nucléaire, Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes-Angers)	Examineur
PHILIPPE LANIÈCE Directeur de recherche, Université Paris-Sud (Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie)	Directeur de thèse
MARC-ANTOINE VERDIER Maître de conférences, Université Paris-Diderot (Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie)	Co-directeur de thèse

Développement d'une sonde intracérébrale à
pixels actifs pour l'imagerie bêta du cerveau du
rat libre de ses mouvements

Luis Ammour

Remerciements

Cette thèse est le fruit de trois années de travail mais aussi d'un long parcours qui m'a fait naviguer à travers de nombreux domaines, opération au long cours qui ne s'envisage en solitaire. Ainsi j'aimerais remercier les nombreuses personnes qui m'ont aidé à construire cette thèse.

Tout d'abord je voudrais exprimer ma gratitude à Philippe Lanièce et Marc-Antoine Verdier, co-directeurs de la thèse, qui ont eu la gentillesse de me proposer de participer à l'aventure MAPSSIC et celle de me soutenir immodérément jusqu'à aujourd'hui.

Leur concours a été essentiel à la rédaction de cette thèse, notamment pour la relecture et la correction, travaux qui ont été complétés remarquablement par les contributions des rapporteurs, Rémi Barbier et David Sarrut. Ils m'ont permis de gagner l'assurance nécessaire pour soutenir ma thèse devant un jury dont je souhaiterais louer les qualités exceptionnelles d'écoute, d'analyse et de questionnement.

Les sept membres de ce jury : Aurélie Desbrée, Thomas Carlier, Achille Stocchi, David Sarrut, Rémi Barbier, Marc-Antoine Verdier et Philippe Lanièce m'ont honoré de leur présence au cours de cette longue épreuve et je les remercie encore pour leur travail d'évaluation et pour avoir montré leur soutien et leur assentiment.

Évidemment, je souhaiterais remercier toutes les personnes qui m'ont accompagné au cours de plus de dix années d'études, à l'université de Nantes, au CHU de Nantes, à l'université de Rennes, à l'INSTN, à l'Institut Paoli-Calmettes et au laboratoire IMNC. En particulier, je voudrais adresser mes profonds remerciements à toutes celles et tous ceux qui m'ont soutenu dans mes projets et m'ont poussé à parcourir plus loin l'étude de la physique médicale.

Ces trois années passées au laboratoire IMNC ont été illuminées par la bienveillance d'une grande équipe et je remercie tous les personnels pour leur soutien indéfectible. J'ai apprécié faire partie d'un laboratoire qui accueille de nombreux doctorants. Cécile, Sara, Amandine, Émilie, Alexandre, Haleh, Fanny, Enzo, Yasmine, Carlotta, Léo, Hussein et Tim, je vous remercie d'avoir partagé cette aventure et je souhaite le meilleur à celles et ceux qui préparent actuellement leur thèse !

Je ne pourrais citer toutes les personnes qui ont contribué à cet accomplissement, mais je voudrais exprimer mes sentiments profonds à celles qui m'ont permis de participer à une fantastique aventure musicale : l'Amfifanfare, Tahar Tag'l, les Donkey Funk, les Lulus et les Tyrassonores. Merci beaucoup.

Enfin, j'aimerais remercier ma famille, Gabriel, Marie, Zora et Jean-Pierre pour tant d'appui.

Bonne lecture !

Table des matières

Introduction	1
1 Neuroimagerie moléculaire du petit animal éveillé et libre de se mou- voir	5
1.1 Introduction	5
1.1.1 L'imagerie moléculaire	5
1.1.2 Imagerie moléculaire du petit animal	6
1.1.3 Anesthésier ou restreindre	6
1.1.4 Neuroimagerie comportementale	7
1.1.5 Conclusion	9
1.2 L'imagerie par résonance magnétique	9
1.2.1 Introduction	9
1.2.2 Principes généraux et simplifiés de l'IRM	9
1.2.3 IRM de diffusion	10
1.2.4 IRM de l'oxygénation du sang	11
1.2.5 Spectroscopie par IRM	11
1.2.6 Utilisation de produits de contraste	12
1.2.7 IRM de l'animal éveillé et imagerie comportementale	12
1.2.8 Conclusion	14
1.3 Tomodensitométrie par transmission des rayons X	14
1.3.1 Introduction	14
1.3.2 Principes de l'imagerie à rayons X	14
1.3.3 Au delà de l'imagerie anatomique	15
1.3.4 Imagerie de l'animal éveillé et imagerie du comportement	17
1.3.5 Conclusion	17
1.4 Imagerie ultrasonore	18
1.5 L'imagerie optique	24
1.5.1 Introduction	24
1.5.2 Imagerie de la fluorescence	24
1.5.3 Imagerie de la bioluminescence	27
1.5.4 Imagerie optique de l'animal libre de ses mouvements	28
1.5.5 Conclusion	31
1.6 Imagerie des radionucléides	31
1.6.1 Introduction	31
1.6.2 Gamma-caméras et imagerie mono-photonique	32
1.6.3 Tomographie par émission de positons	37
1.6.4 Neuroimagerie des radionucléides chez l'animal éveillé et sondes bêta intracérébrales	41

1.6.5	Conclusion	51
1.7	Conclusion	52
2	Les capteurs monolithiques à pixels actifs pour la détection des particules chargées	63
2.1	Introduction	63
2.2	Principes physiques de la détection du rayonnement par les semi-conducteurs dans les tissus	65
2.2.1	Introduction	65
2.2.2	Interactions rayonnements–matière	65
2.2.3	Les détecteurs à semi-conducteurs	68
2.2.4	Conclusion	71
2.3	La technologie CMOS et les capteurs MAPS	72
2.3.1	Introduction	72
2.3.2	La technologie CMOS	72
2.3.3	Les capteurs MAPS pour la détection des particules chargées	73
2.3.4	Conclusion	75
2.4	Exemples et modèles de capteurs MAPS pour la détection de particules chargées	76
2.4.1	Introduction	76
2.4.2	Le capteur MIMOSA 32	76
2.4.3	Le détecteur ALPIDE	77
2.4.4	MAPS pour l'imagerie biomédicale	77
2.4.5	Conclusion	79
2.5	Conclusion	79
3	Développement et caractérisation du capteur MAPS	83
3.1	Introduction	83
3.2	Conception du capteur IMIC	84
3.2.1	Introduction	84
3.2.2	Objectifs et contraintes	84
3.2.3	Procédé de fabrication	87
3.2.4	Géométrie du capteur	87
3.2.5	Pixels	87
3.2.6	Lecture des pixels et communication avec le système autonome	89
3.2.7	Simulation du bruit et de la puissance électrique consommée	90
3.2.8	Conclusion	91
3.3	Simulations Monte Carlo	91
3.3.1	Introduction	91
3.3.2	Modèle numérique	91
3.3.3	Propriétés de détection	93
3.3.4	Analyse numérique	95
3.3.5	Résultats et discussion	99
3.3.6	Discussion	108
3.3.7	Conclusion	110
3.4	Caractérisation expérimentale	110
3.4.1	Introduction	110
3.4.2	Dispositif expérimental et méthodes de l'exploitation du capteur	110
3.4.3	Résultats	120
3.4.4	Conclusion	123

3.5	Conclusion	123
4	Conception de la sonde intracérébrale	127
4.1	Introduction	127
4.2	Considérations préalables à la construction de l'implant intracérébral	127
4.2.1	Introduction	127
4.2.2	Sensibilité	128
4.2.3	Effets de l'implantation chronique d'une sonde	128
4.2.4	Échauffement des tissus	129
4.2.5	Protection de la sonde	129
4.2.6	Conclusion	130
4.3	Modélisation Monte Carlo pour l'optimisation de la configuration de la sonde	130
4.3.1	Introduction	130
4.3.2	Nombre de capteurs	130
4.3.3	Épaisseur des capteurs	134
4.3.4	Protection de l'implant	136
4.3.5	Conclusion	137
4.4	Conception de la sonde MAPSSIC et du système associé	137
4.4.1	Sonde intracérébrale	137
4.4.2	Système d'acquisition associé	139
4.5	Validation expérimentale	140
4.5.1	Introduction	140
4.5.2	Source radioactive, banc de test et méthode d'analyse	141
4.5.3	Résultats	142
4.5.4	Conclusion	147
4.6	Conclusion	147
	Conclusion	151

Introduction

Les techniques d'imagerie du vivant sont fondamentales pour la compréhension fine des mécanismes biologiques à l'œuvre dans le fonctionnement normal et pathologique des organismes.

Elles sont devenue au cours du siècle dernier une part intégrante et essentielle de la médecine fondée sur les preuves et elles ont progressivement permis l'exploration d'un nombre croissant de paramètres, de toutes les natures, à toutes les échelles, allant bien au delà d'une simple vision des tissus profonds.

Toutes les modalités d'imagerie sont le résultat de la mesure d'une observable physique; dans le contexte biomédical, elle est le reflet d'une information d'intérêt d'ordre biologique. Cette affirmation à deux conséquences directes : *i.* l'interprétation doit se faire à la lumière du fonctionnement du système d'imagerie, de la collection du signal à la perception de l'observateur; *ii.* la grandeur physique étudiée traduit rarement uniquement l'information biologique recherchée.

En imagerie moléculaire, beaucoup d'effort sont déployés afin d'extraire des données observées une interprétation quantitative du système biologique étudié [5, 7, 10]. L'image observée est une information réduite à l'essentiel, corrigée, dans les limites du possible, de l'influence des éléments de la chaîne de mesure.

Cependant, certains facteurs ne peuvent être réduits. L'instrumentation impose des contraintes spatiales — l'étendue du champ de vue — et temporelles — la durée de l'acquisition, la fréquence des images — qui bornent le champ des explorations.

Notamment, l'étude des petits animaux nécessite souvent l'emploi d'anesthésiants quand les dispositifs d'imagerie ne sont pas compatibles avec le mouvement libre. Ceux-ci vont altérer la fonction cérébrale et les images seront celles de l'animal anesthésié [1], difficilement transposables à l'animal éveillé. Or, dans un certain nombre de cas, les processus cérébraux du petit animal sont un modèle de ceux de l'humain, non anesthésié [4].

Pour aller encore plus loin, on pourrait demander à l'imagerie d'être capable d'étudier la biologie, la chimie, la physique du cerveau en réponse à des stimuli sensoriels, dans des conditions de mouvement libre. L'intérêt est certain pour la compréhension fondamentale de la mémoire, l'addiction, les émotions, et toutes les réactions objectivement observables de l'animal, c'est-à-dire son comportement [6].

Au sein d'une collaboration réunissant cinq laboratoires, spécialisés dans l'imagerie, l'instrumentation, les neurosciences ou la pharmacologie, nous avons décidé de chercher une solution à ce défi.

Parmi toutes les modalités de l'imagerie du cerveau, l'étude des traceurs radioactifs, jouit d'une place particulière. La grande variété des traceurs disponibles permet l'étude à l'échelle moléculaire de nombreux mécanismes biologiques tout en bénéficiant d'une excellente sensibilité [9].

Pour outrepasser les limites des instruments et des méthodes classiques (comme la

tomographie par émission de positons), nous avons choisi une approche simple : intégrer le détecteur dans l'animal. Les sondes intracérébrales sont des dispositifs d'imagerie miniaturisés, insérées directement dans les tissus afin de mesurer localement la radioactivité [2].

Une première sonde intracérébrale pixelisée, PIXSIC, a été développée de 2006 à 2013 et a montré des résultats probants. Son utilisation a été validée chez le rat éveillé et libre de ses mouvements pour des études pharmacologiques [3]. Cependant, si la méthodologie de la mesure s'est révélée pertinente, le dispositif instrumental développé a souffert de plusieurs limitations.

Les récents progrès pour la détection des particules chargées en physique des hautes énergies [8] nous ont convaincu de la possibilité de créer une nouvelle sonde, plus performante et adaptée à des études longitudinales chez le rat en comportement : MAPSSIC.

Ce document montre pourquoi nous sommes convaincus de la pertinence des sondes intracérébrales à capteurs pixelisés CMOS pour l'imagerie de l'animal éveillé et libre de ses mouvements et comment nous avons développé un premier prototype fonctionnel pour MAPSSIC.

Le premier chapitre présentera les modalités de l'imagerie moléculaire et la manière dont elles peuvent être adaptées à l'animal éveillé ou libre de se mouvoir. Nous expliquerons le contexte dans lequel se place le développement de cette nouvelle sonde, les résultats et les enseignements du projet PIXSIC.

Nous étudierons dans le deuxième chapitre les principes qui sont à la base des pixels actifs CMOS qui ont permis des progrès considérables en imagerie des particules chargées pour la physique des hautes énergies et comment nous espérons qu'ils pourront répondre aux besoins de notre application.

Dans un troisième temps, nous présenterons le développement du capteur de MAPSSIC et comment nous avons transféré les technologies existantes vers l'imagerie des traceurs radioactifs *in vivo*. Nous présenterons les résultats de nos études des performances de ce capteur, à la fois à l'aide de modèles numériques Monte Carlo et de mesures expérimentales. Nous aborderons également certains paramètres d'optimisation de ce premier modèle.

Enfin, dans le dernier chapitre, nous présenterons la première sonde MAPSSIC, les étapes de sa conception et l'ensemble de la chaîne d'acquisition des images. Nous détaillerons les premiers résultats expérimentaux effectués sur des bancs de test afin de valider le fonctionnement de la sonde avant son implantation *in vivo*.

Bibliographie

- [1] Aage Kristian Olsen ALSTRUP et Donald F SMITH. « Anaesthesia for positron emission tomography scanning of animal brains ». In : *Laboratory Animals* 47.1 (jan. 2013), p. 12–18. ISSN : 0023-6772, 1758-1117. DOI : 10 . 1258/1a . 2012 . 011173.
- [2] Laure BALASSE *et al.*. « PIXSIC : A Wireless Intracerebral Radiosensitive Probe in Freely Moving Rats ». In : *Molecular Imaging* 14.9 (sept. 2015), p. 7290.2015.00020. ISSN : 1536-0121, 1536-0121. DOI : 10 . 2310/7290 . 2015 . 00020.
- [3] L. BALASSE *et al.*. « PIXSIC, a Pixelated β^+ -Sensitive Probe for Radiopharmacological Investigations in Rat Brain : Binding Studies with [18F]MPPF ». In : *Molecular Imaging and Biology* 17.2 (avr. 2015), p. 163–167. ISSN : 1536-1632, 1860-2002. DOI : 10 . 1007/s11307-014-0785-5.
- [4] CAMERON S. CARTER *et al.*. *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*. T. 11. Current Topics in Behavioral Neurosciences. Springer, Berlin, Heidelberg, 13 mar. 2012. ISBN : 978-3-642-28710-7.
- [5] Thomas CARLIER et Clément BAILLY. « State-Of-The-Art and Recent Advances in Quantification for Therapeutic Follow-Up in Oncology Using PET ». In : *Frontiers in Medicine* 2 (23 mar. 2015). ISSN : 2296-858X. DOI : 10 . 3389/fmed . 2015 . 00018.
- [6] Simon R CHERRY. « Functional whole-brain imaging in behaving rodents ». In : *Nature Methods* 8.4 (avr. 2011), p. 301–303. ISSN : 1548-7091, 1548-7105. DOI : 10 . 1038/nmeth0411-301.
- [7] Michelle L. JAMES et Sanjiv S. GAMBHIR. « A Molecular Imaging Primer : Modalities, Imaging Agents, and Applications ». In : *Physiological Reviews* 92.2 (avr. 2012), p. 897–965. ISSN : 0031-9333, 1522-1210. DOI : 10 . 1152/physrev . 00049 . 2010.
- [8] M. MAGER. « ALPIDE, the Monolithic Active Pixel Sensor for the ALICE ITS upgrade ». In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 824 (juil. 2016), p. 434–438. ISSN : 01689002. DOI : 10 . 1016/j . nima . 2015 . 09 . 057.
- [9] M. E. PHELPS. « Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97.16 (1^{er} août 2000), p. 9226–9233. ISSN : 0027-8424, 1091-6490. DOI : 10 . 1073/pnas . 97 . 16 . 9226.
- [10] RALPH WEISSELEDER et UMAR MAHMOOD. « Molecular Imaging ». In : *Radiology* (2001).

Chapitre 1

Neuroimagerie moléculaire du petit animal éveillé et libre de se mouvoir

1.1 Introduction

Afin de détailler les particularités des sondes bêta intracérébrales nous devons les placer dans le contexte de l'imagerie moléculaire du cerveau du petit animal éveillé et libre de ses mouvements. Pour cela nous allons détailler dans ce chapitre les différentes modalités d'imagerie moléculaire et la manière dont elles abordent la neuroimagerie de l'animal éveillé. Mais avant cela, nous allons définir l'imagerie moléculaire, montrer ses spécificités et expliquer pourquoi l'étude de l'animal éveillé est un sujet critique.

1.1.1 L'imagerie moléculaire

L'imagerie moléculaire regroupe un ensemble de techniques qui proposent d'intégrer à la visualisation des structures biologiques une information relative au fonctionnement des cellules à l'échelle moléculaire.

Il existe de nombreuses variations dans la manière de définir l'imagerie moléculaire. Mankoff [50], au sein de la *Standard Definition Task Force* du *Molecular Imaging Center of Excellence* se donnent en 2007 la mission de standardiser cette définition. Avec l'approbation de la *Society of Nuclear Medicine*, ils proposent :

L'imagerie moléculaire est la visualisation, la caractérisation et la mesure des processus biologiques à l'échelle moléculaire et cellulaire chez l'humain et les autres systèmes vivants.

Malgré l'implication des instances représentatives de la médecine nucléaire dans la formalisation de cette discipline, aucun auteur ne l'y restreint. L'imagerie moléculaire embrasse toutes les modalités et représente surtout la promesse de relier l'étude de l'organisme, si possible in-vivo, aux avancées de la connaissance en biologie moléculaire.

Les neurosciences sont particulièrement affectées par les progrès de l'imagerie. Pour le neurochirurgien, l'imagerie moléculaire ajoute à l'imagerie anatomique (qui renseigne la géométrie des structures) une information surtout fonctionnelle pour

mieux planifier le geste chirurgical. Pour l'étude diagnostique des maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson, l'imagerie moléculaire permet une détection précoce et spécifique des changements moléculaires liés à la maladie. Pour la neuro-oncologie, c'est une méthode non invasive pour déterminer la position, l'étendue, la sévérité des tumeurs ou évaluer leur progression. Pour la recherche pharmacologique, l'imagerie moléculaire permet d'évaluer in-vivo les effets des agents thérapeutiques.

La pratique de la neuroimagerie moléculaire in-vivo, pour la compréhension des mécanismes biologiques ou la recherche pharmacologique, repose en partie sur des modèles animaux.

1.1.2 *Imagerie moléculaire du petit animal*

Parmi les modèles animaux utilisés en neurosciences les modèles murins — c'est-à-dire les rongeurs —, en particulier les rats et les souris ont une place notable.

L'importance de ces modèles parmi les autres mammifères est justifiée par de nombreuses caractéristiques des rongeurs [11]. D'abord, leur espérance de vie faible facilite les études liées au vieillissement. Leur faible taille facilite la maintenance des expérimentations. Enfin, ces animaux proviennent de souches connues et contrôlées. Ensuite, le développement de la transgénèse, surtout de la souris mais également du rat, a offert de nouveaux outils pour l'étude de ces modèles. Il est possible d'induire des mutations liées à des maladies spécifiques, d'inactiver des gènes ou d'insérer des gènes humains. L'ingénierie génétique a même permis de développer de nouvelles modalités d'imagerie comme, par exemple, l'imagerie de la bioluminescence. Enfin, dans le cas particulier de l'étude des troubles neurologiques et psychiatriques, les rats et les souris sont historiquement des modèles pour l'étude des comportements sociaux ou cognitifs [23].

L'étude de ces modèles a conduit à la création d'outils miniaturisés, adaptés pour l'imagerie moléculaire du rat ou à de la souris. Ces développements instrumentaux ont également encouragés l'étude des petits mammifères plutôt que celle des chats ou des primates non humains.

Une des limites identifiées de ces modèles est le recours fréquent, voire systématique, à l'anesthésie ou aux contentions.

1.1.3 *Anesthésier ou restreindre*

Dans la plupart des cas, l'imagerie moléculaire n'est pas adaptée pour étudier des sujets en mouvement libre. Le temps d'acquisition de l'image impose le plus souvent soit l'anesthésie, soit la contention de l'animal.

De nombreuses études ont mis en lumière les différences entre les processus cérébraux chez l'animal éveillé et libre de ses mouvements et ceux chez l'animal anesthésié. Alstrup et Smith ont conduit une revue de la littérature faisant état des effets des principaux anesthésiants (ketamine, propofol et isoflurane/halothane) sur les résultats des mesures obtenues par imagerie TEP [5]. Ils montrent que de nombreux transmetteurs et récepteurs ainsi que le débit du flux sanguin et le métabolisme sont affectés par ces anesthésiants. De plus, l'étude des animaux anesthésiés restreint le champ des applications de l'imagerie, notamment l'étude en temps réel de la réponse cérébrale aux stimuli extérieurs. Ainsi, pour répondre à cette limitation, certains protocoles d'imagerie sont conduits à l'aide d'animaux éveillés mais dont les mouvements

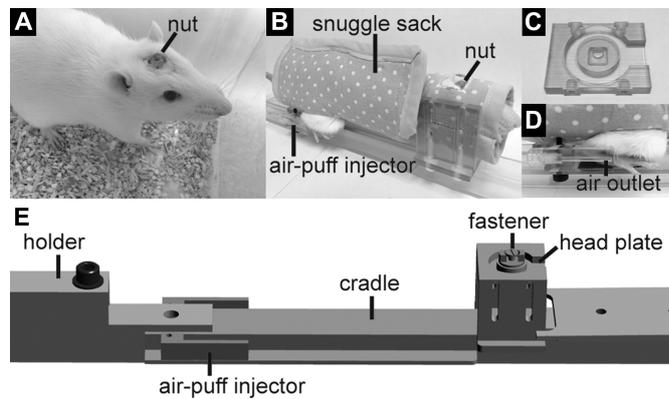


FIGURE 1.1 – Système de contention utilisé dans [14]. Un écrou est soudé sur le crâne du rat (figure A) pour l’immobiliser. Pendant l’acquisition de l’image le rat est placé dans un sac gonflable (figure B) pour le maintenir en place. Le sac gonflable est préféré au tube rigide car il réduirait le stress induit. L’animal a été entraîné à se placer lui-même dans le sac gonflable. Figures extraites de [14].

sont restreints afin de conserver le cerveau de l’animal dans le champ de vue du dispositif d’imagerie. Il est possible d’entraîner les rongeurs à minimiser leurs mouvements (en particulier les rats [14, 23]) et à accepter la contention. Les niveaux de stress atteints peuvent être très réduits [14]. La figure 1.1 illustre cette méthode de contention.

La réponse à certains stimuli, comme la réaction à une pression mécanique [14] ou la réponse émotionnelle face à un prédateur [24], peuvent être étudiée chez l’animal immobilisé. Cependant, de nombreuses études du comportement animal nécessitent d’être réalisée avec une pleine liberté de mouvement, surtout si les déplacements de l’animal sont une variable étudiée comme, par exemple, pour l’étude de la mémoire ou de l’addiction.

1.1.4 Neuroimagerie comportementale

La neuroimagerie comportementale, c’est-à-dire la complémentarité entre l’imagerie du cerveau et l’étude du comportement connaît un vif intérêt. Pour la pharmacologie, par exemple, le modèle de comportement étudié (le comportement du rongeur comme modèle du comportement humain) est pertinent si l’on peut s’assurer que le résultat expérimental sera reproductible chez l’humain. L’imagerie complémentaire permet dans ce cas d’identifier les mécanismes cérébraux à l’oeuvre dans le comportement du modèle et de les comparer aux connaissances que l’on a de la biochimie et de la physiologie du cerveau humain [13].

Pour faire face à la difficulté de coupler l’étude du comportement à l’imagerie, avec un dispositif statique qui nécessite souvent l’anesthésie ou la contention de l’animal, il est possible de les désynchroniser : étudier le comportement puis acquérir une image dans deux temps différents. Cette méthode a montré des résultats concluants mais ne permet pas de relier comportement et dynamique des processus cérébraux en temps réel. [13]

Des méthodes ont été développées afin d’étudier le comportement d’animaux immobilisés en offrant à l’animal un substitut sensoriel à l’absence de liberté [71]. Il peut s’agir d’une simple boule de polystyrène flottante sur de l’air sous pression [22] sur

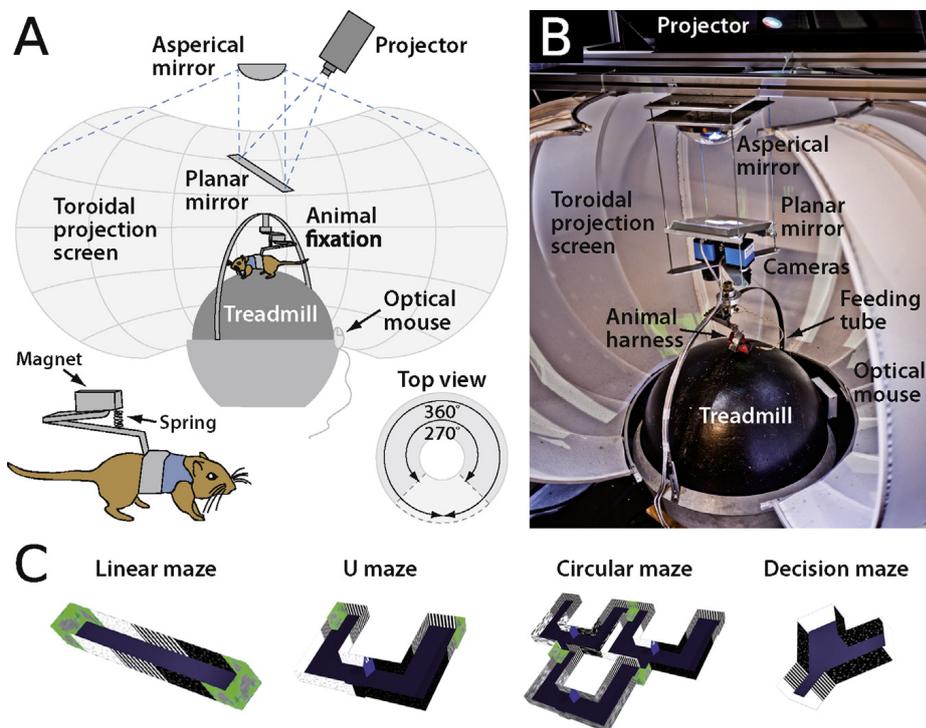


FIGURE 1.2 – Photographie et vue schématique d'un système d'étude comportementale de la gerbille de Mongolie en réalité virtuelle, extrait de [72]. L'animal est fixé à un harnais au milieu d'un écran de projection toroïdal. Ses pattes reposent sur un tapis roulant sphérique dont les mouvements sont numérisés par une souris optique. La figure C représente différents labyrinthes qui peuvent être simulés.

laquelle l'animal peut courir, marcher ou se reposer, jusqu'à des systèmes de réalité virtuelle reproduisant pour le rongeur une expérience complexe d'étude du comportement avec labyrinthes et repères visuels [72] ou même olfactifs [63]. La figure 1.2 illustre le système décrit dans [72].

Ces systèmes ont été mis au point initialement pour explorer de nouvelles méthodes d'étude du comportement, pour diversifier les environnements explorés [36], mais, rapidement, ils ont permis l'adaptation d'instruments de suivi de l'activité cérébrale, notamment par imagerie optique [22].

Enfin, d'autres développements instrumentaux ont essayé d'adapter l'imagerie du petit animal au comportement libre dans un environnement réel. Pour s'affranchir des contraintes liées à la dimension du champ de vue dans lequel les tissus explorés doivent toujours se trouver, ainsi que pour supprimer les mouvements relatifs, la stratégie employée consiste à embarquer sur l'animal un dispositif d'imagerie léger. C'est actuellement la seule méthode qui permette d'acquérir une image du cerveau de l'animal totalement libre de ses mouvements dans un environnement réel.

1.1.5 Conclusion

L'imagerie moléculaire a permis d'aller au delà de la délimitation des structures anatomiques et fournit une information sur les processus cellulaires et subcellulaires in-vivo. Pour les neurosciences, cette information est d'un grand intérêt et de nombreuses applications peuvent en bénéficier, pour la prise en charge clinique des patients, pour les études pharmacologiques ou encore pour accéder à une compréhension des mécanismes biologiques cérébraux.

Cependant, l'imagerie impose souvent l'immobilisation. Chez le petit animal, modèle courant en neurosciences, celle-ci passe par l'anesthésie ou les contentions. Il a été montré que l'anesthésie ne permet pas d'étudier le cerveau dans les mêmes conditions que chez l'animal éveillé et les contentions peuvent générer du stress, ce qui remet en cause la validité du modèle.

Ainsi, il existe un intérêt croissant pour l'imagerie de l'animal éveillé. De nombreuses méthodes ont été mises en place et permettent d'envisager une nouvelle application : la neuroimagerie comportementale. L'acquisition complémentaire des images et du comportement, idéalement réalisées simultanément, est un objectif complexe mais dont l'intérêt est certain.

Nous allons donc présenter les différentes modalités d'imagerie du système nerveux central du petit animal et, le cas échéant, les développements permettant de les adapter à l'étude de l'animal éveillé ou libre de ses mouvements.

1.2 L'imagerie par résonance magnétique

1.2.1 Introduction

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est reconnue pour sa capacité à produire des images anatomique tridimensionnelle (3-D) en coupes à très haute résolution spatiale. En imagerie IRM du cerveau du petit animal, celle-ci peut atteindre quelques dizaines de micromètres dans le plan de coupe [61]. De surcroît, l'IRM est capable de sonder de nombreux paramètres physiques au cours d'une même séance d'imagerie et avec le même dispositif instrumental, ce qui en fait une modalité particulièrement attrayante.

1.2.2 Principes généraux et simplifiés de l'IRM

Le principe de fonctionnement de l'IRM repose sur la mesure d'un signal électromagnétique émis par certains noyaux atomiques de l'objet étudié. Les noyaux des atomes dont le nombre de protons et le nombre de neutrons sont différents possèdent un moment cinétique de spin et un moment magnétique non nuls. Le noyau d'hydrogène possède cette caractéristique (un proton pour zéro neutron), mais également de nombreux autres noyaux comme par exemple celui du fluor 19 (9 protons, 10 neutrons).

En IRM, le sujet est plongé dans un champ magnétique constant, les moments magnétiques de ces noyaux vont se polariser dans la direction du champ ou dans la direction opposée. Le nombre de noyaux polarisés parallèles au champ, dans sa direction, est légèrement supérieur au nombre d'atomes polarisés antiparallèles au champ, dans la direction opposée. La polarisation globale résultante est donc non nulle, on appelle ce phénomène le paramagnétisme nucléaire.



FIGURE 1.3 – À gauche : photographie d'un système IRM 15,2 T dédié au petit animal. À droite : Image obtenue avec ce dispositif. Coupe à haute-résolution (pixels de $29 \times 29 \mu\text{m}^2$) du cerveau d'une souris *in vivo*. L'acquisition a été réalisée à l'aide de la séquence pondérée en T2. Images extraites du site <https://www.bruker.com>

En appliquant une onde radio-fréquence brève, il est possible de modifier temporairement le moment magnétique des noyaux pour le rendre perpendiculaire à l'axe du champ magnétique constant. Lorsque le moment magnétique retourne à sa position parallèle ou antiparallèle au champ, on peut mesurer à l'aide d'une antenne placée au plus près des tissus un signal électromagnétique. Ce signal de relaxation dépend de paramètres physico-chimiques du milieu. Le contraste de l'image IRM est donc obtenu à partir des différentes caractéristiques de l'onde captée par l'antenne qui traduisent des propriétés des molécules du milieu. La spatialisation de l'information est obtenue en créant des variations du champ magnétique dans chacune des trois directions de l'espace.

L'image obtenue par IRM est souvent anatomique, le contraste étant obtenu à partir d'informations spécifiques de la nature des tissus. La figure 1.3 montre un exemple d'image anatomique du cerveau d'une souris acquise sous un champ magnétique constant de 15,2 T et une photographie du dispositif d'imagerie qui a produit l'image.

Le signal étudié provient surtout des noyaux d'hydrogène présents en grande quantité dans les tissus. Parfois d'autres noyaux sont étudiés comme par exemple le fluor 19, seul isotope stable du fluor, ou encore le carbone 13. Pour ce dernier, sa faible abondance relative naturelle (1,1 %) réduit la sensibilité de la méthode. La sensibilité de l'IRM est d'ailleurs relativement faible. En effet, la polarisation des spins dans le champ magnétique, c'est-à-dire la différence entre le nombre de spins parallèles et de spins antiparallèles au champ est très faible. On estime la sensibilité molaire, c'est-à-dire la plus petite quantité d'entités détectables, de l'ordre de 10^{-3} à 10^{-5} M [38].

Malgré cette faible sensibilité et une information d'abord anatomique, de nombreuses méthodes permettent de qualifier l'IRM de « moléculaire ».

1.2.3 IRM de diffusion

Il est possible de mesurer les changements dans la diffusion des molécules d'eau dans les tissus. Ce n'est pas la diffusion des molécules individuelles qui est étudiée mais la diffusion globale d'un petit volume d'eau dont la tendance apporte une information sur le milieu. Par exemple, le long des fibres neuronales les molécules d'eau diffusent globalement dans la direction de la fibre.

L'IRM de diffusion est utilisée en oncologie pour la caractérisation des tumeurs. En neurologie, elle est utilisée pour la détection précoce des accidents vasculaires

cérébraux, pour le diagnostique de l'épilepsie [17] et pour évaluer la neurotoxicité des médicaments. [33].

1.2.4 IRM de l'oxygénation du sang

L'oxyhémoglobine, c'est à dire l'hémoglobine oxydée, est diamagnétique. La désoxyhémoglobine, non oxydée, est paramagnétique. Par IRM, le signal retourné par les tissus riches en désoxyhémoglobine est plus intense, de l'ordre de 1 à 5%. En étudiant les variations de l'état d'oxydation de l'hémoglobine il est possible d'obtenir indirectement une image traduisant l'activité cérébrale.

L'activité du cortex cérébral est liée à une consommation d'énergie accrue par les neurones. D'abord, les neurones captent l'oxygène contenue dans l'oxyhémoglobine locale, le tissu s'enrichit en désoxyhémoglobine dans la région active. Puis, afin de pourvoir aux besoins croissants d'oxygène et de glucose, le tissu vasculaire se dilate, le débit sanguin augmente et la concentration en oxyhémoglobine s'accroît rapidement. Cette augmentation qui intervient 2 à 6 secondes après l'activation des neurones est détectable par IRM. Cette technique est appelée « *Blood-Oxygen-Level Dependent* » (BOLD).

L'image obtenue de l'augmentation du flux sanguin cérébral est reliée indirectement à l'augmentation de l'activité cérébrale locale, elle traduit la fonction cérébrale. On parle alors d'IRM « fonctionnelle » (IRMf). D'autres techniques d'IRM fonctionnelle existent, elles reposent toutes sur une évaluation du flux sanguin cérébral. Les images de la fonction cérébrale sont toujours couplées à des images anatomiques permettant de localiser l'activité. Étant donné le faible contraste étudié (1 à 5%), cette technique est très sensible aux inhomogénéités dans le champ magnétique et aux artefacts de mouvement.

L'imagerie BOLD, depuis sa découverte en 1990 par Ogawa *et al.* [56], a été largement utilisée pour étudier, entre autres, la mémoire, la perception sensorielle, la cognition ou la dépression. La figure 1.4 représente le signal BOLD chez trois rats contrôle et trois rats modélisant la maladie d'Alzheimer lors de la stimulation électrique de la patte avant gauche.

Évidemment cette modalité représente un intérêt fort pour la neuroimagerie comportementale.

1.2.5 Spectroscopie par IRM

La fréquence de l'onde émise par les molécules en réponse à l'excitation radiofréquence dépend de leur nature. Le spectre d'émission d'un échantillon peut ainsi indiquer sa composition moléculaire et permettre de quantifier la présence d'une molécule.

Étant donné la faible sensibilité de l'IRM et la faible abondance de la plupart des noyaux paramagnétiques comparativement aux noyaux d'hydrogène, il est difficile d'appliquer cette méthode avec une bonne résolution spatiale. La spectroscopie par IRM échantillonne des volumes de l'ordre de 1 à 8 cm² [38].

Il est toutefois possible de quantifier l'abondance de certaines molécules d'intérêt comme la choline, la créatine, le lactate, le glutamate, certains lipides ou encore l'alanine. Leur concentration peut être spécifique de certaines maladies.

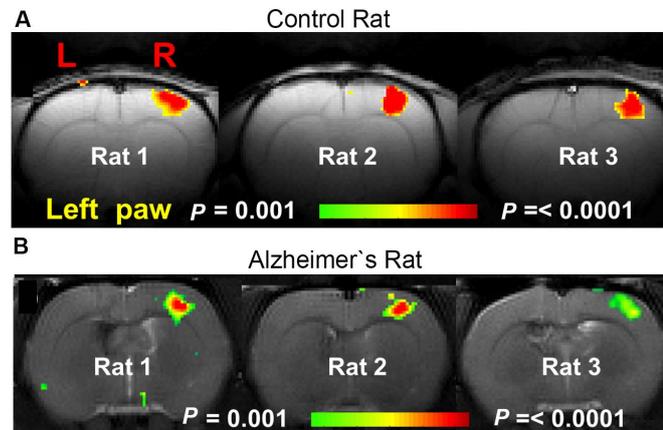


FIGURE 1.4 – Images du signal BOLD superposé à une image anatomique chez trois rats contrôle et trois rats atteints de la maladie d'Alzheimer lors de la stimulation électrique de la patte avant gauche. Les images montrent une réduction de la réponse neuronale chez les rats atteints de la maladie d'Alzheimer. Figures extraites de [67].

1.2.6 Utilisation de produits de contraste

Une autre stratégie mise en place pour obtenir une information moléculaire en IRM est l'utilisation de produits de contraste. Injectés au sujet, ces agents sont choisis pour leur détectabilité par IRM et leurs propriétés biocinétiques et biochimiques. Il s'agit de complexes de gadolinium, d'or ou de fer.

Les chélates de gadolinium qui contiennent des ions Gd^{3+} sont très couramment utilisés grâce à leur moment magnétique élevé. Cependant, la sensibilité de méthode reste limitée, de l'ordre de 0,1 à 1 M [40].

L'or et le fer sont utilisés sous forme de nanoparticules. Leur diamètre peut varier, de quelques nanomètres à quelques dizaines de nanomètres. Ces dimensions réduites et une durée de vie dans l'organisme élevée (de l'ordre de 24 heures) leur permettent de pénétrer dans les tissus d'intérêt.

Il est possible de coupler des atomes métalliques à des molécules, comme des anticorps ou des peptides, qui ciblent des récepteurs spécifiques. La figure 1.5 présente des IRM du cerveau du rat atteint d'un gliome après injection d'un produit de contraste à base de nanoparticules de fer liées à une lactoferrine qui cible la tumeur.

Des nanoparticules contenant de grandes quantités de fluor 19 peuvent également être utilisées. Leur avantage vient de la différence entre le signal mesuré issu du noyau de fluor de celui issu du noyau d'hydrogène. Comme la concentration endogène¹ de fluor est très faible, l'IRM du fluor permet de visualiser très spécifiquement le traceur.

1. Qui est déjà présent dans l'organisme.

1.2.7 IRM de l'animal éveillé et imagerie comportementale

L'utilisation de l'IRM sur des animaux en mouvement est contrainte par le champ magnétique, statique et local, par les artefacts induits par les mouvements à l'intérieur du champ et par la nécessité de disposer les antennes au plus proche des tissus étudiés. Ainsi, aucune étude de neuroimagerie comportementale utilisant l'IRM sur des animaux éveillés et totalement libres de leurs mouvements n'a été reportée.

Néanmoins, étant donné l'importance de l'IRMf pour l'étude de la fonction céré-

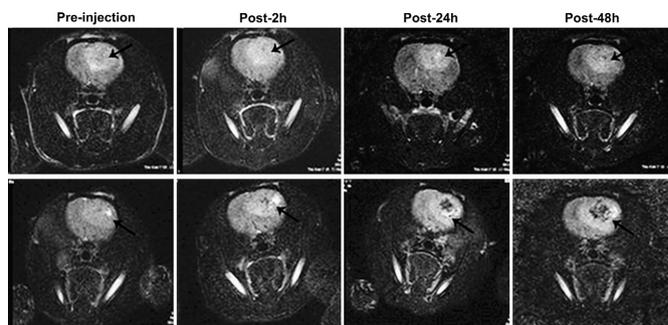


FIGURE 1.5 – Images par IRM du cerveau d'un rat atteint de gliome avec utilisation d'un produit de contraste à base de nanoparticules de fer (SPION) pour différents points de temps après l'injection des nanoparticules. La rangée du haut présente l'utilisation de nanoparticules non ciblées. La rangée du bas présente l'utilisation de nanoparticules vectorisée à l'aide d'une protéine, la lactoferrine. Figure extraite de [85].

brale, des techniques d'imagerie du rongeur éveillé (mais aux mouvements restreints) ont été développées. Elles sont souvent dédiées à des études pharmacologiques ou à des études de la réponse émotionnelles ou sensorielle de l'animal à un stimulus.

Ferris *et al.* [24], par exemple, ont décrit l'imagerie du signal BOLD chez le rongeur éveillé mais immobilisé pour des études pharmacologiques et émotionnelles. Les résultats sont concluants, ces études parviennent à évaluer la réponse émotionnelle à la présence d'un prédateur ou encore à étudier les effets de l'injection d'un agoniste aux récepteurs du glutamate dans le cadre d'une étude pharmacologique. Les rongeurs sont maintenus immobiles dans le champ de l'IRM pendant la durée de l'examen à l'aide d'un dispositif de contention : le corps dans un tube rigide, les épaules et le cou bloqués, la tête maintenue à l'aide d'une barre sous les canines et deux supports au niveau des oreilles. Le crâne est entouré d'un cylindre contenant la bobine d'émission-réception de l'onde radio-fréquence. Grâce à l'immobilisation, le signal est affranchi des perturbations liées au mouvements thoraciques. Afin de limiter le stress que pourrait entraîner un tel dispositif, le rongeur est entraîné à y être maintenu. La figure 1.6 présente ce dispositif de contention.

D'autres auteurs ont également décrit l'utilisation de contentions gonflables [14] afin de générer un environnement estimé plus naturel et confortable pour l'animal éveillé, ou encore d'un harnais [52]. Dans tous les cas, ces études montrent qu'après entraînement du rat, il est possible d'effectuer des mesures de la fonction cérébrale de l'animal éveillé avec un niveau de stress faible. Il reste toutefois difficile d'estimer à quel point ces résultats sont comparables à la fonction cérébrale d'un animal complètement libre de ses mouvements.

Il existe des travaux qui portent à la fois sur l'étude comportementale des animaux et l'imagerie IRMf de leur cerveau. Ils présentent toujours des résultats mesurés séparément (voir par exemple l'étude de M. Alaverdashvili qui détaille le protocole d'acquisition séquentiel utilisé [4]). On peut bien parler de complémentarité mais pas de simultanéité entre l'image et l'étude du comportement.

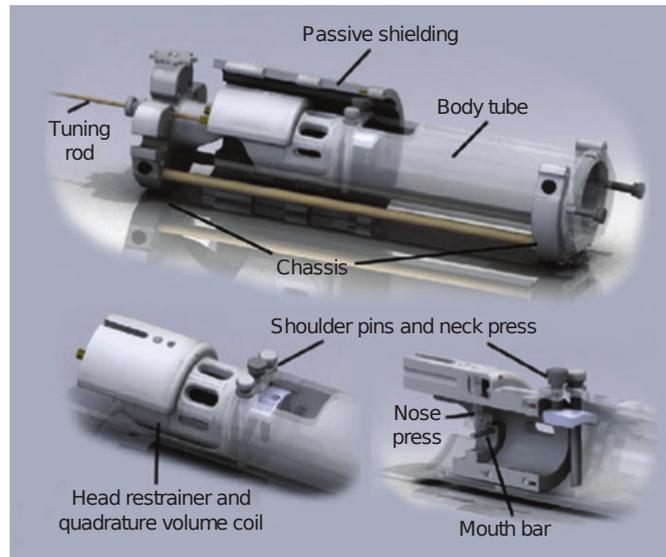


FIGURE 1.6 – Schéma du système de contention pour l'IRM du rat éveillé décrit dans [24].

1.2.8 Conclusion

L'IRM est une modalité d'imagerie qui permet d'acquérir une grande diversité de paramètres physiques et donc d'informations biologiques. En particulier, l'imagerie fonctionnelle du signal BOLD est très utilisée pour évaluer la fonction cérébrale y compris chez le petit animal. L'utilisation d'agents traceurs vectorisés ouvre également la modalité à de nombreuses applications en oncologie et en neurologie.

Cependant, aucune méthode ne permet d'étudier par IRM le rat totalement libre de ses mouvements. Afin d'éviter les artefacts de mouvement, les rat éveillés sont placés dans des contentions. L'anesthésie est évitée, il est possible d'étudier la réponse de la fonction cérébrale à certains stimuli mais pas le comportement.

1.3 Tomodensitométrie par transmission des rayons X

1.3.1 Introduction

La tomodensitométrie (TDM ou CT pour « computed tomography ») est une méthode d'imagerie en coupes 3-D par rayons X. L'image obtenue est le plus souvent à visée anatomique. Dans le contexte des neurosciences, il existe un intérêt pour cette modalité anatomique, notamment pour l'étude du réseau vasculaire. Au delà de l'imagerie anatomique, des développements récents permettent l'accès à une information moléculaire.

1.3.2 Principes de l'imagerie à rayons X

La TDM repose sur la mesure de la transmission des rayons X de basse énergie par les tissus. Le contraste de l'image est une différence de transmission, associée à la densité électronique des tissus traversés. Les os par exemple présentent une transmission

beaucoup plus faible que les gaz ou les tissus mous.

La particularité de la TDM par rapport aux autres modalités d'imagerie par rayons X (radiographie, mammographie, ostéodensitométrie, ...) est d'acquérir un grand nombre de projections le long d'un cercle. Le sujet, au centre de ce cercle, est déplacé par translation perpendiculaire au plan du cercle (le plan de coupe) de manière à ce que les projections couvrent la totalité de la région à explorer. Enfin, l'image 3-D est reconstruite à partir des projections.

L'image obtenue est le plus souvent à visée anatomique. Elle bénéficie d'une très bonne résolution spatiale, submillimétrique chez l'humain, micrométrique voire submicrométrique chez le petit animal. La TDM, contrairement à l'IRM, ne présente par de distorsion et les artefacts sont très limités. L'acquisition TDM est rapide (de l'ordre de la seconde à la minute contre plusieurs dizaines de minutes en IRM) et il est possible d'étudier la dynamique temporelle des structures étudiées.

Dans le contexte des neurosciences, il existe un intérêt pour cette modalité anatomique, notamment pour l'étude du réseau vasculaire. Dans un contexte instrumental particulièrement favorable (en utilisant la ligne TOMCAT du *Paul Sherrer Institut*), Fratini *et al.* [27] ont montré qu'il est possible d'obtenir une image TDM d'une résolution spatiale aussi basse que $0,64 \mu\text{m}$ du réseau vasculaire de la moelle de la souris *ex vivo*.

Avec des dispositifs instrumentaux commerciaux dédiés au rongeur *in vivo*, la dimension du voxel (un élément discret de volume de l'image 3-D) est de l'ordre de quelques dizaines de micromètres. Par exemple, Rangarajan *et al.* [64] décrivent l'utilisation de la TDM du cerveau du rat comme outil d'évaluation de la chirurgie stéréotaxique avec des voxels de dimension $35 \mu\text{m}$. La figure 1.7 reproduit les images TDM et IRM présentées dans cette étude, on observe les images du cerveau avant et après l'implantation d'électrodes. On remarque que l'IRM produit un bien meilleur contraste des différentes structures des tissus mous cérébraux. L'IRM permet également d'identifier des lésions (les zones d'hyposignal) qui ne sont pas visibles en TDM.

Il est également possible d'utiliser la TDM pour étudier la fonction cérébrale et les processus cellulaires, devenant ainsi une modalité d'imagerie moléculaire.

1.3.3 Au delà de l'imagerie anatomique

Le principal outil pour l'imagerie moléculaire par TDM est l'utilisation de produits de contraste. Ils sont constitués d'atomes de haute densité électronique et donc à très faible transmission des rayons X : l'iode, le baryum, l'or, le bismuth, *etc.*. Ces métaux, notamment l'or et le sulfate de bismuth, peuvent être assemblés en nanoparticules. Ces assemblages sont très denses, ce qui améliore la sensibilité de la méthode, et elles possèdent une pharmacocinétique qui leur permet de rester plus longtemps dans la circulation que les produits de contraste courants à base d'iode par exemple. C'est un paramètre important en imagerie TDM du petit animal où les procédures peuvent être longues, comparativement aux procédures cliniques [6].

L'utilisation de produits de contraste non ciblés permet, d'abord, de visualiser certaines structures au contraste naturel trop faible. Par exemple, on utilise des solutions iodées pour visualiser le réseau vasculaire ou les voies urinaires. Ces produits de contraste peuvent également apporter une information sur la dynamique temporelle, la perfusion des reins ou la fonction cardiaque par exemple [6].

Il est également possible d'exploiter la perméabilité des tissus tumoraux où les nanoparticules vont s'accumuler. On peut alors avec un seul agent de contraste étudier

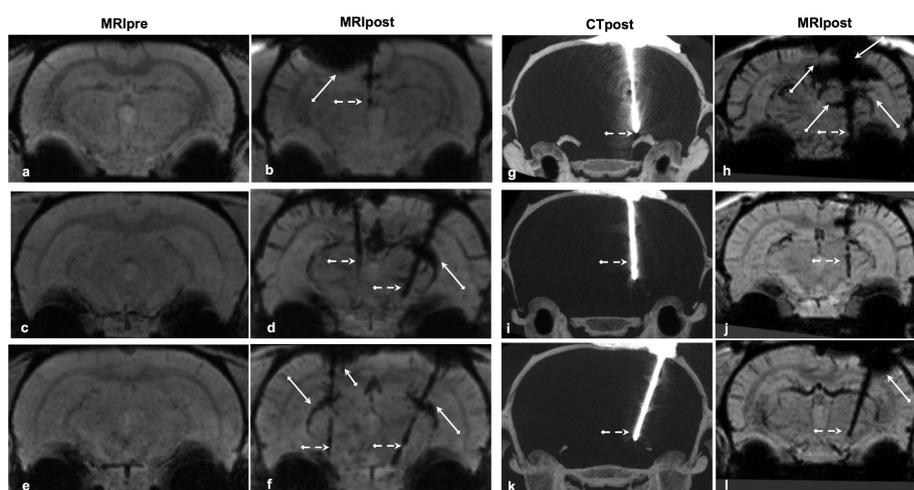


FIGURE 1.7 – Images obtenue par IRM (colonnes 1, 2 et 4) et par TDM (colonne 3) de trois coupes de cerveaux de rats avant (colonne 1) et après (colonne 2 à 4) l'implantation d'électrodes. Les figures « IRM » sont des projections de l'intensité minimum des images IRM et les figures « CT » sont des projections de l'intensité maximum des images TDM. La TDM permet de localiser l'implant, hyperdense. L'IRM permet de localiser l'implant et d'identifier les effets délétères de la chirurgie. Les zones d'hyposignal des images IRM post-implantation sur le haut du cerveau près de la position d'entrée des électrodes démontrent des dommages vasculaires. Figures extraites de [64]

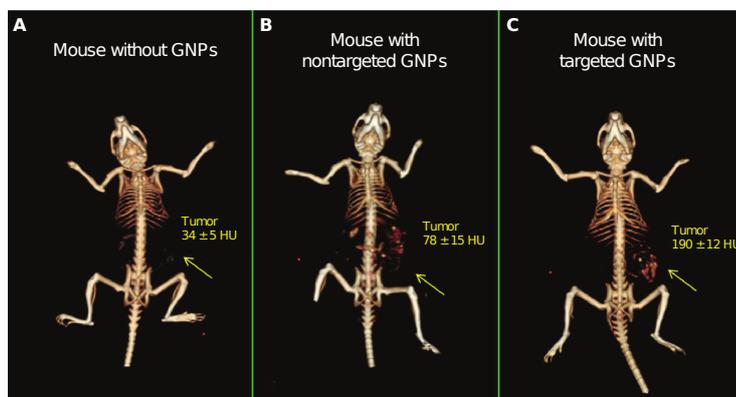


FIGURE 1.8 – Rendus volumiques obtenus à partir d’images TDM d’une souris chez laquelle ont été implanté des cellules tumorales exprimant l’EGFR. A : image TDM sans agent de contraste. B : images TDM avec injection de nanoparticules d’or (GNP) non vectorisées. C : images TDM avec injection de GNP vectorisées par les anticorps anti-EGFR. Figures extraites de [62]

d’abord le réseau vasculaire de la tumeur puis, à l’aide de la rétention dans les tissus, quantifier la fixation du traceur [6] dans la tumeur.

Comme pour l’IRM, des traceurs ciblés (ou « actifs » [6]) ont été développés. La figure 1.8 illustre l’utilisation de nanoparticules d’or de diamètre 30 nm liées à des anticorps ciblant les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) exprimés par les cellules tumorales de la lignée A431 (cellules de carcinome épidermoïde humain) implantées chez la souris. L’utilisation des anticorps permet alors d’obtenir un meilleur contraste de la tumeur.

La sensibilité à ces agents de contraste est limitée. Le premier facteur qui va restreindre la sensibilité de la TDM est la tolérance des tissus aux rayons X et donc la quantité de rayonnement à laquelle on peut les soumettre. À l’aide d’agents de contraste à base d’iode, la sensibilité molaire est estimée entre 0,1 et 1 mol [41]. L’utilisation de nanoparticules améliore la sensibilité d’un facteur cinq mais il s’agit toujours d’une des modalités d’imagerie les moins sensibles.

1.3.4 Imagerie de l’animal éveillé et imagerie du comportement

L’imagerie par TDM couplée aux agents de contrastes occupe peu le champ de la l’imagerie moléculaire des processus cérébraux. Aucune étude n’a été reportée exploitant la TDM du cerveau du petit animal éveillé. De la même manière, la TDM n’est pas une modalité de la neuroimagerie comportementale.

1.3.5 Conclusion

La TDM possède de très bonnes caractéristiques en tant que modalité d’imagerie à visée anatomique (résolution spatiale, rapidité, relative simplicité technique). Des avancées vers l’imagerie moléculaire ont été effectuées grâce à l’emploi d’agents de contraste et, en particulier, les nanoparticules, de manière assez similaire à l’IRM. Cependant cette modalité d’imagerie moléculaire reste une des moins sensibles et ses applications concernent principalement la cancérologie.

Aucun développement instrumental ou méthodologique n'a été reporté pour étudier le cerveau des rongeurs éveillés ou libres de leurs mouvements à l'aide des outils moléculaires de la TDM.

1.4 Imagerie ultrasonore

Introduction

L'imagerie ultrasonore (US) ou échographie étudie les propriétés de la propagation des ondes mécaniques dans les tissus. Cette modalité est très répandue et possède de nombreux avantages. Son coût est très réduit en comparaison aux autres dispositifs d'imagerie biomédicale, elle n'expose pas le sujet ni les opérateurs à des radiations ionisantes et les dispositifs d'imagerie US sont compacts et transportables. Les images obtenues bénéficient d'une très bonne résolution spatiale et temporelle. Les dispositifs utilisés pour étudier les rongeurs ont typiquement une résolution spatiale de quelques dizaines de micromètres et une résolution temporelle pouvant atteindre plusieurs centaines de hertz² [18].

2. Il s'agit de la fréquence d'acquisition des images, pas de la fréquence des ondes mécanique, bien plus élevée comme on le verra plus loin.

L'imagerie US se démarque également par la possibilité d'évaluer simplement la dynamique des flux sanguins. Comme les autres modalités d'imagerie moléculaire, elle peut avoir recours à des traceurs. Ceux-ci sont particulièrement originaux et offrent de nombreuses perspectives.

Principes physiques et modes de l'imagerie ultrasonore

L'appareil d'imagerie est constitué d'un transducteur qui émet des ondes mécaniques ultrasonores de 1 à 20 Mhz et à la fois mesure les ondes réfléchies (les échos). Les caractéristiques mesurées de ces ondes réfléchies permettent de calculer des propriétés mécaniques des tissus traversés. Le contraste de l'image traduit les différences d'échogénicité (la réflectance acoustique) des tissus. Sur la base de ce principe physique, plusieurs modes d'acquisition existent.

Le mode « A » (*Amplitude*) mesure la durée des échos. On obtient pour une position de la sonde une information à une dimension : l'amplitude des échos en fonction de la distance (calculée à partir du temps d'écho et de la vitesse du son dans les tissus).

Le mode « B » (*Brighness*) est une cartographie en 2-D ou 3-D des amplitudes des échos. En 2-D, on obtient une coupe des tissus où l'intensité dans l'image dépend de l'amplitude de l'écho à cette position. L'onde va parcourir toute la coupe grâce au mouvement du transducteur ou à l'assemblage de plusieurs éléments de détection. C'est une image anatomique des structures étudiées.

Le mode « M » (*Movement*) est une succession d'acquisitions en mode A au cours du temps. Le mode M permet de mesurer les mouvements d'une structure.

L'acquisition Doppler repose sur la mesure du décalage des fréquences de l'onde réfléchie par rapport à celles de l'onde émise. Si les tissus sur lesquels l'onde est réfléchie (par exemple un flux sanguin) s'éloignent du transducteur, alors les fréquences des ondes réfléchies sont plus faibles que les fréquences des ondes émises. Si les tissus s'approchent du transducteur, les fréquences des ondes réfléchies augmentent. Il est possible ainsi de mesurer la direction et la vitesse relative du déplacement. On combine souvent l'image Doppler avec une image en mode B pour superposer à l'image anatomique l'information sur les déplacements. L'image Doppler est souvent affichée en niveaux de couleur. Les rouges indiquant les vitesses positives (le flux s'approche

du transducteur) et les bleus indiquent les vitesses négatives (le flux s'éloigne du transducteur).

La figure 1.9 extraite de [30] présente des images US en coupes du cerveau *in vivo* du macaque anesthésié sur plusieurs plans coronaux (panneau A) et sur un plan sagittal (panneau B). La colonne centrale présente les images acquises en mode B. La colonne de gauche ajoute à l'image l'information Doppler. La colonne de droite présente des photographies des sections correspondantes *ex vivo* du même cerveau.

La résolution spatiale de l'imagerie US est limitée par la diffraction des ondes³. Plus la fréquence des ondes est élevée, meilleure est la résolution spatiale, au coût d'une profondeur d'exploration plus faible.

3. Des techniques avancées, non détaillées ici, permettent de dépasser les limites de la diffraction

L'utilisation de l'imagerie US est d'abord dédiée à l'imagerie anatomique des tissus mous (la TDM n'excelle pas dans la différenciation des tissus mous et l'IRM est plus contraignante) grâce au mode B. L'imagerie Doppler et le mode M permettent d'obtenir une information fonctionnelle mais on ne peut toujours pas parler d'imagerie moléculaire.

Des avancées récentes ont permis d'atteindre cette information moléculaire grâce à l'utilisation d'agents de contraste : les microbulles.

Les microbulles et l'imagerie moléculaire

Les microbulles sont des assemblages moléculaires sphériques générés par émulsion. Elles sont composées d'un cœur gazeux entouré d'une membrane.

Le gaz peut être de l'air ou de l'azote mais les développements les plus récents se focalisent sur l'utilisation de gaz lourds (perfluoropropane, perfluorobutane, perfluorohexane ou hexafluorure de soufre), inertes biologiquement [1]. Ces gaz inertes se dissolvent plus lentement ce qui procure aux bulles une plus grande durée de vie dans l'organisme.

La membrane des microbulles est composée de phospholipides, de protéines ou d'autres polymères [1]. Il est possible de recouvrir la membrane de polyéthylène glycol (PEG) afin de limiter l'agrégation des microbulles entre elles [40]. La taille typique des microbulles varie, en ordre de grandeur, entre 1 et 10 μm [29, 32].

Les microbulles sont de très bons agents de contraste, l'échogénicité des microbulles est de quatre ordres de grandeurs supérieure à celle du sang [29]. Mais la dimension des microbulles est un paramètre critique. En effet, la capacité de diffusion de l'onde par la bulle est proportionnelle à la puissance sixième de son diamètre [80], ainsi les microbulles les plus petites sont les plus difficilement détectables.

De plus, selon la fréquence de l'onde et le diamètre de la bulle, celle-ci peut entrer en résonance. Dans ces conditions le signal est particulièrement élevé. Gorce *et al.* [32] ont montré que pour une onde émise à 3 MHz les microbulles SonoVue™ de 2 μm de diamètre conduisent à une rétrodiffusion de l'onde 10000 fois plus faible que les microbulles de 4 μm de diamètre.

Grâce à ce contraste élevé, plusieurs études ont démontré la capacité de l'imagerie US à visualiser les microbulles individuelles [43], ce qui en fait une des modalités d'imagerie moléculaire les plus sensibles. La figure 1.10 montre des images acquises dans le cadre de l'étude de l'angiogénèse dans les tumeurs *in vivo* chez la souris [81]. Les auteurs démontrent qu'il est possible de détecter les microbulles en injectant à l'animal seulement 5×10^4 microbulles.

Il est cependant difficile d'obtenir la quantification absolue des microbulles par imagerie US. Le signal produit par les microbulles est proportionnel au nombre de

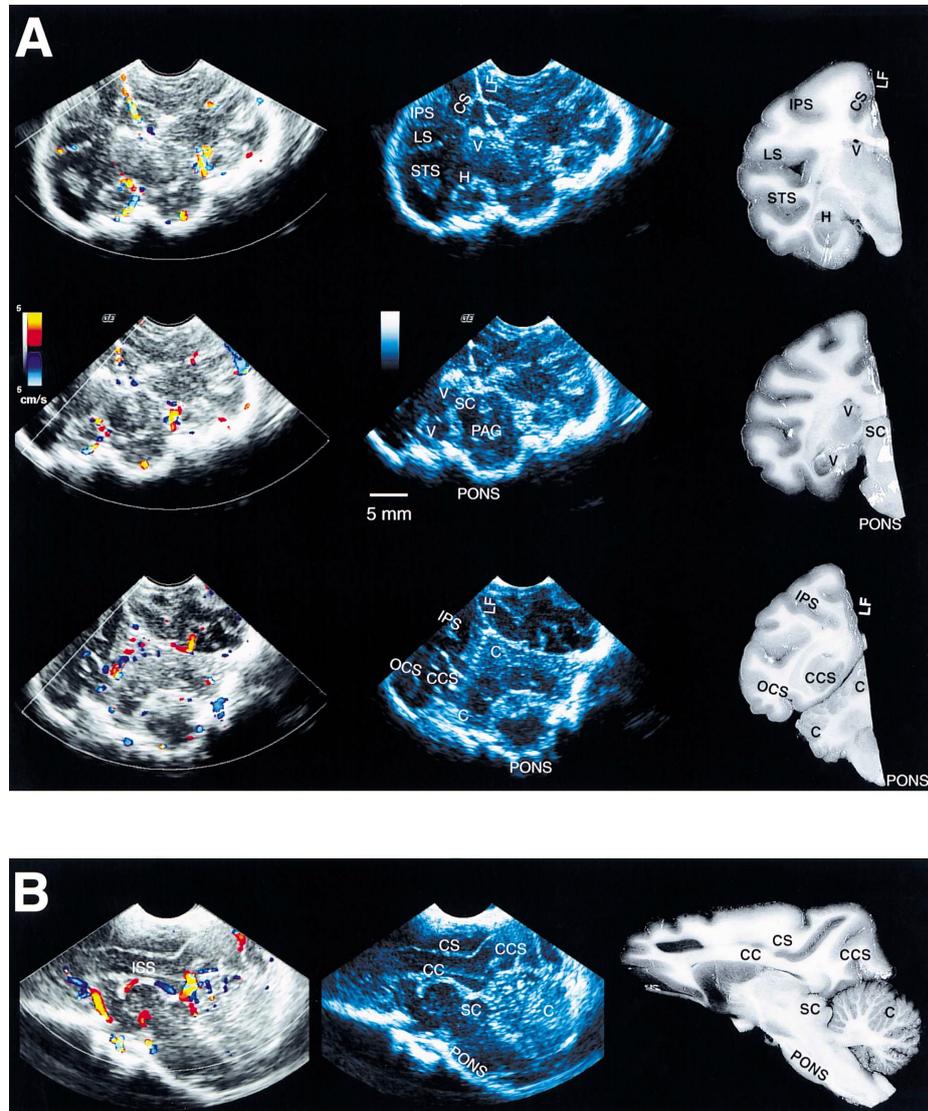


FIGURE 1.9 – Images US *in vivo* et photographie *ex vivo* de trois coupes coronales et une coupe sagittale du cerveau d'un macaque. Les figures de gauche présentent des acquisitions Doppler superposées à des images en mode B, les figures centrales présentent des images en mode B, les figures de droite sont les photographies *ex vivo* du même cerveau. Figures extraites de [30]

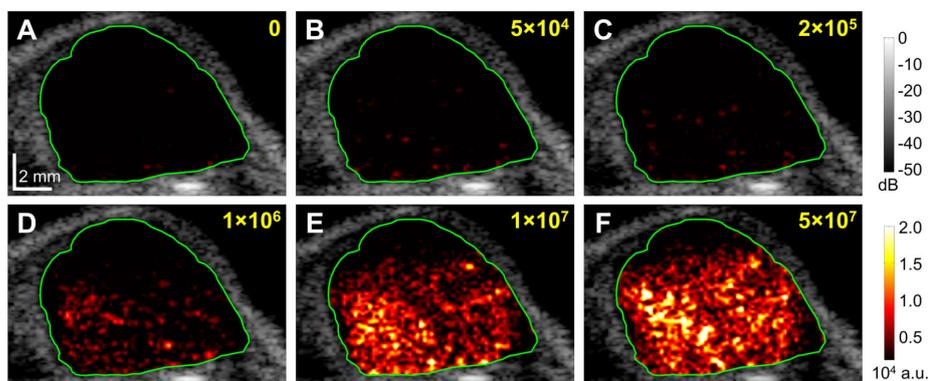


FIGURE 1.10 – Images US d’une tumeur après l’injection de différentes doses de microbulles à l’animal (de 0 à 5×10^7 microbulles). Figures extraites de [81]

microbulles mais l’atténuation par les tissus, la position du transducteur, les caractéristiques du faisceau et la taille des bulles peuvent modifier le signal et ces conditions ne sont pas toujours reproductibles. On peut considérer que la quantification est surtout relative entre les différentes régions de l’image au sein d’un même examen.

Les microbulles ont démontré une propriété originale. Si l’onde transmet trop d’énergie à une bulle, il arrive que celle-ci puisse être détruite (phénomène de cavitation). L’énergie dégagée par la cavitation produit une onde mécanique importante qui va rendre impossible la quantification dans la région de cette bulle. Il est au contraire possible de tirer profit de ce phénomène pour la libération d’agents thérapeutiques ou pour des protocoles d’imagerie avancés (technique « *Pulse Inversion* ») qui ne seront pas détaillés ici.

Les microbulles sont limitées par leur dimension. Les diamètres des microbulles qui optimisent la qualité du signal sont comparables à ceux des érythrocyte humains et ne permettent pas leur extravasation. Le champ d’exploration de l’imagerie des microbulles par US est donc limité au système vasculaire et cardiaque ou encore au système vésical.

Étant donné leurs bonnes propriétés de détection, les microbulles sont donc utilisées pour améliorer le rapport signal à bruit du réseau vasculaire ou des cavités cardiaques. Elles permettent également d’évaluer leur perfusion. Contrairement aux produits de contraste vasculaires utilisés en TDM ou en IRM (à base d’iode ou de gadolinium), l’échographie de contraste peut être utilisée en cas d’insuffisance rénale [12].

Comme pour les nanoparticules, il est possible d’inclure sur la surface des microbulles des agents de ciblage moléculaire.

Microbulles vectorisées

Les microbulles peuvent être vectorisées à l’aide de ligands disposés à leur surface, il s’agit de peptides, de protéines, de polymères, d’anticorps, d’aptamères ou encore de désintégrines [29, 66]. Les microbulles vont alors pouvoir se fixer sur un récepteur, le contraste sera corrélé à la concentration de ces molécules.

Par exemple, les microbulles présentées dans la figure 1.10 sont recouvertes d’anticorps anti-VEGFR2 (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2*). Ces agents de contraste ciblés sont utilisés pour visualiser l’angiogénèse (comme illustré sur la fi-

gure 1.10), l'inflammation ou la thrombose [86].

Les microbulles vectorisées sont injectée par voie veineuse. Après leur dispersion dans le réseau vasculaire, une partie se lie aux molécules ciblées. Les microbulles restées libres s'évacuent du système, contrairement à l'imagerie des traceurs radioactifs on ne retrouve rapidement plus de traceur libre [79]. Chez le petit animal cette période de fixation peut durer jusqu'à 30 minutes [29].

Autres agents de contraste pour l'imagerie US

D'autres agents de contraste ont été développés, notamment pour répondre à la limite dimensionnelle des microbulles qui empêche leur diffusion extravasculaire. Ils mesurent entre 10 et 1000 nm [21], ce qui peut permettre leur extravasation, mais ils sont moins échogènes que les microbulles, ce qui diminue la sensibilité de la méthode. Ce sont des liposomes échogènes, des nanobulles ou des nanoparticules solides (d'oxyde de fer ou de silice) qui contiennent des poches d'air favorisant l'échogénicité, ou encore des émulsions de perfluorocarbène [21].

Ces agents peuvent être vectorisés, de la même manière que les microbulles [80].

Imagerie US du petit animal éveillé et libre de ses mouvements

L'imagerie US est un très bon candidat pour l'imagerie de l'animal éveillé et libre de ses mouvements. Les transducteurs sont des capteurs de surface, ainsi des équipes on entrepris de les miniaturiser et de les fixer sur le crâne du petit animal éveillé [73, 75]. La suppression de l'anesthésie et la neuroimagerie comportementale sont les objectifs désignés dans ces projets. Comme pour l'IRMf de l'animal éveillé, ces études visent la mesure de l'activité cérébrale via la mesure de la perfusion (USf).

Les transducteurs sont miniaturisés pour obtenir un système très compact et léger, jusqu'à 8 g et 0,4 cm d'épaisseur pour équiper des souris [73], tout en conservant la possibilité d'acquérir le signal provenant d'une coupe transverse du cerveau entier.

Puisque l'objectif n'est pas de visualiser des marqueurs moléculaires particuliers, les agents de contrastes ciblés ne sont pas utilisés, l'imagerie US Doppler ultra-rapide est le mode le plus fréquemment utilisée [73, 75] avec ou sans microbulles.

Tiran *et al.* [73] ont réussi à appliquer leur méthode sur des souris et des jeunes rats (jusqu'à 35 jours) de manière totalement non invasive : sans injection de produit de contraste, sans craniotomie, ni atteinte à la peau du crâne. Chez les rats plus âgés, le crâne plus épais atténue les ondes mécaniques et une craniotomie à l'emplacement du détecteur est nécessaire.

Urban *et al.* [75] utilisent avec succès leur dispositif d'imagerie lors de tâches comportementales chez le rat. Il s'agit d'études de conditionnement dans un labyrinthe avec renforcement par la nourriture. L'activité cérébrale mesurée par imagerie Doppler est couplée à un suivi par caméra de la position de l'animal. On observe par exemple une activation du cortex frontal lorsque les vibrisses de l'animal sont stimulées lors de la récupération de la récompense. La figure 1.11 illustre le dispositif utilisé dans cette étude.

La neuroimagerie comportementale par imagerie US de la fonction cérébrale chez le rongeur éveillé et libre de ses mouvements est néanmoins circonscrite à des preuves de concept. Aucune étude longitudinale en neurosciences ne mentionne son utilisation.

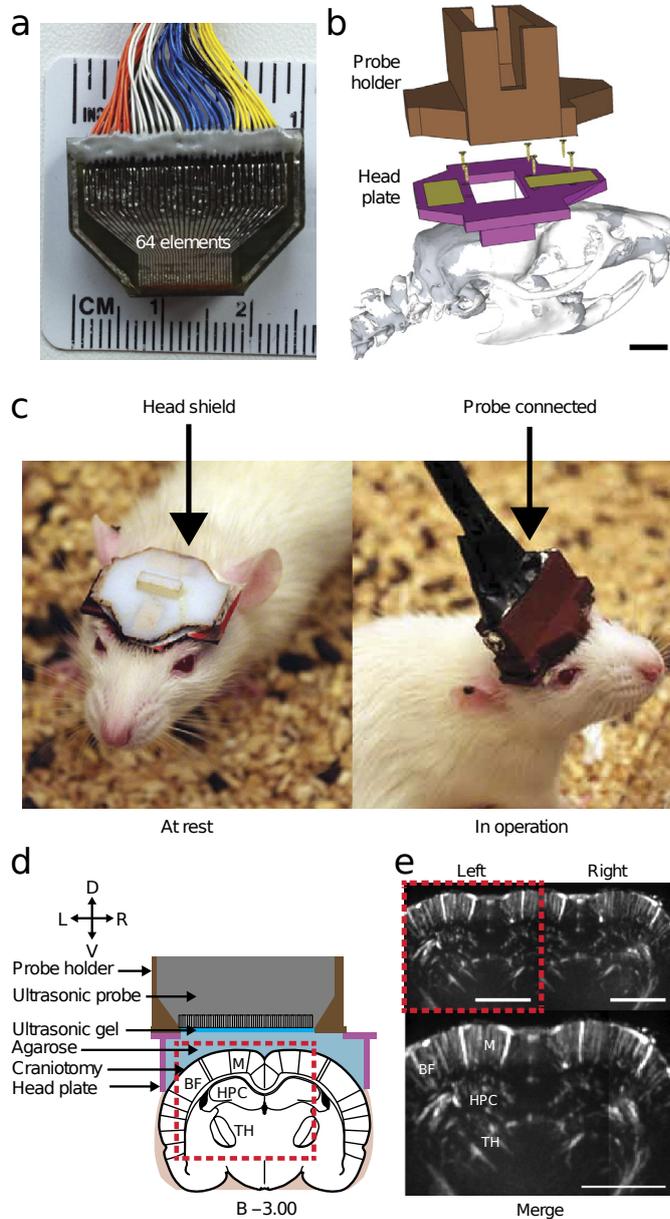


FIGURE 1.11 – Dispositif d'imagerie USf pour la neuroimagerie comportementale du rat libre de se mouvoir. *a* : sonde ultrasonore; *b* : modèle numérique 3-D de la géométrie de l'assemblage; *c* : rat auquel on a fixé sur le crâne une plaque dédiée à la fixation de la sonde (photographie de gauche) et le même rat avec la sonde accrochée (photographie de droite); *d* schéma en coupe de la disposition des éléments; *e* images de la fonction cérébral, les pixels ont une dimension de $100 \times 150 \mu\text{m}$. Figure extraite de [75]

Conclusion

En premier lieu, l'imagerie US est anatomique. Elle bénéficie d'un bon contraste des tissus mous et une très bonne résolution temporelle tout en limitant l'exposition du sujet aux rayonnements ionisants. Les dispositifs d'imagerie US sont plus répandus, moins onéreux et permettent simplement l'étude de la dynamique du flux sanguin grâce à l'effet Doppler. Ces éléments sont déjà suffisants pour en faire une méthode d'imagerie médicale pertinente et complémentaire des autres modalités d'imagerie anatomique.

Ensuite, le développement des microbulles en fait une modalité d'imagerie moléculaire unique. La sensibilité à cet agent de contraste est excellente, très supérieure à l'imagerie des nanoparticules par IRM ou TDM. Pour la cancérologie en particulier, les microbulles peuvent être vectorisées pour cibler des marqueurs spécifiques.

Enfin ces atouts sont magnifiés par la possibilité de les appliquer chez l'animal éveillé et libre de ses mouvements. L'imagerie ultrasonore fonctionne avec un dispositif de contact qu'il est possible de miniaturiser et d'embarquer sur le crâne du rongeur afin d'obtenir une image de la fonction cérébrale dans une région étendue du cerveau. On peut difficilement parler dans ce cas précis d'imagerie *moléculaire* mais c'est une ouverture élégante à la neuroimagerie comportementale.

1.5 L'imagerie optique

1.5.1 Introduction

L'imagerie optique trouve de nombreuses applications pour l'imagerie des tissus, y compris in-vivo. On trouve deux phénomènes à l'origine de la lumière collectée : la fluorescence et la bioluminescence. Pour chacune de ces modalités nous établirons les principes physiques responsables de la lumière mesurée, ainsi que les principales applications, en particulier pour l'imagerie du cerveau du petit animal. Enfin nous présenterons plusieurs exemples d'utilisation de l'imagerie moléculaire optique pour l'étude couplée du comportement.

1.5.2 Imagerie de la fluorescence

Principes physiques de la fluorescence

La fluorescence est une propriété de certaines molécules, des fluorochromes ou fluorophores, qui sont capables d'absorber des photons, par excitation électronique, et d'en émettre, par désexcitation électronique. Le fluorophore est exposé à une source de lumière, par exemple un laser ou une lampe. Il entre dans un état excité pendant une période très courte, de l'ordre de quelques nanosecondes, perd de l'énergie (dissipée thermiquement), puis retourne à l'état initial en émettant un photon d'énergie inférieure au photon absorbé. La figure 1.12 présente un diagramme illustrant les variations des niveaux d'énergies lors de la fluorescence.

La longueur d'onde des photons émis par un fluorophore dépend de la différence d'énergie entre les deux derniers états, caractéristique du fluorophore et est indépendant de la longueur d'onde de la source excitatrice.

Les acquisitions sont souvent des projections d'un volume sur un plan et, par conséquent, le signal reste très difficile à quantifier (à cause de la différence d'absorption selon la profondeur et de la superposition des sources de lumière). L'excitation

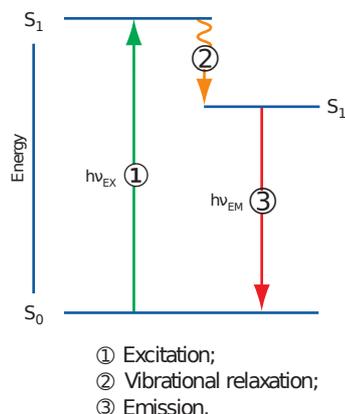


FIGURE 1.12 – Représentation schématique de l'absorption-émission de la lumière par un fluorophore. Figure extraite de [25].

des fluorophores peut conduire une fluorescence non spécifique des autres molécules du milieu, ce qui ajoute un bruit de fond et dégrade la rapport signal à bruit.

Applications pour l'imagerie moléculaire

En imagerie *in vivo*, la fluorescence est utilisée pour visualiser des molécules d'intérêt fluorescentes, endogènes ou agents de contraste. Une grande variété de molécules associées à des fluorochromes sont disponibles : des anticorps, des nucléotides, des substrats enzymatiques *etc.* Les *Quantum Dots* sont des nanoparticules de semi-conducteurs développées comme traceurs pour l'imagerie de la fluorescence [28]. Ils peuvent être liés à des biomolécules afin de cibler des récepteurs particuliers.

La lumière émise est mesurée par un dispositif de détection de la lumière visible, par exemple un capteur optique CCD (pour *Charge Coupled Device*) ou CMOS (*Complementary Metal-Oxide-Semiconductor*). Les dispositifs optiques de mesure du signal de fluorescence peuvent inclure des microscopes.

La figure 1.13 présente une expérience typique d'imagerie par fluorescence *in vivo* d'une tumeur cancéreuse. Un traceur auquel est lié un fluorophore est injecté dans l'animal. Le traceur va se fixer aux cellules tumorales en ciblant la cathepsine-B. Certaines enzymes tumorales vont briser les liaisons peptidiques du traceur, libérant le fluorochrome. Le signal de fluorescence est donc corrélé à l'activité enzymatique de la tumeur.

Au delà des caméras optiques, une grande diversité d'instruments et de méthodes d'imagerie sont employés pour capter le signal de fluorescence. On notera notamment de nombreuses techniques de microscopie qui permettent d'observer la fluorescence à l'échelle cellulaire.

Il est également possible d'acquérir une image 3-D tomographique (« *fluorescence molecular tomography* », FMT). En mesurant la lumière sous différentes projections, le volume peut être reconstruit en 3-D et il devient alors possible de quantifier en valeur absolue les fluorophores.

Pour la neuroimagerie par fluorescence du rongeur le crâne bloque la lumière visible. Il est donc nécessaire de procéder à une craniotomie [35], d'amincir le crâne ou encore d'utiliser un rayonnement infrarouge capable de traverser les tissus [37].

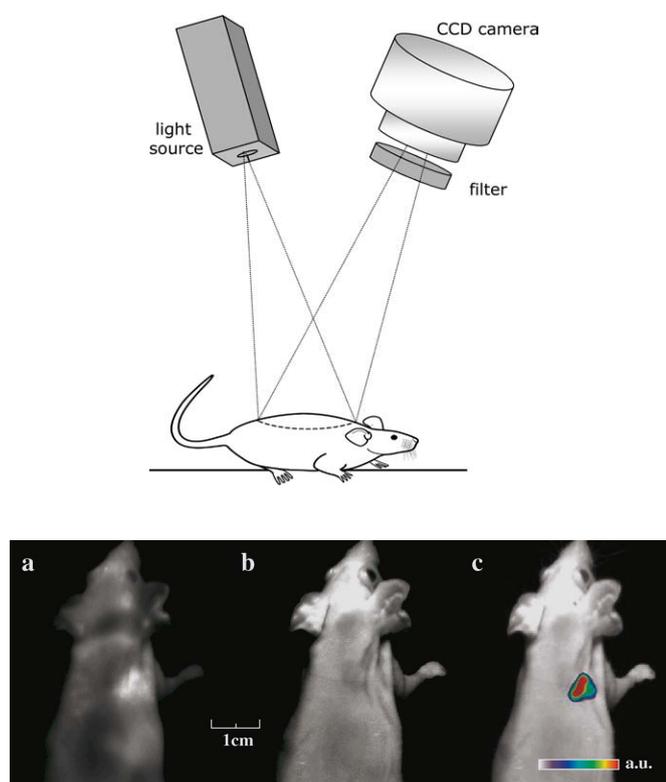


FIGURE 1.13 – *En haut* : représentation schématique d’une expérience d’imagerie par fluorescence. L’animal est éclairé par une source de lumière, les fluorophores émettent de la lumière visible qui est mesurée par une caméra équipée d’un filtre passe-bande adapté aux longueurs d’ondes observées. *En bas* : Images obtenues lors d’une expérience d’imagerie par fluorescence. Le traceur injecté à l’animal est une macromolécule qui libère un fluorochrome lorsqu’elle est découpée par des enzymes tumorales. L’image de gauche (*a*) est le signal filtré qui correspond donc à la fluorescence, on aperçoit un hypersignal au niveau du thorax qui correspond à une tumeur implantée. L’image du centre (*b*) est une image non filtrée, c’est donc une photographie qui servira au recalage de la figure de droite. Sur cette dernière figure (*c*) on aperçoit à la fois la photographie de l’animal et le signal de fluorescence en niveaux de couleurs. Figures extraites de [55]

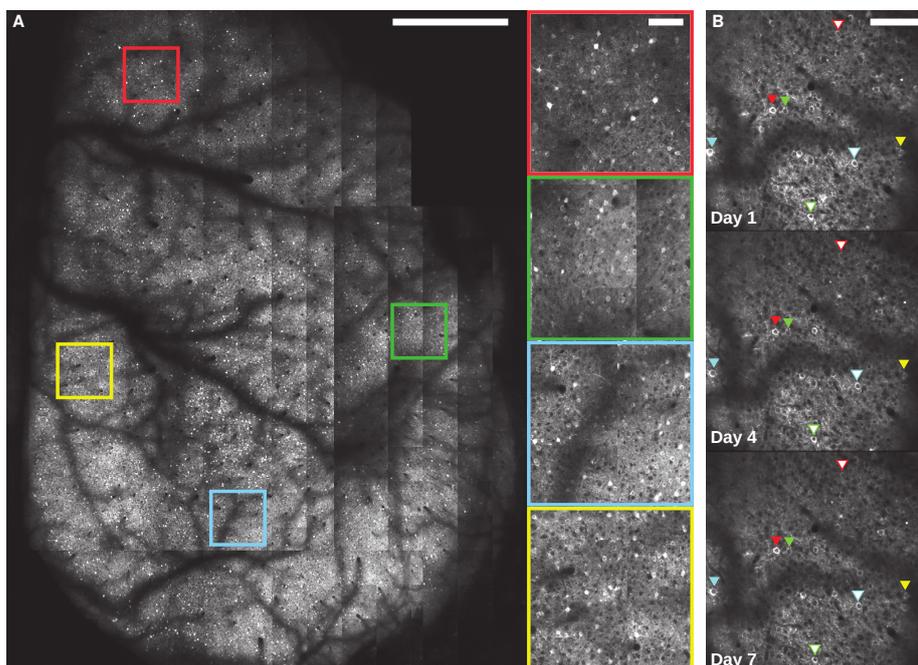


FIGURE 1.14 – Image par microscopie deux-photons d'environ 10^6 neurones *in vivo* à travers une fenêtre transparente dans le crâne de la souris. Les barres d'échelle mesurent $100\ \mu\text{m}$. L'image A est une reconstitution en mosaïque opérée à partir de plus petites images microscopiques carrées. Les images B montrent les capacités de suivi de neurones individuels au cours du temps. Figure extraite de [39]

Les applications de l'imagerie du système nerveux central du petit animal par fluorescence sont vastes. Elle peut être utilisée pour observer l'activité des neurones [2] via les mécanismes du calcium, la perfusion cérébrale [37], les plaques amyloïdes pour suivre le développement de la maladie d'Alzheimer [74], *etc.*

La figure 1.14 présente l'imagerie du GCaMP6f, une protéine fluorescente intracellulaire obtenue par modification génétique, indicatrice des ions Ca^{2+} , dans le cerveau d'une souris éveillée. Le signal traduit l'activation d'un neurone. Grâce à une fenêtre transparente placée sur le crâne de la souris, les auteurs de cette figure (extraite de [39]) parviennent à observer l'activation individuelle d'environ 10^6 neurones au cours du temps.

1.5.3 Imagerie de la bioluminescence

Principes de la bioluminescence

La bioluminescence est une émission de lumière produite au sein des tissus. Les luciférases sont des enzymes qui permettent la bioluminescence en catalysant une réaction d'oxydation au sein d'un substrat de luciférine. Les molécules de luciférine oxydées (oxyluciférine) sont excitées électriquement, le retour à leur état fondamental est accompagné de l'émission d'un photon. Le spectre d'émission de ce photon est dans la gamme de plusieurs centaines de nanomètres (le pic d'émission est à $560\ \text{nm}$ pour la luciférine de luciole par exemple [49]), ce qui lui permet d'être détecté à travers

plusieurs centimètres de tissus.

Cette forme de bioluminescence est présente chez plusieurs organismes vivants (par exemple, la luciole *photinus pyralis*, la pensée de mer *renilla reniformis* ou le copépode *gaussia princeps*) qui expriment des luciférases différentes. Il est possible d'obtenir de la luciférase dans un autre organisme (un rongeur par exemple) de plusieurs manières : par transgénèse afin d'exprimer une luciférase au sein des cellules, par injection de luciférase ou par injection de cellules exprimant une luciférase.

Il est ensuite nécessaire d'injecter, par exemple par voie veineuse, le substrat de luciférine correspondant à la luciférase choisie. Les luciférines se distribuent rapidement et largement dans l'organisme (avec des variations selon les luciférines); elles sont capables de passer la barrière hémato-encéphalique [49]. La lumière est produite quelques minutes après l'injection et dure plusieurs dizaines de minutes [49]. Dans le cas particulier de l'utilisation de l'opéron *lux* qui encode un gène issu de la bactérie *Vibrio fischeri*, ce gène exprime déjà tout le matériel nécessaire à la bioluminescence (luciférase et substrat).

La lumière émise par l'oxyluciférine est mesurée à l'aide d'un détecteur de lumière comme par exemple un capteur CCD. Contrairement à l'imagerie de la fluorescence, il n'y a pas de bruit de fond lumineux.

La bioluminescence pour l'imagerie in vivo

La bioluminescence est utilisée pour étudier des voies de signalisation. Les luciférases peuvent être séparées en deux fragments inactifs liés à des protéines d'intérêt. Lorsque ces protéines s'associent les luciférases se reconstituent et produisent un signal lumineux qui traduit cette interaction protéine-protéine [49]

En modifiant des agents pathogènes pour qu'ils expriment une luciférase et en injectant le substrat dans l'animal, il est possible d'utiliser l'imagerie de la bioluminescence pour suivre les infections virales ou bactériennes [54]

Il est également possible d'utiliser la bioluminescence pour suivre des cellules. Par exemple, pour l'étude de la neuro-inflammation et comprendre le rôle des cellules de la moelle osseuse dans ces processus, Akimoto *et al.* [3] y ont transplanté un gène permettant l'expression de la luciférase pour suivre l'infiltration de ces cellules dans l'hippocampe. Cet exemple est illustré dans la figure 1.15. Les auteurs ont provoqué une inflammation des tissus cérébraux par l'injection de lipopolysaccharide (LPS) dans l'hippocampe de souris et leur ont transplanté des cellules de la moelle osseuse issue de souris génétiquement modifiées pour exprimer la luciférase. On aperçoit à travers une craniotomie un signal de bioluminescence chez les sujets où l'on a provoqué une inflammation significativement plus élevée que sur les sujets contrôles. Ces résultats montrent le bon fonctionnement de cette technique qui pourra être utile pour l'étude de pathologies liées à l'inflammation des tissus cérébraux comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson. Il est intéressant de noter que les auteurs ont tenté d'obtenir sans succès des résultats similaires à l'aide de l'imagerie de la fluorescence. La raison avancée est que les fluorophores étaient trop profonds dans les tissus pour pouvoir être excités par la source lumineuse.

1.5.4 Imagerie optique de l'animal libre de ses mouvements

De nombreuses études en imagerie de fluorescence et de bioluminescence ont lieu sur les animaux éveillés.

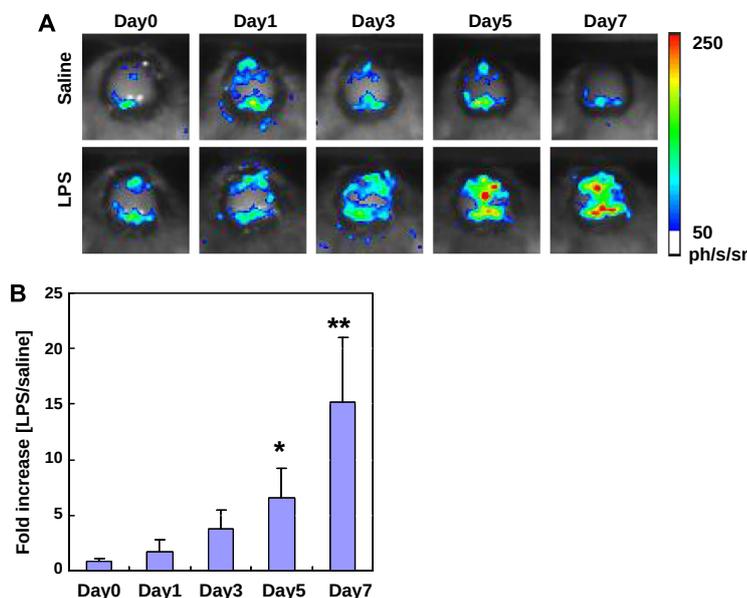


FIGURE 1.15 – Image de la bioluminescence *in vivo* du cerveau de souris. *A* : images du signal de bioluminescence à cinq temps différents. On aperçoit un signal plus élevé et qui augmente chez les souris pour lesquelles du LPS a été injecté par rapport aux souris pour lesquelles une solution saline a été injectée. *B* : Quantification de l'augmentation du signal au cours du temps. Figures extraites de [3]

Lorsque l'image de bioluminescence est mesurée par des caméras à distance du rongeur, il est possible de recalculer le signal mesuré sur une image anatomique de l'animal obtenue avec une caméra supplémentaire. Des caméras infrarouge sont utilisées pour capturer l'animal en mouvement sans contaminer le signal de bioluminescence. La figure 1.16 extraite de [65] montre des images obtenues dans le domaine infrarouge fusionnée à des images de la bioluminescence chez le rongeur éveillé.

L'animal est libre de ses mouvements mais dans un espace très réduit et dans l'obscurité, ce qui ne permet pas l'étude du comportement. Ce n'est d'ailleurs pas l'objectif annoncé par les auteurs de l'expérience illustrée dans la figure 1.16. Leur objectif est d'abord de s'affranchir des effets potentiels de l'anesthésiant [65].

En imagerie de fluorescence par microscopie, la miniaturisation des systèmes optiques a permis l'intégration du système de détection entier sur la tête de l'animal.

Par exemple, Skocek *et al.* [70] ont présenté récemment un système d'imagerie par microscopie plénoptique miniaturisé embarqué sur la tête de souris éveillées et libres de leurs mouvements. La figure 1.17 présente une photographie de ce dispositif.

Ce microscope est capable d'explorer l'activité neuronale au sein d'un volume 3-D de $700 \times 600 \times 360 \mu\text{m}^3$ avec une capacité de séparation des neurones de $15 \mu\text{m}$ [70]. Le poids du système, sous réserve d'optimisations des matériaux, pourrait être inférieur à 4 g. Le microscope utilise la fluorescence de la protéine GCaMP6f décrite précédemment (voir figure 1.14)

L'objectif de ce dispositif est de coupler la mesure de l'activité neuronale via l'imagerie du calcium à l'étude du comportement. C'est une application pour laquelle de nombreux autres développements instrumentaux ont été explorés [26, 34, 42, 68].

Malgré cet engouement, peu de travaux de l'étude du comportement du rongeur

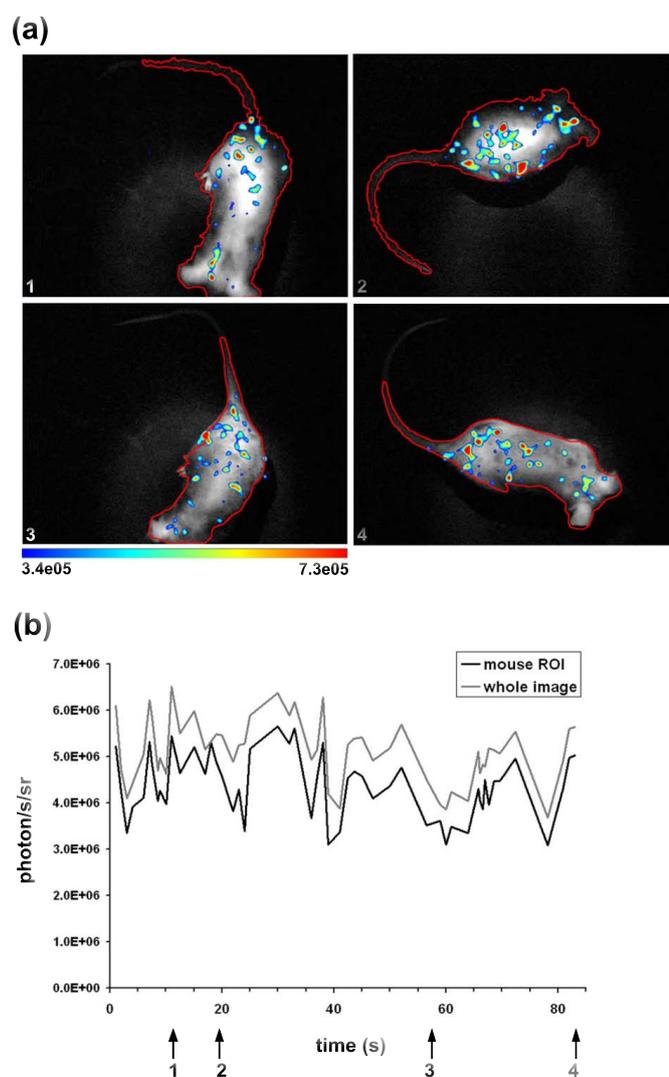


FIGURE 1.16 – (a) : Quatre images extraite d’une captation vidéo infrarouge couplée à l’imagerie de la bioluminescence d’un animal éveillé. (b) : intensité du signal de bioluminescence au cours du temps. Figures extraites de [65]



FIGURE 1.17 – Photographie d’une souris équipée d’un microscope plénoptique miniaturisé. Figure extraite de [70].

complètement libre de ses mouvements utilisant de tels dispositifs ont été reportés.

1.5.5 Conclusion

L’imagerie de fluorescence et de bioluminescence ont plusieurs avantages. D’abord, ces techniques permettent le suivi de nombreuses molécules, que ce soit des traceurs qui ciblent un récepteur particulier ou des molécules endogènes. De plus la bioluminescence permet d’observer des processus complexes d’interactions entre les protéines.

Ces deux modalités profitent particulièrement des avancées de l’ingénierie génétique notamment chez la souris. La microscopie permet de visualiser les tissus *in vivo* à une échelle spatiale atteinte par aucune autre modalité d’imagerie moléculaire.

Cependant, les deux modalités souffrent de la faible pénétration de la lumière visible dans les tissus, l’imagerie de la fluorescence subit les phénomènes d’autofluorescence qui introduisent un bruit de fond au signal mesuré et la quantification absolue n’est pas évidente.

Malgré ces limitations, la relative facilité de mise en place de systèmes miniaturisés et embarqués sur la tête du petit animal a permis le développement de méthodes instrumentales d’imagerie de l’animal éveillé. En imagerie de fluorescence, de nombreux dispositifs instrumentaux dédiés à la neuroimagerie comportementale par l’étude par microscopie de l’activité neuronale sont apparus. Mais leur application pour des études comportementales chez le rongeur complètement libre de ses mouvements n’est pas encore d’actualité.

1.6 Imagerie des radionucléides

1.6.1 Introduction

Comme nous l’avons vu pour toutes les autres modalités, l’utilisation d’agents traceurs, ciblés ou non, est une stratégie au cœur de l’imagerie moléculaire. Les tech-

niques d'imagerie développées en médecine nucléaire sont entièrement basées sur l'utilisation de traceurs radioactifs et la détection du rayonnement qu'ils émettent. C'est la localisation et la quantification de la source du rayonnement qui forme l'image.

Il existe deux grandes modalités d'imagerie des radionucléides *in-vivo*. D'abord, l'imagerie mono-photonique, réalisée à l'aide de gamma-caméras. Elle repose sur la détection de rayonnements électromagnétiques de haute énergie émis par une source radioactive *in vivo*. Il peut s'agir d'une imagerie de projection, 2-D, ou d'une imagerie 3-D. Ensuite, la tomographie par émission de positons. Elle est basée sur la détection de deux rayonnements électromagnétiques de haute énergie émis en coïncidences lors de l'annihilation d'un positon dans le milieu. Ce positon est lui aussi issu d'une source radioactive.

Nous allons dans un premier temps détailler chacune de ces deux modalités, les caractéristiques des sources étudiées et des rayonnements mesurés, les principes de détection et de formation de l'image et leur applications. Puis, nous présenterons les applications de l'imagerie des radionucléides chez les rongeurs éveillés, libres de leurs mouvements ou couplées à l'étude du comportement. En conclusion, nous établirons la place de ces modalités dans le champ de l'imagerie moléculaire et nous dresserons leurs perspectives d'évolution pour l'imagerie de l'animal libre de ses mouvements.

1.6.2 Gamma-caméras et imagerie mono-photonique

Radionucléides et rayonnement émis

Les gamma-caméras sont des dispositifs d'imagerie des rayonnements électromagnétiques de haute énergie émis par des traceurs radioactifs *in vivo*. Le rayonnement électromagnétique de haute énergie peut être le produit de transitions nucléaires γ . Le noyau des atomes (et les nucléons qui le compose) peut prendre différents niveaux d'énergie discrets. Lorsqu'un nucléon excité effectue une transition qui permet au noyau de descendre vers un niveau d'énergie plus faible et ultimement vers son état fondamental, le plus stable, celui-ci émet un rayonnement électromagnétique appelé γ . Les nucléons peuvent être créés dans un état excité suite à une désintégration radioactive. On observe alors de la part du noyau fils de la désintégration l'émission d'un ou plusieurs rayonnements γ d'énergies discrètes et caractéristiques du noyau. La désexcitation par transition γ peut être immédiate mais il existe des noyaux dans un état métastable, c'est-à-dire qui conservent cet état excité un certain temps. Leur période de désexcitation peut varier de quelques nanosecondes à plus de 10×10^{15} ans. Un état métastable adapté pourra permettre la confection et l'utilisation d'un traceur radioactif γ . Le ^{99m}Tc en est un exemple courant, sa période radioactive est de 6 heures. Pour utiliser le rayonnement gamma émis par les noyaux qui ne sont pas métastables ou métastables à période trop courte, il est possible de composer les traceurs à partir des radionucléides pères qui se désintégreront en un noyau émetteur γ . C'est par exemple le cas du ^{111}In qui se désintègre par capture électronique en ^{111}Cd .

Parfois, les rayonnements électromagnétiques de haute énergie détectés par les dispositifs d'imagerie sont des rayons X, consécutifs de la désexcitation du cortège électronique des atomes. Ces rayonnements sont souvent d'énergie plus faible que les rayonnements des transitions γ . Ainsi l'imagerie de la perfusion myocardique exploite des traceurs basés sur le ^{201}Tl qui se désintègre par capture électronique en ^{201}Hg . Le ^{201}Hg est un émetteur X et γ . Les émissions X dans ce cas sont d'un plus grand intérêt que les γ pour l'imagerie car leur émission a lieu dans 94,4 % des désintégrations contre 10 % pour la transition γ la plus fréquente.

Il est possible de produire des images à partir de la détection du rayonnement électromagnétique de freinage des électrons émis par un radioisotope β . La radioactivité β conduit à l'émission de particules chargées, e^- ou e^+ qui vont interagir avec le champ coulombien des noyaux en produisant des rayonnements électromagnétiques, dits de freinage. Ainsi des images peuvent être acquises à partir de sources *in vivo* de ^{90}Y utilisées en radiothérapie interne.

Nous n'aborderons pas la détection du rayonnement Čerenkov de basse énergie produit par le passage des particules chargées dans la matière qui fait l'objet de développements instrumentaux spécifiques pour leur détection.

Description du système de détection

Dans la matière, les γ aux énergies étudiées interagissent principalement par diffusion Compton ou par absorption photo-électrique. Le système de détection doit être composé d'un élément dans lequel ces interactions vont produire un signal mesurable. On s'attend à ce qu'il détecte la plus grande partie du rayonnement qui le traverse, qu'il soit capable de localiser la position de l'interaction et qu'il puisse discriminer les événements en énergie.

Les systèmes de détection plus courants sont basés sur des scintillateurs. Les interactions des rayons γ dans les matériaux scintillants conduisent à l'excitation des électrons du milieu qui se recombinent via des transitions radiatives en émettant de la lumière visible. Un scintillateur est caractérisé par la quantité de lumière visible créée à chaque interaction des γ , proportionnelle à leur énergie, par la vitesse de production de la lumière visible et par la longueur d'onde de la lumière visible produite. Cette lumière ne doit pas être réabsorbée dans le scintillateur et doit être mesurable. Actuellement le scintillateur le plus fréquent pour les gamma-caméras est le cristal d'iodure de sodium (NaI) dopé au thallium. Son coefficient d'atténuation pour les γ de 140 keV (l'énergie de la transition γ du $^{99\text{m}}\text{Tc}$) est de $2,64 \text{ cm}^{-1}$ ce qui permet la détection dans une épaisseur de matériau contenue (typiquement une dizaine de mm). Il produit environ 40 photons/keV.

Les scintillateurs agissent comme des convertisseurs en transformant les rayons γ incidents en lumière visible qui doit ensuite être mesurée afin d'obtenir un courant signal électrique de détection. L'option la plus fréquente est l'utilisation de tubes photomultiplicateurs mais il existe des alternatives. Il est possible d'utiliser des photodiodes basées sur des semi-conducteurs. Il en existe plusieurs types comme les photodiodes à avalanche, les capteurs CMOS ou les capteurs CCD qui se distinguent principalement par leur mode d'amplification et de lecture du signal.

Il est également possible d'utiliser un semi-conducteur directement comme convertisseur des rayons γ . Comme dans les scintillateurs, les électrons du milieu sont excités lorsque le rayon γ interagit avec le semi-conducteur. L'électron et un trou correspondant (voir le chapitre 2) deviennent des charges libres qui peuvent être collectées par des diodes à l'intérieur du semi-conducteur sous l'effet d'un champ électrique. Le semi-conducteur choisi doit être très dense pour générer un nombre suffisant d'interaction du γ dans son volume. Le semi-conducteur le plus utilisé comme convertisseur pour les gamma-caméras est basé sur un cristal de cadmium, zinc et tellure (CZT) qui disposent d'un nombre de masse élevé permettant une efficacité de détection acceptable des γ (environ 75% à 140 keV [78]), mais inférieure à celle des cristaux scintillants de NaI (environ 90 % à 140 keV pour des cristaux de 10 mm d'épaisseur [47]). Par rapport aux systèmes scintillateurs-photodétecteurs, ils permettent d'atteindre une meilleure résolution énergétique (6,3 % contre 9,5 % sur les caméras commerciales du

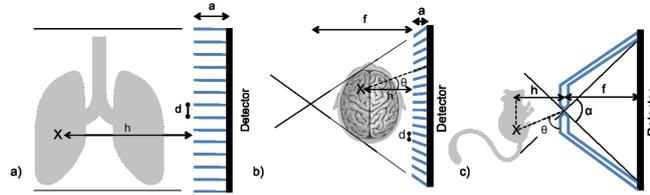


FIGURE 1.18 – Trois types de collimateurs (de gauche à droite) : collimateur à trous parallèles, collimateur à trous convergents, collimateur pinhole

fabricant General Electrics Healthcare) et un meilleur contraste en présence de rayonnement diffusé [78].

Au système de détection s'ajoute un dispositif de collimation dont le rôle est de sélectionner les rayonnements interagissant dans le convertisseur selon leur angle d'incidence. Les collimateurs sont conçus dans des matériaux fortement atténuants (tungstène, or, platine, uranium, titane, plomb, *etc.* [76]), ils imposent une direction aux rayonnements par la géométrie de leur ouverture. Par exemple, les collimateurs à trous parallèles sélectionnent les rayonnements incidents de sorte que les événements détectés forment une projection parallèle de la source.

Il existe de nombreuses configurations de collimateurs. On trouve des collimateurs à trous convergents (dits « *fan beam* ») qui permettent de projeter un l'objet sur une surface plus grande que son diamètre. On peut citer également les collimateurs « *pinhole* » qui sont des analogues du sténopé et qui permettent de projeter une petite région de l'objet proche de l'ouverture du collimateur sur toute la surface du capteur afin d'obtenir un grand agrandissement et donc une résolution spatiale fortement améliorée qui peut être jusqu'à submillimétrique [76]. La figure 1.18 illustre ces trois types de collimateurs. Il existe de nombreuses autres configurations. L'imagerie du petit animal bénéficie beaucoup des collimateurs *pinhole* qui peuvent même, dans une certaine mesure, permettre de substituer à une installation dédiée une installation clinique [53].

Les gamma-caméras peuvent disposer de plusieurs systèmes de collimation-conversion-détection que l'on appelle parfois « têtes ». La figure 1.19 présente deux gamma-caméras : une gamma-caméra dédiée à l'imagerie clinique à trois têtes (photographie a) et une gamma-caméra dédiée à l'imagerie du petit animal qui dispose de trois systèmes de conversion-détection et un seul collimateur composé de 75 *pinholes* (photographie b).

Certaines gamma-caméras permettent aux opérateurs le choix des collimateurs qui sont sélectionnés pour chaque acte selon l'application et les besoins. Par exemple, la taille des trous des collimateurs à trous parallèles est un compromis entre la résolution spatiale (trous de faibles diamètres) et la sensibilité (trous de diamètres plus élevés).

Les images produites par les gamma-caméras sont soit les projections sur le système de détection, soit une image 3-D calculée à partir des projections.

Imagerie planaire, tomographie par émission mono-photonique et applications

L'exploitation des images de projection 2-D est appelée scintigraphie. L'image traduit la projection de la distribution du traceur radioactif. L'image dans le plan de projection ne permet pas de visualiser la position relative des éléments dans la direction

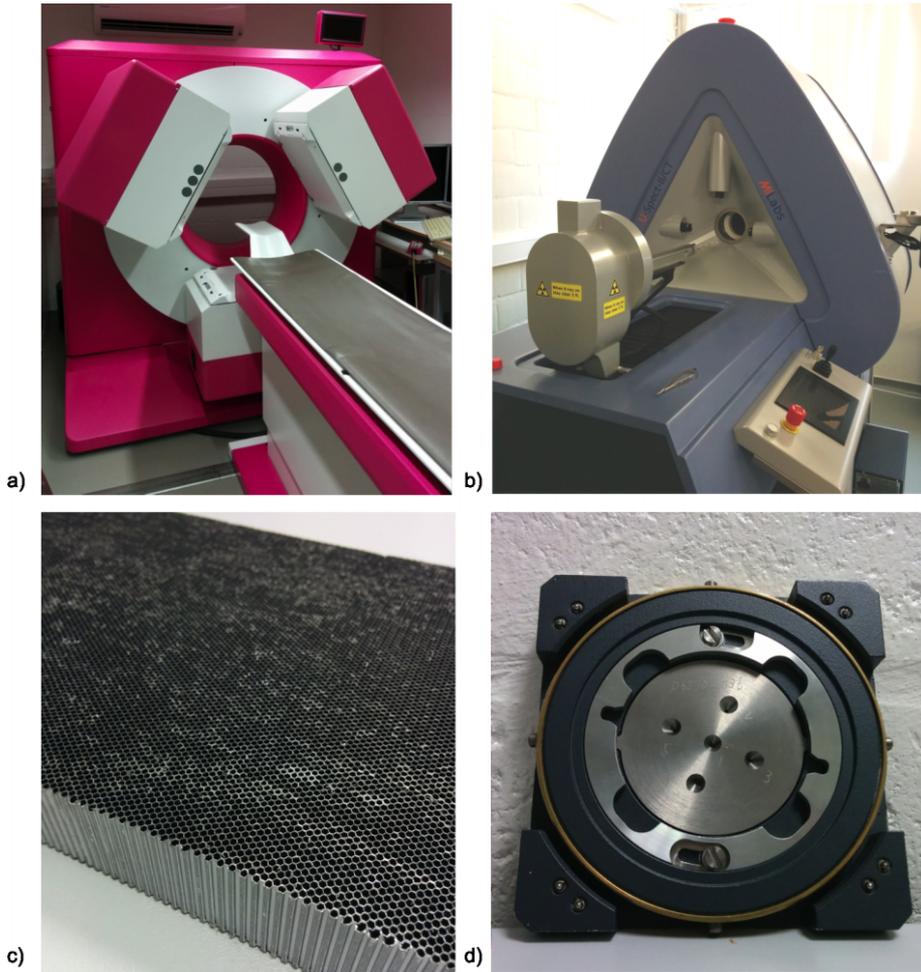


FIGURE 1.19 – En haut : deux gamma-caméras, une clinique et une dédiée au petit animal. En bas : deux collimateurs, un collimateur à trous parallèle et un collimateur pinhole. Figures extraites de [76]

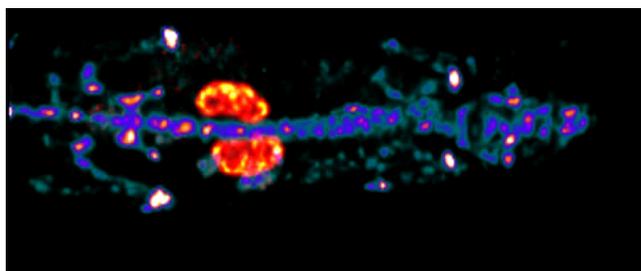


FIGURE 1.20 – Image TEMP acquise avec deux traceurs simultanés : ^{99m}Tc -MDP (fixation sur les os en niveaux de couleurs du bleu au jaune) et ^{111}In -Octreoscan (fixation sur les reins en niveau de couleurs orangées).

perpendiculaire au plan de projection, cependant à l'aide des collimateurs à trous parallèles on peut s'affranchir des effets de parallaxe.

Grâce à l'acquisition de projections sous des angles multiples par la rotation du système de détection ou par un système de détection adapté, il est possible de reconstruire une image 3-D en coupes de la distribution de la radioactivité. On appelle cette méthode la tomographie par émission mono-photonique (TEMP). La TEMP ne permet pas l'acquisition d'une image anatomique, par conséquent on couple fréquemment le dispositif à un TDM afin de fusionner l'information moléculaire de la TEMP à l'image anatomique de transmission des rayons X. La TEMP permet la quantification absolue de l'activité volumique, à condition de corriger la signal de l'atténuation dans les tissus et du signal du rayonnement diffusé. La correction de l'atténuation est facilitée par l'acquisition TDM qui fournit les coefficients de transmission du milieu. La correction de la diffusion est opérée principalement grâce à une analyse du spectre en énergie des événements détectés. La TEMP atteint une très bonne sensibilité molaire, de l'ordre de 10^{-10} à 10^{-11} mol [48]. Chez le petit animal, avec des émissions γ de relativement basse énergie (^{125}I avec une transition γ à 35,5 keV) et un collimateur *pinhole*, Beekman *et al.* [9] ont atteint une résolution spatiale 200 μm pour l'observation de la thyroïde de la souris.

L'image TEMP peut être qualifiée de moléculaire car les traceurs visent l'exploration de processus à l'échelle cellulaire. Ces traceurs sont nombreux et diversifiés grâce au grand nombre de noyaux émetteurs de rayonnements électromagnétiques de haute énergie existants.

Un cas typique en utilisation clinique est la scintigraphie osseuse pour le bilan d'extension tumoral. Le traceur injecté, de l'hydroxyméthylène diphosphonate (HDP) marqué au ^{99m}Tc s'accumulent dans les ostéoblastes, une zone d'hyperfixation révèle une activité d'ostéogenèse importante qui peut être une localisation tumorale métastatique.

Les détecteurs sont résolus en énergie, ils ont la capacité de différencier les différentes transitions γ par leur énergie caractéristique. Il est ainsi possible d'effectuer l'imagerie simultanée de plusieurs traceurs et de différencier le signal en fonction de l'énergie des événements détectés. Par exemple, la figure 1.20 présente une étude à deux traceurs : le ^{99m}Tc -MDP (au fonctionnement proche du HDP) utilisé pour l'étude des localisations tumorales osseuses et l' ^{111}In -Octreoscan qui est un analogue de la somatostatine et permet l'étude des tumeurs neuroendocrines.

En neuroimagerie il existe des traceurs pour étudier la maladie d'Alzheimer (^{99m}Tc -10H3), la sclérose en plaques (^{123}I -CLINDE), la maladie de Huntington, la maladie de Parkin-

son ($^{123}\text{I-FP-CIT}$), etc. [48].

Il est également possible de produire des images avec les mêmes molécules que celles utilisées pour la radiothérapie interne. En particulier, l'iode possède de nombreux isotopes dont certains sont adaptés à l'imagerie et d'autres à la thérapie.

Pour l'imagerie pré-clinique du petit animal la TEMP possède de nombreux intérêts [53]. Contrairement à beaucoup d'autres modalités d'imagerie moléculaire utilisant des traceurs, il est possible de marquer des molécules endogènes comme des peptides ou des anticorps. Cela est possible notamment grâce à la période longue de certains radioisotopes qui permettent le suivi des biomolécules qui diffusent lentement. De plus, pour le petit animal aucune correction de l'atténuation n'est en général nécessaire, ce qui simplifie la quantification du traceur.

1.6.3 Tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (TEP) évalue la distribution d'une source de e^+ *in vivo*. Pour cela elle repose également sur la détection du rayonnement électromagnétique de haute énergie.

Les radionucléides utilisés dans les traceurs TEP se désintègrent par radioactivité β^+ en émettant des e^+ . Le nombre d'isotopes radioactifs β^+ est plus restreint que celui des isotopes produisant des γ détectés par les gamma-caméra. L'imagerie TEP exploite une douzaine de radionucléides : ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{76}Br , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Y (qui émet un e^+ par production de paire interne) et ^{124}I .

La désintégration β^+

La radioactivité β^+ est un phénomène qui se manifeste par la transformation au sein d'un noyau atomique d'un proton en un neutron.

Sous l'effet de l'interaction faible, un quark *up* (u), composant du proton, change de saveur pour devenir un quark *down* (d), avec l'émission d'un boson W chargé positivement (W^+) :



Cette transformation affecte la nature du proton (p) qui devient un neutron (n) :



Le boson W^+ a une durée de vie très faible et se désintègre en une paire fermion-antifermion : un neutrino électronique (ν_{e^-}) et un positon (un antiélectron e^+). Au niveau nucléaire, cela se traduit par l'émission de deux rayonnements particuliers :



Soit, pour un atome X de numéro atomique Z (le nombre de protons) et de nombre de masse A (le nombre de nucléons) la transmutation en un atome Y dont le noyau est potentiellement excité (noté d'un astérisque) :



Ce e^+ émis par transition β^+ est appelé un β^+ .

Si l'on néglige l'énergie de liaison des électrons, l'énergie du rayonnement émis est égale à l'énergie de la différence de masse entre ${}^A_{Z-1} Y$ et ${}^A_Z X$. Cette énergie est partagée

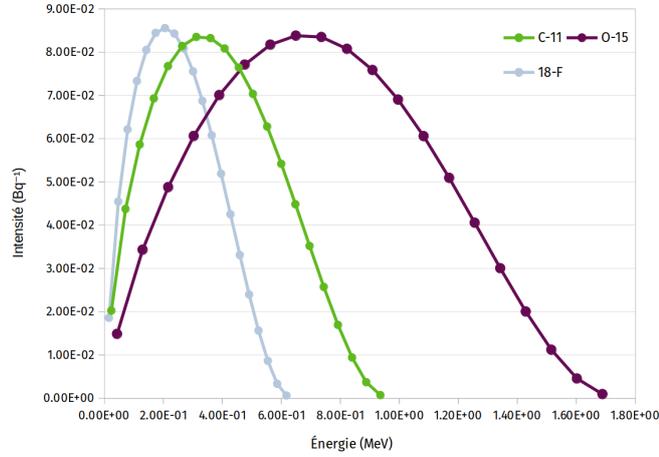
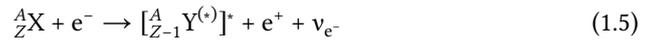


FIGURE 1.21 – Spectres en énergie cinétique des β^+ émis par trois sources : ^{18}F , ^{11}C et ^{15}O .

entre le ν_{e^-} et le β^+ . Leur énergie cinétique respective peut donc prendre une valeur parmi un continuum dont l'énergie maximum est caractéristique de la transition β^+ . La figure 1.21 illustre les spectres en énergie cinétique du β^+ émis par une source de ^{18}F , une source de ^{11}C et une source de ^{15}O .

En plus du β^+ et du neutrino, le noyau fils (${}^A_{Z-1}\text{Y}^{(*)}$) peut être excité et émettre un rayonnement électromagnétique par transition γ .

Enfin, la désintégration β^+ est toujours en compétition avec la capture électronique : un quark *up* est transformé en quark *down* et un électron du cortège électronique est transformé en neutrino électronique. Au niveau atomique on obtient :



Le noyau fil est potentiellement excité et son cortège électronique est toujours excité. On observe donc, en plus du neutrino, l'émission d'un photon X ou d'un électron Auger.

Le taux de désintégration par capture électronique dépend du radioisotope. Par exemple, pour le ^{18}F et le ^{11}C , deux des isotopes les plus utilisés pour la TEP du cerveau du petit animal, le taux de capture électronique est très faible, 3,14 % et 0,25 % respectivement.

Rayonnement γ d'annihilation

Les radionucléides étudiés émettent donc majoritairement des β^+ . Cependant l'imagerie TEP ne détecte pas directement ces antiparticules chargées. Après un court parcours dans les tissus, les β^+ , dont la portée dépend de leur énergie, vont s'annihiler avec les électrons du milieu. L'annihilation conduit à l'émission de rayonnements électromagnétiques dont l'énergie totale est égale à l'énergie du système $e^- - e^+$, soit 1022 keV si les particules chargées sont au repos. L'énergie se répartit de manière égale entre deux photons qui sont colinéaires ($(180,0 \pm 0,6)^\circ$) et de directions opposées. C'est leur détection en coïncidence qui permet la localisation de leur point d'émission.

Scintillator→	NaI	BGO	GSO:Ce	LSO:Ce	LuAP:Ce	LaBr ₃ :Ce
Density (g/cm ³)	3.67	7.13	6.71	7.40	8.34	5.29
Atomic number	51	75	59	66	65	47
Photofraction	0.17	0.35	0.25	0.32	0.30	0.13
Decay time [ns]	230	300	30-60	35-45	17	18
Light output [hv/MeV]	43,000	8,200	12,500	27,000	11,400	70,000
Peak emission [nm]	415	480	430	420	365	356
Refraction index	1.85	2.15	1.85	1.82	1.97	1.88

FIGURE 1.22 – Tableau des principaux cristaux utilisés pour la détection des rayonnements d’annihilation en imagerie TEP et leurs caractéristiques physiques de détection.

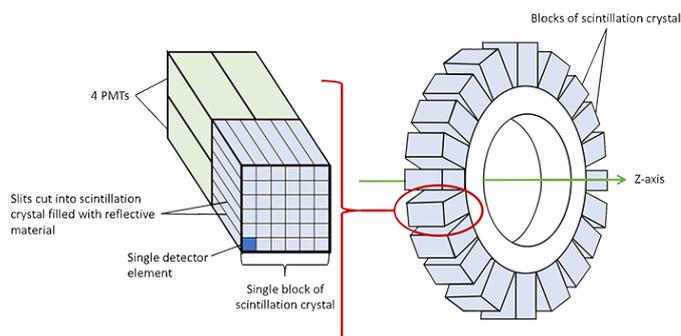


FIGURE 1.23 – Schéma du système de détection d’un TEP. À gauche un bloc de cristaux et de photomultiplicateur. À droite les anneaux formés par ces blocs.

Description du système TEP

Le système de détection de la TEP a des similarités avec celui de la TEMP. L’énergie des rayonnements détectés est plus élevée pour la TEP (511 keV) que pour la plupart des γ mesurés dans les gamma-caméras. Par conséquent, les détecteurs à semi-conducteurs CZT ne sont pas adaptés pour la détection. Pour la même raison, les cristaux utilisés dans les gamma-caméras ne sont pas optimaux. À la place, d’autres cristaux scintillants sont utilisés, mieux adaptés à la détection du rayonnement d’annihilation car plus denses. Par exemple, l’orthosilicate de lutécium (LSO ou LYSO) est plus dense que le NaI ($7,1 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ contre $3,67 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$), le coefficient d’atténuation du rayonnement dans le cristal est augmentée et les rayonnements d’annihilation y déposent plus d’énergie. Le tableau 1.22 résume les caractéristiques des principaux cristaux utilisés en imagerie TEP.

Comme pour les gamma-caméras, après la conversion en lumière visible, celle-ci est mesurée à l’aide de tubes photomultiplicateurs ou de photo-détecteurs à semi-conducteurs.

Les cristaux ne forment pas des détecteurs plans. Ils sont arrangés en anneaux placés autour de l’axe longitudinal du système. Les systèmes TEP récents ne possèdent pas de collimateurs. La conséquence est une nette amélioration de la sensibilité. La figure 1.23 présente un schéma du système de détection d’un TEP.

Lorsque deux événements sont détectés simultanément, en coïncidence, leur position de détection dans l’anneau de détecteurs peut être reliée par une droite appelée ligne de réponse. Si ces événements proviennent des deux rayonnements de 511 keV issus de la même annihilation, la position de cette annihilation est sur cette ligne (à l’incertitude près sur la colinéarité des rayonnements d’annihilation). L’ensemble des

lignes de réponse forment les projections qui sont utilisées pour reconstruire l'image tomographie 3-D de la distribution du traceur dans le champ de vue du détecteur.

Les temps courts de décroissance des scintillateurs et les systèmes de détection de la lumière visible rapides permettent sur certains TEP d'estimer la différence des temps d'arrivée des deux événements qui forment une ligne de réponse. Cette différence de temps est la conséquence de la différence de distance parcourue par les rayonnements avant leur détection. La résolution temporelle atteinte dans ces TEP est de l'ordre de quelques centaines de picosecondes. Connaître cette différence permet d'améliorer l'estimation de la position de l'annihilation.

La TEP permet également la quantification absolue de la concentration de l'activité. Les principaux obstacles à la quantification sont l'atténuation des tissus et l'effet de volume partiel, la correction de l'atténuation est intégrée dans la plupart des procédures à l'aide de l'image TDM acquise simultanément.

La TEP fait partie des modalités les plus sensibles. Sa sensibilité molaire est estimée à 10^{-12} mol.

Les radiotraceurs, qui sont une force de l'imagerie radioisotopique, posent aussi des contraintes en imagerie TEP. Contrairement à la TEMP, les isotopes disponibles sont moins nombreux. Le ^{11}C et le ^{15}O qui ont un rôle important pour l'imagerie du cerveau ont une demi-vie de seulement 20 min et 2 min respectivement. C'est une limitation pour les études sur des périodes longues et c'est une contrainte pour l'approvisionnement des traceurs qui nécessite la proximité d'un cyclotron où les radioisotopes sont produits. Enfin, pour certains traceurs, leur présence en trop grande quantité pourrait affecter le fonctionnement normal des processus étudiés, il faut donc utiliser une dose (en terme de nombre de molécules injectées) très faible (dite dose traceuse). Malgré la très bonne sensibilité de la TEP, cette dose peut atteindre les limites de la détection.

Applications cliniques et pré-cliniques de la TEP

Comme la TEMP, le TEP n'est pas une modalité d'imagerie anatomique, elle est donc couramment couplée à un second dispositif d'imagerie anatomique. Souvent un TDM, depuis peu un IRM.

Les systèmes TEP cliniques sont principalement utilisés pour le diagnostic et le suivi des cancers à l'aide du fluorodésoxyglucose (FDG) marqué au ^{18}F . Le FDG est un analogue du glucose, fortement consommé par les tumeurs. Les hyperfixations du traceur peuvent permettre d'identifier les lésions tumorales. Il existe de nombreuses autres indications du TEP pour l'imagerie du système nerveux central, l'imagerie cardiaque et l'oncologie.

Pour l'imagerie du cerveau du petit animal, la TEP est principalement utilisée sur des rongeurs, rats et souris, à l'aide de dispositifs adaptés : les microTEP. Ils disposent d'un champ de vue d'un diamètre plus petit et surtout permettent d'atteindre une résolution spatiale adaptée aux dimensions des structures du cerveau du rongeur. Cette résolution est d'environ 1,5 mm pour les microTEP contre environ 3 à 5 mm pour les TEP cliniques.

Les radioisotopes les plus fréquemment utilisés en microTEP pour l'étude du cerveau du petit animal sont le ^{18}F et le ^{11}C . Le ^{15}O est utilisé très minoritairement. Ces isotopes sont associés à des traceurs permettant de nombreuses applications. Les plus fréquentes en neurosciences, à l'exception de l'oncologie, concernent : l'imagerie du métabolisme cérébral, l'imagerie des récepteurs et des transporteurs neuronaux,

l'imagerie de l'occupation des récepteurs et l'imagerie de la libération des neurotransmetteurs [15].

L'imagerie du métabolisme est principalement effectuée à l'aide de ^{18}F -FDG. Comme on l'a vu précédemment, le FDG est une analogue du glucose et les variations du signal que l'on mesure sont liées à celles de la la fonction neuronale.

Le ^{11}C -raclopride est un agoniste des récepteurs D2 de la dopamine et permet ainsi d'observer le métabolisme des récepteurs post-synaptiques de la dopamine. De la même manière, il est possible d'étudier le métabolisme de toutes les étapes du système dopaminergique ou du système serotoninergique. Ils sont des mécanismes d'intérêt pour la compréhension de nombreux troubles psychiatriques comme le schizophrénie, la Maladie de Parkinson, la maladie de Huntington ou la dépression.

Dans le contexte des études pharmacologiques, l'imagerie TEP peut être utilisée pour évaluer l'occupation des récepteurs par les molécules testées dans les systèmes cités précédemment. Il est possible d'évaluer la disponibilité des récepteurs avant, pendant et après l'utilisation d'un médicament.

1.6.4 Neuroimagerie des radionucléides chez l'animal éveillé et sondes bêta intracérébrales

Depuis une quinzaine année, de nombreux développements en imagerie isotopique ont été entrepris afin de rendre possible les mesures moléculaires chez le petit animal éveillé et libre de ses mouvements. Si quelques tentatives ont émergé en imagerie TEMP [83], les plus convaincantes sont venues de l'imagerie TEP et de l'utilisation des traceurs β^+ . Compte tenu de la complexité évidente à réaliser une image TEP alors que l'animal est éveillé, voire libre de ses mouvement, il a fallu développer des stratégies astucieuses. Nous résumerons celles qui se sont se sont inspirées directement du principe du microTEP et celles qui ont mis en place des techniques originales comme les sondes intracérébrales.

Les approches exploitant la TEP

Historiquement, les premiers à avoir tenté d'adapter le microTEP à l'animal éveillé et libre de ses mouvements pour l'étude du comportement ont été le groupe de Schiffer *et al.* [60]. Ces derniers ont exploité l'utilisation séquentielle de l'imagerie et de l'étude du comportement. Le radiotracer est injecté à l'animal auquel on soumet d'abord une tâche de comportement à l'issue de laquelle on réalise les images du cerveau. L'étude de la cinétique du radiopharmaceutique est alors partielle, on ne dispose que de la fin de la courbe activité–temps habituellement observée. Le figure 1.24 illustre schématiquement ce principe.

Schiffer *et al.* [69] ont montré qu'il est possible d'utiliser cette méthode pour corréliser les résultats comportementaux à l'imagerie moléculaire dans le contexte d'études sur l'addiction. Cependant, cette méthode impose, par principe, de laisser de côté une partie de l'information de la cinétique du traceur. Comme pour les études similaires par IRM, la méthode ne paraît pas totalement satisfaisante dès lors que l'on souhaite évaluer les variations de la fixation du traceur au cours de l'étude du comportement.

Une autre approche, très différente, est apparue avec le RatCAP, un TEP miniaturisé monté directement sur le crâne de l'animal [77]. Cette approche a été remarquée pour son originalité dans la communauté des utilisateurs et des développeurs du microTEP. Ce dispositif est présenté sur la figure 1.25.

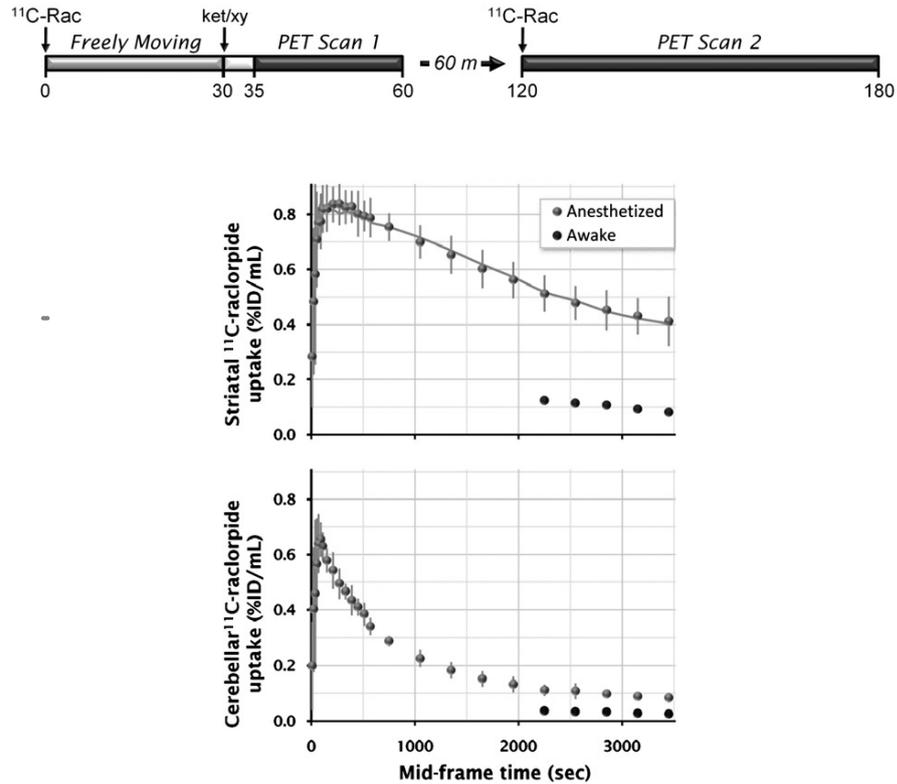


FIGURE 1.24 – Illustrations du protocole développé par Patel *et al.* [60]. *En haut* : schéma d'un protocole de mesure pour une expérience d'étude du comportement couplée à l'imagerie microTEP chez le rat. Le traceur (^{11}C -raclopride) est injecté chez l'animal dont le comportement est ensuite étudié pendant une durée de 30 min. À la fin de cette période, l'animal est anesthésié puis 5 min après une image TEP est réalisée. L'acquisition de l'image dure 25 min. Après un période d'attente de 1 h (pendant laquelle l'activité résiduelle disparaît), une nouvelle dose du traceur est injectée et une nouvelle image est réalisée sur l'animal anesthésié, avec une durée d'acquisition de 1 h. *En bas* : Courbes activité–temps de la fixation du ^{11}C -raclopride dans le striatum (en haut) et dans le cervelet (en bas). Pour l'animal éveillé on ne dispose que de la dernière partie de la courbe puisque l'image ne peut être acquise pendant la période de mouvement libre. On remarque que chez l'animal anesthésié, la fixation relative est plus élevée que chez l'animal éveillé, ce qui confirme l'existence de l'influence de l'anesthésie sur la fixation du traceur.

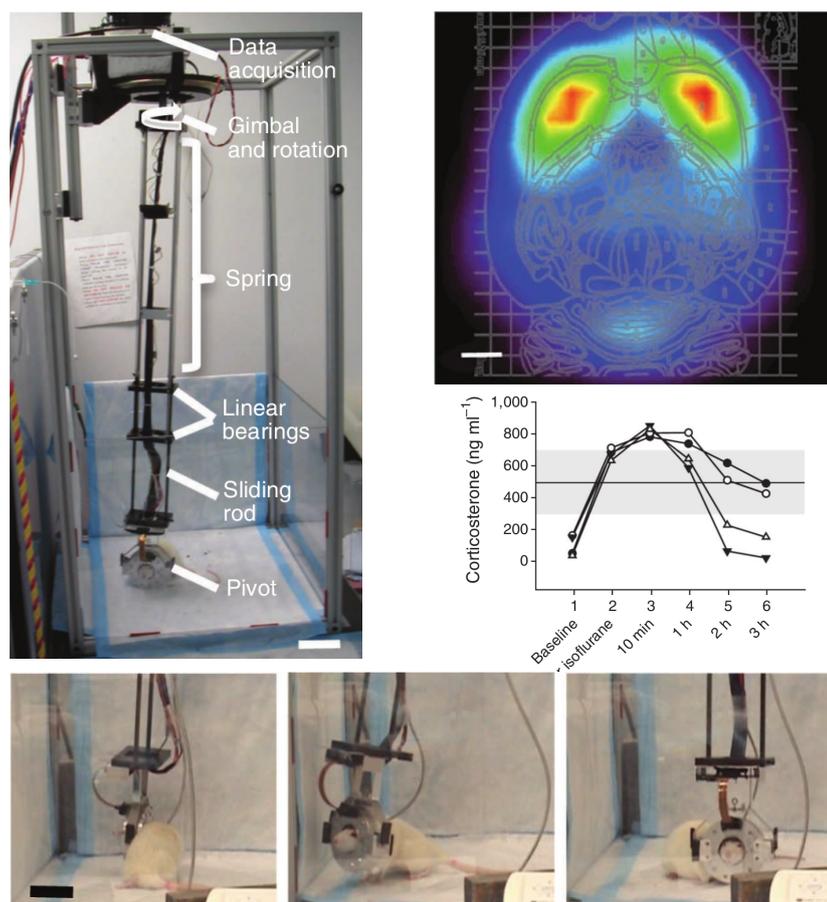


FIGURE 1.25 – Illustration du RatCAP développé par Woody *et al.* [84]. *En haut à gauche et en bas* : photographies du système portable utilisé sur l’animal. L’anneau de détecteurs est fixé sur le crâne. On remarque le bras mécanique qui soutient le poids du dispositif (environ 250 g). *En haut à droite* : courbes activité-temps et images de la distribution du ¹¹C-raclopride dans le cerveau entier. Le fixation du traceur est importante dans les deux lobes du striatum.

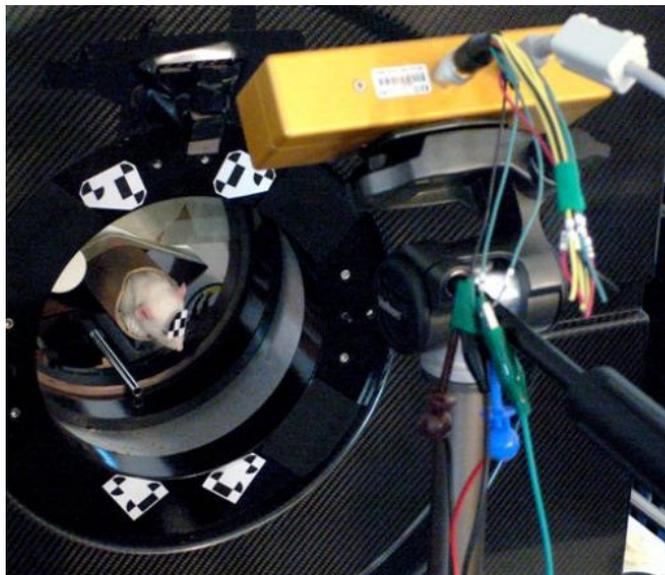


FIGURE 1.26 – Photographie d'un système de suivi des mouvements, extrait de [46], pour l'imagerie du rat éveillé. En haut à droite on aperçoit la caméra utilisée pour le suivi des mouvements de la tête. Ici le rat est maintenu dans un tube avec un marqueur sur le crâne pour faciliter le recalage. Des approches sans marqueurs ou sans contentions on également été développées [45, 87]

Les détecteurs en anneau autour du crâne ont été miniaturisés afin de limiter l'encombrement du dispositif et de lui apporter une résolution spatiale adaptée aux dimensions des structures cérébrales du rat tout en maintenant une sensibilité comparable aux microTEP classiques. Malgré les efforts de miniaturisation, le poids de l'anneau de détecteurs s'est révélé être une limite de l'instrument. Il est d'environ 250 g, comparable à celui d'un jeune rat adulte. Cela a imposé le développement d'un bras mécanique de soutien afin de conserver une relative liberté de mouvement de l'animal. Celui-ci reste donc limité à l'espace dans lequel le bras peut accompagner ses mouvements et le champ des expériences d'étude du comportement libre est donc considérablement restreint.

Les auteurs ont cependant montré qu'il était possible d'enregistrer simultanément le comportement et la cinétique d'un radiopharmaceutique traceur de la fonction des récepteurs de la dopamine [77]. Cette étude, publiée dans *Nature Methods* a eu pour qualité d'officialiser la notion de « neuroimagerie comportementale » [16].

Enfin, une approche plus récente de la TEP pour l'animal éveillé semble offrir un fort potentiel. Plusieurs équipes étudient des systèmes de suivi du mouvement de l'animal à l'intérieur du champ de vue du tomographe. À la reconstruction de l'image, les événements détectés sont « recalés » en fonction du mouvement de l'animal. La figure 1.26 illustre un de ces dispositifs.

Si les premières études ont montré des résultats encourageants [44], le champ de vue des microTEP utilisés reste très limité spatialement. L'objectif annoncé par ces études est surtout de limiter les biais liés à l'anesthésie, de manière comparable à ce qui a été développé par exemple pour l'imagerie de la bioluminescence. Des méthodes alternatives sont en cours de développement pour étendre le champ de vue à l'aide

d'un système mécanique permettant de modifier la position de la cage ou de l'anneau de détecteurs en fonction des mouvements de l'animal et ainsi offrir une plus grande portée à ses déplacements [87].

Ainsi, ces approches ont montré qu'il est possible de réaliser de l'imagerie TEP, voire TEMP, de l'animal éveillé et, selon certaines conditions, de permettre des études de neuroimagerie comportementale. Les contraintes spatiales et d'encombrement des tomographes limitent cependant la possibilité d'étendre les champs d'études de l'analyse comportementale. C'est dans ce contexte que sont apparues progressivement le développement des sondes intracérébrales radiosensibles, alternatives intéressantes de par leur simplicité de mise en œuvre et surtout leur portabilité.

Les sondes intracérébrales β^+

Le projet d'une sonde intracérébrale sensible aux positons pour détecter directement les radiotraceurs *in situ*, a émergé au sein du laboratoire IMNC (Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie) à Orsay au début des années 2000 et a été développé dans un premier temps afin de proposer une alternative à la micro-TEP dont la lourdeur de mise en œuvre et la faible résolution temporelle avait été mise en avant. L'hypothèse de travail était la suivante : lorsque les aires cérébrales de fixation du traceur sont connues a priori, la mesure locale des cinétiques de fixation d'un radiotraceur constitue l'information essentielle extraite des images TEP. Dans ce cas, l'utilisation d'une ou plusieurs sondes *in situ* permet d'obtenir directement ces cinétiques locales avec une résolution temporelle et une sensibilité potentiellement supérieures à celle des tomographes.

Globalement, le principe des sondes intracérébrales repose sur le parcours limité des β^+ dans les tissus biologiques. Lorsqu'on implante un capteur radiosensible au sein d'un tissu, ce faible parcours délimite un petit volume autour du détecteur à l'intérieur duquel toute particule émise est susceptible d'interagir avec la sonde. Ainsi, des simulations Monte Carlo ont permis de montrer que, dans le cas particulier de la détection des sources de ^{18}F , 90 % du signal détecté est issu d'un rayon de 0,8 mm autour de la sonde pour une efficacité géométrique et d'absorption d'environ 1 % [58]. Sur cette base, une première architecture de détecteur a été développée reposant sur la fusion d'un matériau scintillant (fibre optique scintillante) avec un guide optique (fibre optique plastique), partie implantée chirurgicalement dans le tissu cérébral et connectée à un ensemble guide optique-photodétecteur pour permettre mesure de la lumière produite dans le scintillateur par les interactions des β^+ . Ainsi configuré, le taux de comptage mesuré en ligne par le détecteur a permis de quantifier la concentration de molécules radiomarquées dans le volume de détection. La figure 1.27 présente ce dispositif.

C'est sur ce modèle que la méthode a pu être rapidement validée. Ainsi le développement de plusieurs prototypes a permis de montrer l'intérêt des sondes dans le cadre de divers domaines de la neurophysiologie [58] et de la neuropharmacologie dont un exemple est présenté sur la figure 1.28, extraite de [88]

À travers son exploitation, le détecteur a montré en particulier une bonne sensibilité permettant l'établissement de la cinétique de la fixation des radiotraceurs avec une fréquence d'échantillonnage de l'ordre de la seconde ainsi que sa facilité d'utilisation. Il a prouvé de plus ses qualités pour différentes applications d'ordre méthodologiques comme la mesure de la fonction d'entrée chez le petit animal [57] ou bien encore son couplage avec d'autres méthodes exploitées en neurosciences comme l'IRM [19, 20].

Même si ces prototypes avaient été pensés comme simple démonstrateurs, les qua-

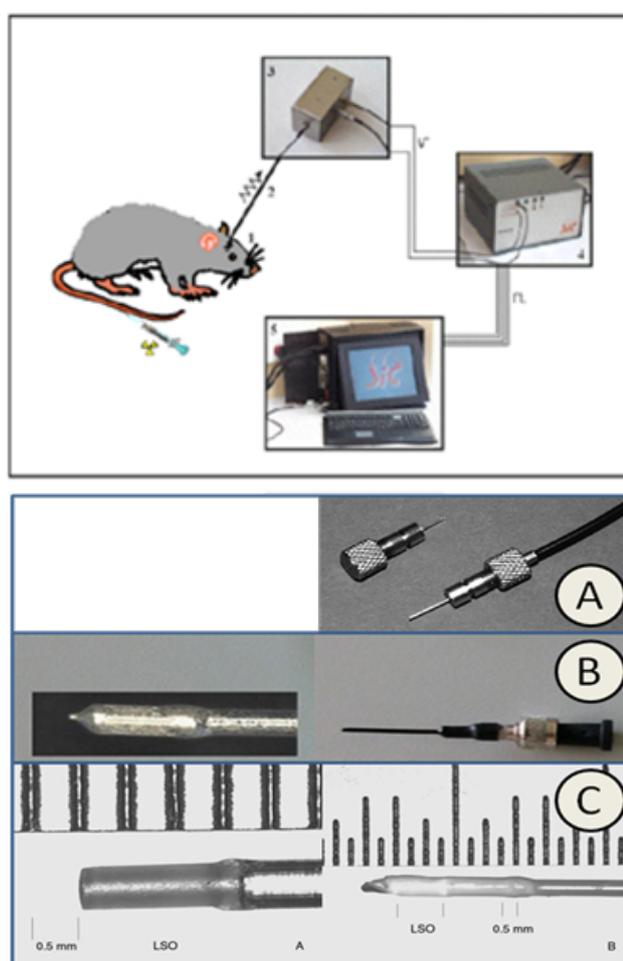


FIGURE 1.27 – *En haut* : schéma du premier prototype de SIC intégrant : 1) une fibre scintillante et un guide optique ; 2) un module photodétecteur ; 3) un module interface pour le traitement du signal ; 4) un PC transportable. *En bas* : illustration des trois sondes intracérébrales à scintillation avec un à gauche les éléments scintillants et à droite les sondes globales. (A) : β microprobe distribuée par Biospace Lab ; Light-tight Beta Scintillator System distribuée par la société Swisstrace ; (C) Sonde intracérébrale utilisant un scintillateur en LSO développé au Brookhaven National Laboratory.

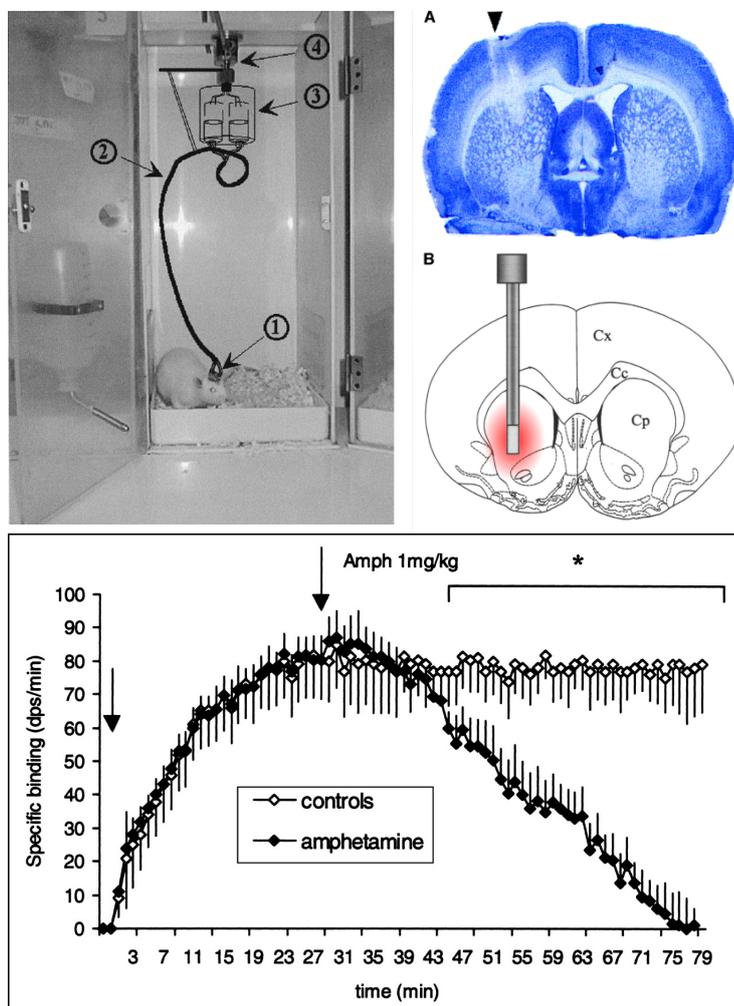


FIGURE 1.28 – Exemple de mesure de la cinétique du radiopharmaceutique (^{11}C -raclopride) obtenue avec la sonde SIC (ou β microprobe) dans le cadre d'une expérience de fixation compétitive du traceur dans le striatum chez le rat. La sensibilité de la sonde permet d'obtenir de ce type de résultat avec une résolution temporelle inférieure à la minute. Ici deux sondes ont été implantées, une dans le striatum, site d'intérêt riche en récepteurs dopaminergiques, l'autre dans le cervelet, site de contrôle de l'activité du traceur libre et de la fixation non spécifique puisque sans récepteurs dopaminergiques. *En haut* : photographie d'un rat équipé de SIC, coupe de contrôle histologique de la position de l'implantation (A) et représentation schématique de la position de l'implantation sur une planche d'atlas du cerveau (B). Le volume sensible de la sonde est représenté en rouge. *En bas* : courbes activité-temps correspondantes à l'expérience décrite précédemment. Figure extraite de [88]

lités du dispositif lui ont valu d'être valorisé « en l'état » et distribué par la société Biospace Mesures (aujourd'hui Biospace Lab) sous le nom de β microprobe™. Des projets concurrents ont émergé avec en particulier le développement d'une sonde exploitant comme scintillateur un petit bloc de LSO de 500 μm de diamètre et 1 mm de long [84] et la commercialisation d'une autre sonde basée, comme pour la β microprobe, sur un petit bloc de fibre optique scintillante de 1 mm de diamètre [82].

À ce stade de développement, un premier objectif avait donc été atteint : la β microprobe a montré la possibilité d'aborder la quantification des radiotraceurs dans le cerveau du rongeur à partir d'une sonde *in situ*, outil simple, peu coûteux et offrant la possibilité d'explorations multimodales évidente avec les techniques couramment en neurosciences comme la voltamétrie, la microdialyse, l'électrophysiologie ou bien encore l'IRMf. Cependant, si le principe de sonde intracérébrale était lancé, ces dernières n'étaient adaptées à l'imagerie de l'animal éveillé et donc, aux études comportementales. La sensibilité à la lumière visible imposait à l'expérimentateur de travailler dans des conditions d'obscurité et le système de détection restait lié par une fibre optique au photodétecteur.

L'idée de développer un nouveau type de sonde intracérébrale basée sur des détecteurs à semi-conducteurs a donc émergé. Elles sont apparues comme une solution potentielle pour obtenir une configuration totalement autonome et sans fils mais aussi pour créer un dispositif pixelisé. L'information mesurée pouvant ainsi refléter des variations spatiales à l'intérieur de la région implantée, une « pseudo-image », chez l'animal éveillé et libre de ses mouvements.

PIXSIC, la première sonde autonome pixelisée

C'est donc dans ce contexte que le groupe de recherche à IMNC a entrepris le développement d'une sonde autonome pixelisée basée sur l'exploitation d'un détecteur en silicium à haute résistivité. Le projet a été l'objet d'une collaboration avec le CPPM de Marseille, spécialiste des pixels hybrides, le CERMEP de Lyon, centre de référence en imagerie TEP et le CNPS d'Orsay, centre de référence pour les études comportementales chez le rongeur (devenu aujourd'hui NeuroPSI).

Le principe de la sonde est illustré par la figure 1.29. Le système est constitué de trois éléments. Un bloc « tête » contient l'implant (le détecteur) et un circuit spécialisé « PICPUS » développé spécifiquement pour l'application (ASIC) dont le rôle premier est l'amplification du signal des pixels. Le détecteur intègre 10 pixels de 500 \times 200 μm^2 de surface chacun et 200 μm d'épaisseur. La largeur totale (pixel et anneaux de garde) est de 690 μm et la longueur de 17 mm. La largeur est imposée par l'introduction d'anneaux de garde nécessaires à la stabilité de la sonde spécialement conçus pour les contraintes de détection [10]. Un ensemble de connecteurs relie chaque pixel à PICPUS. L'utilisation de PIXSIX impose comme pour SIC l'utilisation de plusieurs détecteurs pour obtenir le signal de la région d'intérêt et celui provenant d'une région de référence. L'ensemble est fixé avec du ciment dentaire sur le crâne du rongeur comme cela est suggéré sur la première photo de la figure 2.1.

Un module « sac-à-dos », connecté au bloc tête par un câble souple intègre une micro-batterie, un système de communication radio-fréquence et un microcontrôleur. Il est porté sur le dos de l'animal par un harnais. L'alimentation fonctionne entre 25 et 30 V. L'autonomie de la batterie est de minimum 2 h, ce qui correspond au temps maximum d'une expérience typique.

Une station d'acquisition reçoit le signal émis par le module de communication et affiche en temps réel l'intensité du signal mesuré.

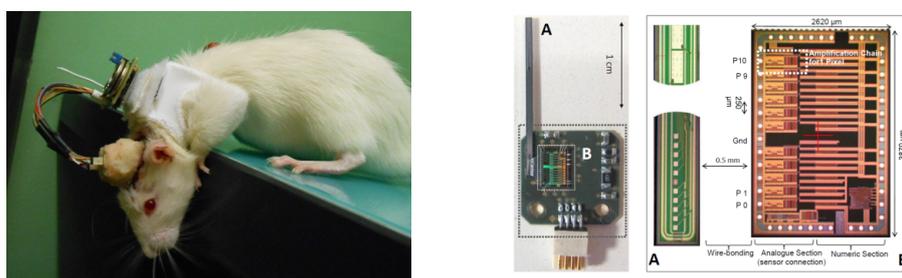


FIGURE 1.29 – *En haut* : photographie du dispositif PIXSIC complet porté par un rat et permettant son autonomie complète. *Au milieu* : Bloc tête comprenant l’implant en silicium avec dix éléments de détection (A) et l’ASIC PICPUS (B). *En bas* : Représentation schématique des trois blocs qui constituent PIXSIC : (i) bloc tête (détecteur et ASIC), (ii) sac-à-dos (microcontrôleur, communication sans-fils, batterie), (iii) station d’acquisition.

L’exploitation d’un détecteur à semi-conducteur intracrânien a entraîné un ensemble de problématiques qui ont dû être résolues. En particulier, il a fallu produire des détecteurs présentant des courants de fuite suffisamment faibles pour permettre la détection des β^+ au sein des tissus. De plus, l’implant a donc été recouvert d’un dépôt de parylène, un polymère qui protège à la fois les tissus et la sonde tout en conservant une épaisseur de quelques microns, évitant l’absorption des rayonnements [31, 51].

La sonde ainsi développée a pu être validée dans le contexte de différentes applications biologiques [7, 8]. Ce résultat a requis de nombreuses étapes supplémentaires qui se sont avérées nécessaires pour stabiliser la sonde et son électronique lors d’une utilisation en milieu humide (fantôme radioactif non scellé ou implantation dans les tissus cérébraux), condition essentielle au bon fonctionnement du détecteur. En particulier, le développement de la carte support « tête » s’est avéré plus complexe qu’initialement prévu, celle-ci devant respecter les contraintes de miniaturisation liées au positionnement du module sur la tête de l’animal et que l’encapsulation de l’ensemble initialement prévue s’est avérée décisive dans le fonctionnement du détecteur, cette dernière permettant d’assurer les différentes fonctions de protection, en particulier sur la compatibilité électromagnétique du module. Enfin, une mention particulière a dû être faite sur l’extrême fragilité du détecteur, en particulier de la sonde, qui, dans son exploitation s’est montrée extrêmement cassante.

Sur cette base, trois types importants de résultats ont pu être obtenus.

Le premier concerne l’adéquation de la sonde à produire une pseudo image, ce qui constituait un des principaux objectifs de PIXSIC. Comme le montre la figure 1.30, en rapprochant les courbes activité–temps de chaque pixel avec l’autoradiographie il a été possible de confirmer la faisabilité de quantifier la distribution spatiale de l’activité volumique du radiotracer *in vivo* à l’emplacement de l’implantation. Des travaux ont été menés pour déterminer le plus précisément possible les contributions de la source sur chaque pixel [59].

Le second s’est focalisé sur l’utilisation chronique de la sonde sur la base d’études comparant des acquisitions simultanées entre PIXSIC et le microPET. Comme le montre la figure 1.31, en rééditant des mesures effectuées à l’aide du ^{18}F -MPPF dans l’hippocampe et le cervelet, il a été possible d’obtenir une excellente corrélation entre les mesures présentées par les deux systèmes, ces dernières ayant été faites simultanément.

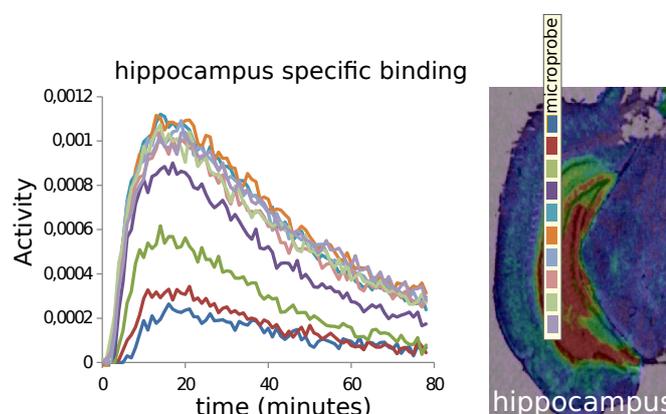


FIGURE 1.30 – Courbes de fixation spécifique du traceur au cours du temps mesurées par une sonde PIXSIC dans l'hippocampe après injection de ^{18}F -MPPF chez le rat anesthésié. On observe une variation entre les pixels à associer à la distribution hétérogène du radiotracer visualisée sur une autoradiographie d'une coupe correspondante à droite. Les pixels dans la région corticale sont exposés à une fixation du traceur plus faible que les pixels dans la région de l'hippocampe.

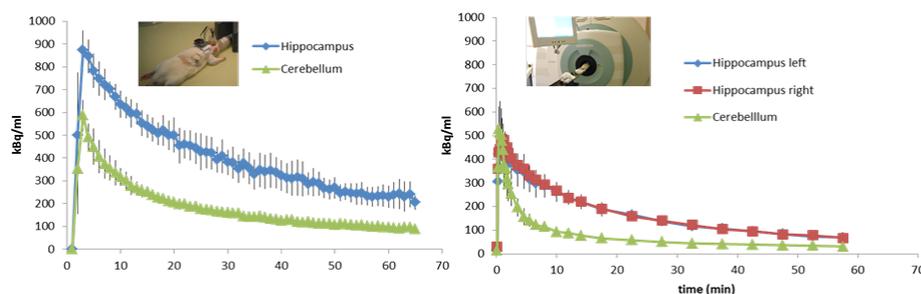


FIGURE 1.31 – Analyse cinétique du traceur ^{18}F -MPPF comparée entre PIXSIC (à gauche) et une microTEP Inveon (à droite) chez l'animal anesthésié.

ment. Bien que cohérente, cette corrélation a cependant pointé en avant une des limites du microPET par rapport à la sonde en terme de résolution spatiale, puisque les cinétiques obtenues dans l'hippocampe ont montré une entrée de cinétique moins piquée que pour PIXSIC due probablement aux effets de volume partiel présentés par ce type de dispositif. Ce résultat est important car, après la sensibilité du dispositif, il a permis de mettre en avant le caractère spatial de la sonde par rapport aux techniques isotopiques existantes dont la résolution spatiale conséquente rend souvent délicate l'analyse des structures cérébrales chez le rongeur dont la taille reste souvent inférieure au mm. Ce résultat a donc amplement conforté l'adéquation de la sonde à réaliser des mesures cérébrales de radiotraceurs chez l'animal de façon chronique.

Le troisième a donc consisté à comparer les mesures cinétiques entre animal anesthésié et en mouvement. La figure 1.32 en montre l'un des résultats majeurs. Il s'agit ici d'une mesure cinétique réalisée à partir du ^{11}C -raclopride dans le striatum où l'on retrouve à gauche la mesure chez le rongeur libre de ses mouvements et à droite, celle où le rongeur est anesthésié. Deux observations peuvent être faites à partir des

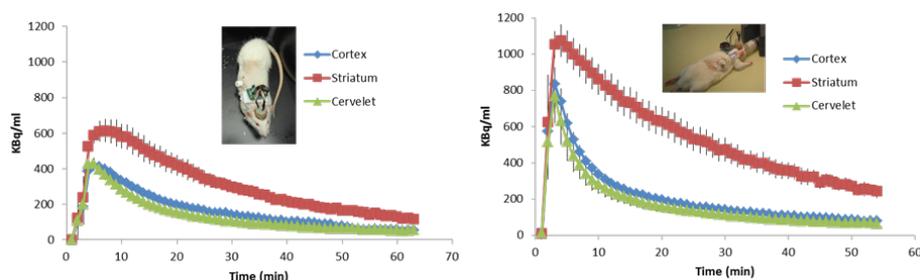


FIGURE 1.32 – Analyse cinétique du traceur ^{11}C -raclopride comparée entre l'animal éveillé et libre de ses mouvements (à gauche) et l'animal anesthésié (à droite). Toutes les mesures ont été effectuées avec PIXSIC. Une sonde de référence est implantée dans le cervelet (courbe verte) une seconde dans la région d'intérêt, le striatum (courbe rouge).

courbes obtenues : La première est qu'à partir d'une même concentration de traceur injectée, le niveau d'activité mesuré diffère d'un facteur 2 entre l'état éveillé et libre de ses mouvements. Ce résultat met bien entendu en avant l'impact de l'anesthésique ou de l'éveil de l'animal sur l'accès du traceur dans les structures étudiées. Si cette hypothèse est aujourd'hui largement admise, peu d'études ont cependant été portées et encore moins dans le domaine isotopique. Il y a donc là un enjeu d'étude conséquent pour lequel la sonde apparaît comme un outil d'intérêt majeur ; la seconde est qu'en allant un peu plus loin dans l'analyse de ces courbes, celles-ci font apparaître un état de liaison du traceur différent dans le striatum alors qu'il reste identique dans le cortex et cervelet. Cette liaison n'étant spécifique que dans le striatum, le résultat met nécessairement en avant une disponibilité différente du récepteur selon que l'animal est éveillé ou pas. Le striatum étant une structure cérébrale impliquée dans la motricité, le fait que l'animal soit éveillé et en mouvement va en faveur de cette hypothèse. Un travail conséquent est encore à mener pour tenter de mieux comprendre ce phénomène, point incontournable si l'on veut s'intéresser à la mesure chez l'animal éveillé et qui plus est, dans le cadre d'une étude comportementale. L'ensemble de ces résultats a été publié dans la revue *Molecular Imaging* [8].

1.6.5 Conclusion

Les systèmes TEMP et le TEP ont un rôle parfaitement établies dans le domaine clinique et ont permis de faire de grandes avancées dans le domaine préclinique. Les deux méthodes reposent sur des principes similaires qui présentent plusieurs avantages, dont notamment leur grande sensibilité et la diversité des traceurs, plus flexibles que ceux utilisés en IRM, en TDM ou en imagerie US.

En revanche, les deux modalités partagent également certaines limites. La disponibilité des radioisotopes par exemple. La TEMP se différencie par l'utilisation de collimateurs qui peuvent fournir une excellente résolution spatiale, comparée à la TEP. De plus les isotopes disponibles pour le TEMP sont beaucoup plus variés et incluent des noyaux à période radioactive longue. Cela permet d'explorer des processus biologiques plus lents. La TEP est une modalité qui se démarque par sa sensibilité supérieure, 10^{-12} mol en ordre de grandeur et par sa relative facilité à quantifier le signal mesuré. Si le TEMP permet aussi la quantification absolue de l'activité, celle-ci est plus complexe et moins intégrée aux solutions commerciales.

En neuroimagerie du petit animal la TEP et la TEMP ont montré leur pertinence. Même si la résolution spatiale et temporelle sont encore des limites pour apprécier les variations de la fixation des traceurs, la grande sensibilité de ces méthodes permet l'utilisation de très petites quantités de traceurs et donc d'éviter leurs effets pharmacologiques, ce qui est un point particulièrement critique pour l'étude des récepteurs neuronaux.

Concernant les mesures chez l'animal éveillé, le microTEP ont montré des possibilités d'adaptation en corrigeant le mouvement de l'animal (ou de son crâne) dans le champ de vue.

En revanche, l'imagerie des radionucléide est beaucoup plus limitée dès qu'il s'agit d'observer l'animal en comportement. C'est dans ce contexte que des dispositifs dédiés ont été développés comme RatCAP, un tomographe portable, ou la sonde intracérébrale PIXSIC, un dispositif totalement autonome, laissant l'animal complètement libre de ses mouvements durant la mesure.

Cette dernière caractéristique est un élément incontournable pour obtenir une mesure comportementale fiable et être capable d'utiliser tout le champ des méthodes d'évaluation du comportement y compris les plus complexes. Ainsi, nous concluons simplement ici que les techniques d'imagerie de la radioactivité, de par leur sensibilité, leurs traceurs et leur potentiel de quantification sont de très bons candidats pour associer à la mesure moléculaire l'observation comportementale, mais que compte tenu de leur spécificité technique, leur adaptation reste délicate et fait l'objet de défis technologiques importants.

1.7 Conclusion

Nous avons établi tout au long de ce chapitre une définition de l'imagerie moléculaire, présenté ses modalités et ses applications, en particulier pour l'image cérébrale du rongeur. L'imagerie moléculaire permet aujourd'hui une gamme d'applications très vaste tant dans le domaine clinique que préclinique mais elle reste, chez le rongeur, principalement appliquée à l'imagerie de l'animal anesthésié.

Nous avons également montré que l'anesthésie constituait une limite pour l'étude du cerveau et qu'il était devenu nécessaire de disposer de méthodes d'imagerie de l'animal éveillé pour aller plus loin dans l'observation des mécanismes cérébraux. Cette limite a été prise en compte et de nombreuses méthodes exploitant les principes de l'imagerie IRM, US, optique ou radioisotopique ont émergé durant ces dix dernières années.

Cependant, l'animal éveillé doit être la base d'un champ d'étude en imagerie moléculaire plus large. En particulier, il doit intégrer la possibilité de combiner l'image dynamique du cerveau avec l'étude simultanée du comportement. Actuellement, peu de modalités permettent de réaliser des images sur l'animal libre de ses mouvements, condition nécessaire à ce que l'on appelle aujourd'hui la « neuroimagerie comportementale ».

C'est dans ce contexte que le laboratoire IMNC a proposé peu avant 2010 de développer une sonde pixelisée à communication sans fils reposant sur l'utilisation de pixels en silicium de haute résistivité. Cette sonde intracérébrale, dont nous avons vu l'architecture à la fin du chapitre, a en particulier montré sa capacité à évaluer la cinétique d'un traceur chez l'animal complètement libre de ses mouvements. Pour se faire de nombreux verrous ont été levés comme la protection conjointe du dispositif et du tissu, la portabilité du dispositif sur l'animal et la continuité de masse pour stabiliser le

détecteur. Cependant, si les premiers résultats obtenus *in vivo* ont permis d'entrevoir le potentiel de la sonde, ils ont également mis en avant les limites du capteur pour l'application visée, notamment en termes d'invasivité (par la nécessité d'exploiter des anneaux de garde), de stabilité (l'électronique *front-end* étant déportée loin des pixels), de fragilité (les sondes de 200 μm sont particulièrement cassantes) et enfin, de sensibilité aux rayonnements γ . C'est pourquoi, fort de ce premier développement et de résultats obtenus particulièrement encourageants, la collaboration a décidé de reconsidérer son choix technologique en se tournant vers les capteurs CMOS, ces derniers proposant une alternative intéressante aux limites rencontrées dans le projet PIXSIC, alternative dont nous détaillons les motivations dans le chapitre suivant.

Bibliographie

- [1] Lotfi ABOU-ELKACEM, Sunitha V. BACHAWAL et Jürgen K. WILLMANN. « Ultra-sound molecular imaging : Moving toward clinical translation ». In : *European Journal of Radiology* 84.9 (sept. 2015), p. 1685–1693. ISSN : 0720048X. DOI : 10.1016/j.ejrad.2015.03.016.
- [2] J. AKERBOOM *et al.*. « Optimization of a GCaMP Calcium Indicator for Neural Activity Imaging ». In : *Journal of Neuroscience* 32.40 (3 oct. 2012), p. 13819–13840. ISSN : 0270-6474, 1529-2401. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.2601-12.2012.
- [3] Hidetoshi AKIMOTO *et al.*. « In vivo bioluminescence imaging of bone marrow-derived cells in brain inflammation ». In : *Biochemical and Biophysical Research Communications* 380.4 (mar. 2009), p. 844–849. ISSN : 0006291X. DOI : 10.1016/j.bbrc.2009.01.181.
- [4] Mariam ALAVERDASHVILI *et al.*. « Manganese-Enhanced Magnetic Resonance Imaging and Studies of Rat Behavior : Transient Motor Deficit in Skilled Reaching, Rears, and Activity in Rats After a Single Dose of MnCl₂ ». In : *Magnetic Resonance Insights* 10 (jan. 2017), p. 1178623X1770687. ISSN : 1178-623X, 1178-623X. DOI : 10.1177/1178623X17706878.
- [5] Aage Kristian Olsen ALSTRUP et Donald F SMITH. « Anaesthesia for positron emission tomography scanning of animal brains ». In : *Laboratory Animals* 47.1 (jan. 2013), p. 12–18. ISSN : 0023-6772, 1758-1117. DOI : 10.1258/1a.2012.011173.
- [6] Jeffrey R. ASHTON, Jennifer L. WEST et Cristian T. BADEA. « In vivo small animal micro-CT using nanoparticle contrast agents ». In : *Frontiers in Pharmacology* 6 (4 nov. 2015). ISSN : 1663-9812. DOI : 10.3389/fphar.2015.00256.
- [7] Laure BALASSE *et al.*. « PIXSIC : A Wireless Intracerebral Radiosensitive Probe in Freely Moving Rats ». In : *Molecular Imaging* 14.9 (sept. 2015), p. 7290.2015.00020. ISSN : 1536-0121, 1536-0121. DOI : 10.2310/7290.2015.00020.
- [8] L. BALASSE *et al.*. « PIXSIC, a Pixelated β^+ -Sensitive Probe for Radiopharmacological Investigations in Rat Brain : Binding Studies with [18F]MPPF ». In : *Molecular Imaging and Biology* 17.2 (avr. 2015), p. 163–167. ISSN : 1536-1632, 1860-2002. DOI : 10.1007/s11307-014-0785-5.
- [9] Freek J BEEKMAN et Brendan VASTENHOEW. « Design and simulation of a high-resolution stationary SPECT system for small animals ». In : *Physics in Medicine and Biology* 49.19 (7 oct. 2004), p. 4579–4592. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : 10.1088/0031-9155/49/19/009.

- [10] M. BENOIT *et al.*. « New concept of a submillimetric pixellated Silicon detector for intracerebral application ». In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 659.1 (déc. 2011), p. 499–503. ISSN : 01689002. DOI : 10.1016/j.nima.2011.08.027.
- [11] after BILL YATES. *International Animal Research Regulations, Impact on Neuroscience Research workshop summary, chapter Animals in Neuroscience Research*. The National Academies Press, 2011.
- [12] BRACCO IMAGING. *notice SonoVue*.
- [13] CAMERON S. CARTER *et al.*. *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*. T. 11. Current Topics in Behavioral Neurosciences. Springer, Berlin, Heidelberg, 13 mar. 2012. ISBN : 978-3-642-28710-7.
- [14] Pei-Ching CHANG *et al.*. « Novel method for functional brain imaging in awake minimally restrained rats ». In : *Journal of Neurophysiology* 116.1 (juil. 2016), p. 61–80. ISSN : 0022-3077, 1522-1598. DOI : 10.1152/jn.01078.2015.
- [15] Fabien CHAUVEAU, Mathieu VERDURAND et Luc ZIMMER. « In Vivo Brain Imaging in Animal Models : A Focus on PET and MRI ». In : *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*. Sous la dir. de José M. VELA, Rafael MALDONADO et Michel HAMON. Weinheim, Germany : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 11 août 2014, p. 149–166. DOI : 10.1002/9783527679348.ch07.
- [16] Simon R CHERRY. « Functional whole-brain imaging in behaving rodents ». In : *Nature Methods* 8.4 (avr. 2011), p. 301–303. ISSN : 1548-7091, 1548-7105. DOI : 10.1038/nmeth0411-301.
- [17] Geetha Soujanya CHILLA *et al.*. « Diffusion weighted magnetic resonance imaging and its recent trend—a survey ». In : *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 5.3 (2015), p. 16.
- [18] R. W. COOTNEY. « Ultrasound Imaging : Principles and Applications in Rodent Research ». In : *ILAR Journal* 42.3 (1^{er} jan. 2001), p. 233–247. ISSN : 1084-2020. DOI : 10.1093/ilar.42.3.233.
- [19] Aurélie DESBRÉE *et al.*. « Combining the radiosensitive Beta MicroProbe to Nuclear Magnetic Resonance : theoretical approach for in vivo studies in small animals ». In : *Journal of Neuroscience Methods* 140.1 (déc. 2004), p. 47–52. ISSN : 01650270. DOI : 10.1016/j.jneumeth.2004.03.029.
- [20] A. DESBREE *et al.*. « A new multimodality system for quantitative in vivo studies in small animals : combination of nuclear magnetic resonance and the radiosensitive /spl beta/-MicroProbe ». In : *IEEE Transactions on Nuclear Science* 52.5 (oct. 2005), p. 1281–1287. ISSN : 0018-9499. DOI : 10.1109/TNS.2005.858216.
- [21] N. DESHPANDE, A. NEEDLES et J.K. WILLMANN. « Molecular ultrasound imaging : current status and future directions ». In : *Clinical Radiology* 65.7 (juil. 2010), p. 567–581. ISSN : 00099260. DOI : 10.1016/j.crad.2010.02.013.
- [22] Daniel A DOMBECK *et al.*. « Functional imaging of hippocampal place cells at cellular resolution during virtual navigation ». In : *Nature Neuroscience* 13.11 (nov. 2010), p. 1433–1440. ISSN : 1097-6256, 1546-1726. DOI : 10.1038/nn.2648.
- [23] Bart ELLENBROEK et Jiun YOUN. « Rodent models in neuroscience research : is it a rat race ? ». In : *Disease Models & Mechanisms* 9.10 (1^{er} oct. 2016), p. 1079–1087. ISSN : 1754-8403, 1754-8411. DOI : 10.1242/dmm.026120.

- [24] Craig F. FERRIS *et al.*. « Functional magnetic resonance imaging in awake animals ». In : *Reviews in the Neurosciences* 22.6 (18 nov. 2011). ISSN : 2191-0200, 0334-1763. DOI : 10.1515/RNS.2011.050.
- [25] *Fluorescence Imaging, principles and methods*. Amersham Pharmacia Biotech, 2000.
- [26] Benjamin A. FLUSBERG *et al.*. « In vivo brain imaging using a portable 39?gram two-photon fluorescence microendoscope ». In : *Optics Letters* 30.17 (1^{er} sept. 2005), p. 2272. ISSN : 0146-9592, 1539-4794. DOI : 10.1364/OL.30.002272.
- [27] Michela FRATINI *et al.*. « Simultaneous submicrometric 3D imaging of the microvascular network and the neuronal system in a mouse spinal cord ». In : *Scientific Reports* 5.1 (juil. 2015). ISSN : 2045-2322. DOI : 10.1038/srep08514.
- [28] Xiaohu GAO *et al.*. « In vivo molecular and cellular imaging with quantum dots ». In : *Current Opinion in Biotechnology* 16.1 (fév. 2005), p. 63–72. ISSN : 09581669. DOI : 10.1016/j.copbio.2004.11.003.
- [29] Ryan GESSNER et Paul A. DAYTON. « Advances in Molecular Imaging with Ultrasound ». In : *Molecular Imaging* 9.3 (mai 2010), p. 7290.2010.00022. ISSN : 1536-0121, 1536-0121. DOI : 10.2310/7290.2010.00022.
- [30] Paul W GLIMCHER *et al.*. « Application of neurosonography to experimental physiology ». In : *Journal of Neuroscience Methods* 108.2 (juil. 2001), p. 131–144. ISSN : 01650270. DOI : 10.1016/S0165-0270(01)00365-X.
- [31] J. GODART *et al.*. « PIXSIC : A Pixellated Beta-Microprobe for Kinetic Measurements of Radiotracers on Awake and Freely Moving Small Animals ». In : *IEEE Transactions on Nuclear Science* 57.3 (juin 2010), p. 998–1007. ISSN : 0018-9499, 1558-1578. DOI : 10.1109/TNS.2010.2044804.
- [32] Jean-Marie GORCE, Marcel ARDITI et Michel SCHNEIDER. « Influence of Bubble Size Distribution on the Echogenicity of Ultrasound Contrast Agents : A Study of SonoVue ». In : *Investigative Radiology* 35.11 (nov. 2000), p. 661–671. ISSN : 0020-9996. DOI : 10.1097/00004424-200011000-00003.
- [33] Me HAYKIN *et al.*. « Diffusion-Weighted MRI Correlates of Subacute Methotrexate-Related Neurotoxicity ». In : *Journal of Neuro-Oncology* 76.2 (jan. 2006), p. 153–157. ISSN : 0167-594X, 1573-7373. DOI : 10.1007/s11060-005-9569-8.
- [34] Fritjof HELMCHEN *et al.*. « Two-Photon Microscope : High-Resolution Brain Imaging in Freely Moving Animals ». In : (), p. 10.
- [35] Chaejeong HEO *et al.*. « A soft, transparent, freely accessible cranial window for chronic imaging and electrophysiology ». In : *Scientific Reports* 6.1 (sept. 2016). ISSN : 2045-2322. DOI : 10.1038/srep27818.
- [36] C. HOLSCHER. « Rats are able to navigate in virtual environments ». In : *Journal of Experimental Biology* 208.3 (1^{er} fév. 2005), p. 561–569. ISSN : 0022-0949, 1477-9145. DOI : 10.1242/jeb.01371.
- [37] Guosong HONG *et al.*. « Through-skull fluorescence imaging of the brain in a new near-infrared window ». In : *Nature Photonics* 8.9 (sept. 2014), p. 723–730. ISSN : 1749-4885, 1749-4893. DOI : 10.1038/nphoton.2014.166.
- [38] Michelle L. JAMES et Sanjiv S. GAMBHIR. « A Molecular Imaging Primer : Modalities, Imaging Agents, and Applications ». In : *Physiological Reviews* 92.2 (avr. 2012), p. 897–965. ISSN : 0031-9333, 1522-1210. DOI : 10.1152/physrev.00049.2010.

- [39] Tony Hyun KIM *et al.*. « Long-Term Optical Access to an Estimated One Million Neurons in the Live Mouse Cortex ». In : *Cell Reports* 17.12 (déc. 2016), p. 3385–3394. ISSN : 22111247. DOI : 10.1016/j.celrep.2016.12.004.
- [40] Moritz F. KIRCHER et Jürgen K. WILLMANN. « Molecular Body Imaging : MR Imaging, CT, and US. Part I. Principles ». In : *Radiology* 263.3 (juin 2012), p. 633–643. ISSN : 0033-8419, 1527-1315. DOI : 10.1148/radiol.12102394.
- [41] Moritz F. KIRCHER et Jürgen K. WILLMANN. « Molecular Body Imaging : MR Imaging, CT, and US. Part II. Applications ». In : *Radiology* 264.2 (août 2012), p. 349–368. ISSN : 0033-8419, 1527-1315. DOI : 10.1148/radiol.12111703.
- [42] Mikhail KISLIN *et al.*. « Flat-floored Air-lifted Platform : A New Method for Combining Behavior with Microscopy or Electrophysiology on Awake Freely Moving Rodents ». In : *Journal of Visualized Experiments* 88 (29 juin 2014). ISSN : 1940-087X. DOI : 10.3791/51869.
- [43] Alexander L KLIBANOV *et al.*. « Detection of Individual Microbubbles of an Ultrasound Contrast Agent ». In : *Academic Radiology* 9.2 (fév. 2002), S279–S281. ISSN : 10766332. DOI : 10.1016/S1076-6332(03)80203-9.
- [44] A Z KYME *et al.*. « Real-time 3D motion tracking for small animal brain PET ». In : *Physics in Medicine and Biology* 53.10 (21 mai 2008), p. 2651–2666. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : 10.1088/0031-9155/53/10/014.
- [45] Andre KYME *et al.*. « Markerless Motion Tracking of Awake Animals in Positron Emission Tomography ». In : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 33.11 (nov. 2014), p. 2180–2190. ISSN : 0278-0062, 1558-254X. DOI : 10.1109/TMI.2014.2332821.
- [46] A. KYME *et al.*. « Motion tracking of fully conscious small animals in PET ». In : *2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*. 2009 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC 2009). Orlando, FL : IEEE, oct. 2009, p. 2561–2566. ISBN : 978-1-4244-3961-4. DOI : 10.1109/NSSMIC.2009.5402025.
- [47] Y -J LEE *et al.*. « A Monte Carlo simulation study of the feasibility of a high resolution parallel-hole collimator with a CdTe pixelated semiconductor SPECT system ». In : *Journal of Instrumentation* 8.3 (28 mar. 2013), T03009–T03009. ISSN : 1748-0221. DOI : 10.1088/1748-0221/8/03/T03009.
- [48] Feng-Mei LU et Zhen YUAN. « PET/SPECT molecular imaging in clinical neuroscience : recent advances in the investigation of CNS diseases ». In : *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 5.3 (2015), p. 15.
- [49] G. D. LUKER et K. E. LUKER. « Optical Imaging : Current Applications and Future Directions ». In : *Journal of Nuclear Medicine* 49.1 (12 déc. 2007), p. 1–4. ISSN : 0161-5505. DOI : 10.2967/jnumed.107.045799.
- [50] DA MANKOFF. « A definition of molecular imaging. » In : *J Nucl Med* (2007).
- [51] J MÄRK *et al.*. « A wireless beta-microprobe based on pixelated silicon for *in vivo* brain studies in freely moving rats ». In : *Physics in Medicine and Biology* 58.13 (7 juil. 2013), p. 4483–4500. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : 10.1088/0031-9155/58/13/4483.
- [52] Chris MARTIN *et al.*. « Investigating neural–hemodynamic coupling and the hemodynamic response function in the awake rat ». In : *NeuroImage* 32.1 (août 2006), p. 33–48. ISSN : 10538119. DOI : 10.1016/j.neuroimage.2006.02.021.

- [53] Steven R MEIKLE *et al.*. « Small animal SPECT and its place in the matrix of molecular imaging technologies ». In : *Physics in Medicine and Biology* 50.22 (21 nov. 2005), R45–R61. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : 10.1088/0031-9155/50/22/R01.
- [54] Laura MEZZANOTTE *et al.*. « In Vivo Molecular Bioluminescence Imaging : New Tools and Applications ». In : *Trends in Biotechnology* 35.7 (juil. 2017), p. 640–652. ISSN : 01677799. DOI : 10.1016/j.tibtech.2017.03.012.
- [55] V NTZIACHRISTOS, C BREMER et R WEISSLEDER. « Fluorescence imaging with near-infrared light : new technological advances that enable in vivo molecular imaging ». In : *European Radiology* (), p. 14.
- [56] S. OGAWA *et al.*. « Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 87.24 (1^{er} déc. 1990), p. 9868–9872. ISSN : 0027-8424, 1091-6490. DOI : 10.1073/pnas.87.24.9868.
- [57] Frederic PAIN *et al.*. « Arterial Input Function Measurement Without Blood Sampling Using a α -Microprobe in Rats ». In : (), p. 7.
- [58] F PAIN *et al.*. « SIC, an Intracerebral Radiosensitive Probe for In Vivo Neuropharmacology Investigations in Small Laboratory Animals : Theoretical Considerations and Physical Characteristics ». In : *IEEE TRANSACTIONS ON NUCLEAR SCIENCE* 47.1 (2000), p. 8.
- [59] F PAIN *et al.*. « A method based on Monte Carlo simulations and voxelized anatomical atlases to evaluate and correct uncertainties on radiotracer accumulation quantitation in beta microprobe studies in the rat brain ». In : *Physics in Medicine and Biology* 53.19 (7 oct. 2008), p. 5385–5404. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : 10.1088/0031-9155/53/19/008.
- [60] Vinal D. PATEL *et al.*. « Imaging dopamine release with Positron Emission Tomography (PET) and ¹¹C-raclopride in freely moving animals ». In : *NeuroImage* 41.3 (juil. 2008), p. 1051–1066. ISSN : 10538119. DOI : 10.1016/j.neuroimage.2008.02.065.
- [61] Alexandra PETIET, Marie-Stéphane AIGROT et Bruno STANKOFF. « Gray and White Matter Demyelination and Remyelination Detected with Multimodal Quantitative MRI Analysis at 11.7T in a Chronic Mouse Model of Multiple Sclerosis ». In : *Frontiers in Neuroscience* 10 (27 oct. 2016). ISSN : 1662-453X. DOI : 10.3389/fnins.2016.00491.
- [62] Rachela POPOVTZER *et al.*. « Targeted gold nanoparticles enable molecular CT imaging of cancer : an in vivo study ». In : *International Journal of Nanomedicine* (nov. 2011), p. 2859. ISSN : 1178-2013. DOI : 10.2147/IJN.S25446.
- [63] Brad A. RADVANSKY et Daniel A. DOMBECK. « An olfactory virtual reality system for mice ». In : *Nature Communications* 9.1 (déc. 2018). ISSN : 2041-1723. DOI : 10.1038/s41467-018-03262-4.
- [64] Janaki Raman RANGARAJAN *et al.*. « Image-based in vivo assessment of targeting accuracy of stereotactic brain surgery in experimental rodent models ». In : *Scientific Reports* 6.1 (déc. 2016). ISSN : 2045-2322. DOI : 10.1038/srep38058.
- [65] Emilie RONCALI *et al.*. « New device for real-time bioluminescence imaging in moving rodents ». In : *Journal of Biomedical Optics* 13.5 (2008), p. 054035. ISSN : 10833668. DOI : 10.1117/1.2976426.

- [66] Tom van ROOIJ *et al.*. « Targeted ultrasound contrast agents for ultrasound molecular imaging and therapy ». In : *International Journal of Hyperthermia* 31.2 (17 fév. 2015), p. 90–106. ISSN : 0265-6736, 1464-5157. DOI : 10.3109/02656736.2014.997809.
- [67] Basavaraju G. SANGANAHALLI *et al.*. « Functional MRI and neural responses in a rat model of Alzheimer's disease ». In : *NeuroImage* 79 (oct. 2013), p. 404–411. ISSN : 10538119. DOI : 10.1016/j.neuroimage.2013.04.099.
- [68] J. SAWINSKI *et al.*. « Visually evoked activity in cortical cells imaged in freely moving animals ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106.46 (17 nov. 2009), p. 19557–19562. ISSN : 0027-8424, 1091-6490. DOI : 10.1073/pnas.0903680106.
- [69] Wynne K. SCHIFFER *et al.*. « Cue-Induced Dopamine Release Predicts Cocaine Preference : Positron Emission Tomography Studies in Freely Moving Rodents ». In : *Journal of Neuroscience* 29.19 (13 mai 2009), p. 6176–6185. ISSN : 0270-6474, 1529-2401. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.5221-08.2009.
- [70] Oliver SKOCEK *et al.*. « High-speed volumetric imaging of neuronal activity in freely moving rodents ». In : *Nature Methods* 15.6 (juin 2018), p. 429–432. ISSN : 1548-7091, 1548-7105. DOI : 10.1038/s41592-018-0008-0.
- [71] Kay THURLEY et Asli AYAZ. « Virtual reality systems for rodents ». In : *Current Zoology* 63.1 (fév. 2017), p. 109–119. ISSN : 1674-5507, 2396-9814. DOI : 10.1093/cz/zow070.
- [72] Kay THURLEY *et al.*. « Mongolian gerbils learn to navigate in complex virtual spaces ». In : *Behavioural Brain Research* 266 (juin 2014), p. 161–168. ISSN : 01664328. DOI : 10.1016/j.bbr.2014.03.007.
- [73] Elodie TIRAN *et al.*. « Transcranial Functional Ultrasound Imaging in Freely Moving Awake Mice and Anesthetized Young Rats without Contrast Agent ». In : *Ultrasound in Medicine & Biology* 43.8 (août 2017), p. 1679–1689. ISSN : 03015629. DOI : 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.03.011.
- [74] Hongjuan TONG, Kaiyan LOU et Wei WANG. « Near-infrared fluorescent probes for imaging of amyloid plaques in Alzheimer's disease ». In : *Acta Pharmaceutica Sinica B* 5.1 (jan. 2015), p. 25–33. ISSN : 22113835. DOI : 10.1016/j.apsb.2014.12.006.
- [75] Alan URBAN *et al.*. « Real-time imaging of brain activity in freely moving rats using functional ultrasound ». In : *Nature Methods* 12.9 (sept. 2015), p. 873–878. ISSN : 1548-7091, 1548-7105. DOI : 10.1038/nmeth.3482.
- [76] Karen VAN AUDENHAEGE *et al.*. « Review of SPECT collimator selection, optimization, and fabrication for clinical and preclinical imaging : Review of SPECT collimator selection, optimization, and fabrication ». In : *Medical Physics* 42.8 (24 juil. 2015), p. 4796–4813. ISSN : 00942405. DOI : 10.1118/1.4927061.
- [77] P. VASKA *et al.*. « Initial Performance of the RatCAP, a PET Camera for Conscious Rat Brain Imaging ». In : t. 5. IEEE, 2005, p. 3040–3044. ISBN : 978-0-7803-9221-2. DOI : 10.1109/NSSMIC.2005.1596971.
- [78] L. VERGER *et al.*. « Performance and perspectives of a CdZnTe-based gamma camera for medical imaging ». In : *IEEE Transactions on Nuclear Science* 51.6 (déc. 2004), p. 3111–3117. ISSN : 0018-9499. DOI : 10.1109/TNS.2004.839070.

- [79] Jens-Uwe VOIGT. « Ultrasound molecular imaging ». In : *Methods* 48.2 (juin 2009), p. 92–97. ISSN : 10462023. DOI : 10.1016/j.ymeth.2009.03.011.
- [80] Shiyong WANG, John A. HOSSACK et Alexander L. KLIVANOV. « Targeting of microbubbles : contrast agents for ultrasound molecular imaging ». In : *Journal of Drug Targeting* 26.5 (28 mai 2018), p. 420–434. ISSN : 1061-186X, 1029-2330. DOI : 10.1080/1061186X.2017.1419362.
- [81] Shiyong WANG *et al.*. « Ultra-Low-Dose Ultrasound Molecular Imaging for the Detection of Angiogenesis in a Mouse Murine Tumor Model : How Little Can We See? » In : *Investigative Radiology* 51.12 (déc. 2016), p. 758–766. ISSN : 0020-9996. DOI : 10.1097/RLI.0000000000000310.
- [82] Bruno WEBER *et al.*. « Quantitative Cerebral Blood Flow Measurements in the Rat Using a Beta-Probe and H₂¹⁵O ». In : *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 23.12 (déc. 2003), p. 1455–1460. ISSN : 0271-678X, 1559-7016. DOI : 10.1097/01.WCB.0000095799.98378.7D.
- [83] A.G. WEISENBERGER *et al.*. « A restraint-free small animal SPECT imaging system with motion tracking ». In : *IEEE Transactions on Nuclear Science* 52.3 (juin 2005), p. 638–644. ISSN : 0018-9499. DOI : 10.1109/TNS.2005.851399.
- [84] C L WOODY *et al.*. « A Study of Scintillation Beta Microprobes ». In : (), p. 6.
- [85] Hui XIE *et al.*. « Lactoferrin-conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles as a specific MRI contrast agent for detection of brain glioma in vivo ». In : *Biomaterials* 32.2 (jan. 2011), p. 495–502. ISSN : 01429612. DOI : 10.1016/j.biomaterials.2010.09.024.
- [86] James Shue-Min YEH *et al.*. « A Targeting Microbubble for Ultrasound Molecular Imaging ». In : *PLOS ONE* 10.7 (10 juil. 2015). Sous la dir. de Christoph E HAGEMEYER, e0129681. ISSN : 1932-6203. DOI : 10.1371/journal.pone.0129681.
- [87] Victor ZHOU *et al.*. « A Motion Adaptive Animal Chamber for PET Imaging of Freely Moving Animals ». In : *IEEE Transactions on Nuclear Science* 60.5 (oct. 2013), p. 3423–3431. ISSN : 0018-9499, 1558-1578. DOI : 10.1109/TNS.2013.2277857.
- [88] L. ZIMMER *et al.*. « The potential of the β -Microprobe, an intracerebral radio-sensitive probe, to monitor the [18F]MPPF binding in the rat dorsal raphe nucleus ». In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 29.9 (sept. 2002), p. 1237–1247. ISSN : 1619-7070, 1619-7089. DOI : 10.1007/s00259-002-0866-6.

Chapitre 2

Les capteurs monolithiques à pixels actifs pour la détection des particules chargées

2.1 Introduction

Les sondes intracérébrales, comme on l'a vu au chapitre précédent, quantifient les variations locales de la concentration d'un traceur radioactif. Le capteur implanté dans les tissus en est un élément essentiel, son rôle est de mesurer le rayonnement émis par le traceur.

Historiquement, les sondes intracérébrales β^+ développées à IMNC ont fait usage de deux types de capteurs distincts. La sonde β microprobe est équipée d'une fibre scintillante couplée à un photomultiplicateur, tandis que PIXSIC est basée sur un capteur à diodes de silicium. Ces deux approches ont montré des résultats probants pour mesurer une information biologique d'intérêt. Cependant certaines limitations subsistent.

D'abord le système β microprobe n'est pas conçu pour l'étude de l'animal complètement libre de se mouvoir. Le dispositif n'a pas été développé pour être autonome et porté entièrement sur le dos de l'animal. Ensuite, l'élément de détection unique ne permet pas de différencier spatialement les événements détectés. Au contraire, le capteur de PIXSIC permet de réduire l'encombrement du système de détection, rendant possible son intégration sur l'animal. De plus, les dix éléments de détection placés sur la longueur de la sonde apportent une information spatiale sur les événements. Cependant le signal est amplifié grâce à un circuit placé sur le haut de la sonde, à une distance des pixels pouvant atteindre 15 mm (voir figure 2.1). Les perturbations électromagnétiques induites par la longueur des pistes qui conduisent le signal non amplifié ont été perçues comme une limite du système [9]. À cause de son épaisseur et de la densité du silicium, la sensibilité de PIXSIC aux γ est élevée, contrairement à la β microprobe pour laquelle la transparence aux γ a été permise grâce à la faible densité de la fibre. On souhaite minimiser cette composante dans le signal détecté car, contrairement aux β^+ , la détection des γ ne garantit pas d'apporter une information sur la radioactivité locale. Enfin, la sonde PIXSIC s'est révélée particulièrement fragile et sa manipulation délicate.

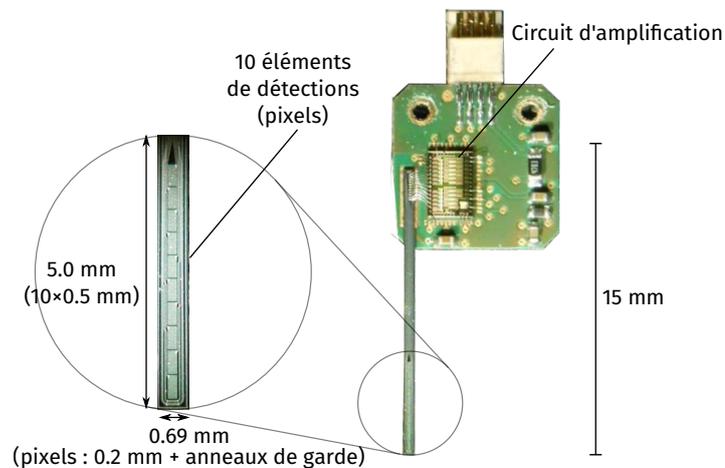


FIGURE 2.1 – Photographie du capteur PIXSIC. L'implant possède dix éléments de détection à distance du circuit d'amplification.

Malgré ces limites, l'utilisation d'un détecteur à diodes de silicium a permis deux évolutions majeures du dispositif : une plus grande liberté de mouvements du rongeur et une détection plus localisée. Ces caractéristiques paraissent indispensables pour le développement d'une nouvelle sonde. Le capteur doit s'affranchir des perturbations électromagnétiques et le volume sensible doit pouvoir être optimisé pour réduire la sensibilité aux γ tout en permettant une bonne détection des β^+ et une robustesse mécanique suffisante.

L'imagerie biomédicale n'est pas la seule discipline où la détection des particules chargées est un défi. En particulier, les expériences de physique des hautes énergies exigent également des détecteurs performants. Si les critères de performance et les contraintes diffèrent sur de nombreux aspects, les développements initiés pour la détection des particules chargées dans les collisionneurs nous sont précieux, or la tendance actuelle de ces développements se tourne vers des détecteurs à pixels actifs.

Les propriétés de détection de ces capteurs en font de bons candidats pour une nouvelle sonde intracérébral qui outrepasserait la plupart des limites de PIXSIC. Les pixels actifs permettent notamment d'inclure le circuit d'amplification, voire de numérisation, du signal à l'intérieur même du pixel. La finesse du volume sensible, qui occupe seulement une fraction de l'épaisseur du capteur, devrait nous aider à réduire la sensibilité aux rayonnements γ tout en conservant une épaisseur totale du capteur suffisante à sa bonne robustesse. Enfin, les dimensions des pixels sont très petites, comparées à celles de PIXSIC, nous permettant d'imaginer une amélioration de la spatialisation des événements.

Deux capteurs en particulier ont retenu notre attention. Le récent capteur ALPIDE [13], développé pour l'expérience ALICE (A Large Ion Collider Experiment), fait usage d'un circuit intégré aux pixels qui permet l'amplification, la discrimination, la numérisation et la mémorisation du signal tout en conservant une consommation énergétique faible. Le capteur MIMOSA 32 [1] a montré une sensibilité aux particules chargées approchant les 100 % avec une zone sensible de seulement $18 \mu\text{m}$ d'épaisseur et des pixels de quelques dizaines de micromètres de côté.

Pour démontrer la pertinence des capteurs à pixels actifs, nous allons tout d'abord établir les bases physiques de la détection du rayonnement dans les capteurs à semi-

conducteurs. Nous allons ensuite montrer comment ces capteurs se sont imposés au sein des expériences de physique des hautes énergies. Nous présenterons ensuite le fonctionnement et les caractéristiques des capteurs ALPIDE et MIMOSA 32 et leur apport potentiel à l'imagerie β^+ *in vivo*. Nous discuterons également d'un cas précédent d'utilisation des capteurs à pixels actifs pour la détection directe des β dans le contexte de l'imagerie biomédicale.

2.2 Principes physiques de la détection du rayonnement par les semi-conducteurs dans les tissus

2.2.1 Introduction

La compréhension des propriétés de détection des capteurs de β^+ nécessite d'établir les principes physiques de la mesure de la radioactivité dans les tissus. Nous allons donc décrire la manière dont le rayonnement émis par le radiotracer agit avec la matière : les tissus du cerveau du rongeur puis la sonde. Ensuite, nous exposerons le fonctionnement des semi-conducteurs et leur application pour la détection des rayonnements. Enfin, nous introduirons les micro-circuits CMOS, à la base du fonctionnement des pixels actifs.

2.2.2 Interactions rayonnements–matière

Comme nous l'avons vu précédemment, les sondes intracérébrales ont pour objectif de quantifier l'activité volumique de sources radioactives β^+ . Le rayonnement qui est détecté par le capteur est donc composé de positons et des rayonnements secondaires de leurs interactions dans le milieu, des électrons et des photons (que nous nommerons γ quelque soit leur origine). Nous allons donc détailler ici la manière dont les β^+ , les e^- et les γ interagissent avec la matière.

Interactions e^+/e^- – matière

Les e^+ sont des particules chargées légères. Comme toutes les particules chargées, ils perdent de l'énergie en traversant la matière, lentement, tout au long de leur parcours. On peut faire l'approximation qu'ils déposent de l'énergie de façon continue. Après avoir perdu leur énergie cinétique ils s'annihilent avec les électrons du milieu.

Les e^- interagissent par des mécanismes similaires dans la matière, à l'exception de l'annihilation qui n'a pas lieu. On peut faire la même approximation du ralentissement continu. En dehors de l'annihilation on observe tout de même des différences subtiles entre les interactions des e^- et celles des e^+ , suffisantes pour modifier leur parcours dans la matière.

Interaction coulombienne inélastique Les e^+ et les e^- peuvent interagir avec les e^- du milieu par interaction coulombienne inélastique, on parle de « collisions ». Les particules chargées incidentes sont déviées et perdent une partie de leur énergie cinétique, les électrons du milieu sont excités ou ionisés. Par définition, l'électron « dévié » est l'électron résultant de la collision avec la plus haute énergie.

La section efficace de collision des e^+ a été décrite par Bhabha [10] et celle des e^- par Møller [16] et on peut exprimer la perte d'énergie moyenne par unité de longueur parcourue par les e^+ et les e^- par les équations décrites par Uehling dans [20] :

TABLE 2.1 – Rapport des dépôts linéiques d'énergie par collisions dans l'eau entre les e^+ et les e^- , d'après [18]

T (keV)	1000	500	100	50	10
S_{col}^+/S_{col}^-	0.979	0.990	1.039	1.059	1.101

TABLE 2.2 – Rapport des dépôts linéiques d'énergie radiatifs dans l'eau entre les e^+ et les e^- , d'après [18]

T (keV)	500	50	10
S_{rad}^+/S_{rad}^-	0.465	0.708	0.916

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{coll}^{e^+} = \frac{2\pi n e^4}{m\beta^2 c^2} \left[\ln \frac{2E_k^2 (\gamma + 1)}{I^2} - \frac{\beta^2}{12} \left\{ 23 + \frac{14}{(\gamma + 1)^2} + \frac{4}{(\gamma + 1)^3} \right\} \right] \quad (2.1)$$

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{coll}^{e^-} = \frac{2\pi n e^4}{m\beta^2 c^2} \left[\ln \frac{2E_k^2 (\gamma + 1)}{2I^2} + (1 - \beta^2) - \frac{2\gamma - 1}{\gamma^2} \ln 2 + \frac{1}{8} \left(\frac{\gamma - 1}{\gamma} \right)^2 \right] \quad (2.2)$$

Avec n le nombre d'électrons par unité de volume, m la masse de l'électron, I le potentiel moyen d'excitation du milieu, c la vitesse de la lumière dans le vide et $\gamma = \left(1 - \left(\frac{v}{c}\right)^2\right)^{-\frac{1}{2}}$ avec v la vitesse du positon ou de l'électron incident.

Les deux expressions sont proches et leurs résultats numériques dans l'eau sont comparables. Le tableau 2.1 indique les rapports des dépôts linéiques d'énergie par collision (S_{col}^+/S_{col}^-) dans l'eau pour différentes valeurs d'énergie cinétique de la particule incidente (T).

Rayonnement de freinage Les positons et les électrons peuvent également interagir avec le champ coulombien des électrons et des noyaux des atomes sans leur apporter d'énergie. Le positon ou l'électron incident est dévié et émet un rayonnement électromagnétique appelé rayonnement de freinage. Cette diffusion « radiative » participe également à la perte continue d'énergie de la particule chargée au cours de son parcours dans la matière.

Aux hautes énergies, les différences de section efficace entre la diffusion radiative des e^- et des e^+ sont négligeables. Cependant aux basses énergies (jusqu'à plusieurs centaines de keV) elles peuvent différer [18].

Par exemple, pour la diffusion radiative dans le champ coulombien nucléaire dans l'eau, le tableau 2.2 présente pour une énergie de 10, 50 et 500 keV, le rapport des pouvoirs d'arrêt (la perte d'énergie par unité de distance) radiatifs entre les e^+ et les e^- dans l'eau.

Annihilation Les e^+ qui ont perdu toute leur énergie vont s'annihiler avec les e^- du milieu (il est possible pour le e^+ de s'annihiler avant d'avoir perdu toute son énergie, mais ce cas ne sera pas discuté ici).

L'annihilation d'un couple $e^+ - e^-$ conduit à l'émission de deux rayonnements électromagnétiques colinéaires et de sens opposés d'énergie 511 keV.

TABLE 2.3 – Rapport des portées dans l'eau entre les e^+ et les e^- , d'après [18].

T (keV)	1000	500	100	50	10
r_0^+/r_0^-	1.007	0.992	0.948	0.931	0.895

Différence de portée La portée des e^+ ou des e^- est la distance entre leur position d'émission et leur position d'arrêt. Dans l'hypothèse du ralentissement continu et si l'on considère que le e^+ s'annihile au repos, la portée des positons et celle des électrons est proche. Le tableau 2.3 présente le rapport des portées des e^+ et des e^- à différentes énergies dans l'eau.

Interaction γ -matière

Le rayonnement électromagnétique qui peut être détecté par le capteur est originare, soit de l'annihilation des e^+ dans le milieu, soit de rayonnement de freinage des particules chargées, e^- et e^+ , soit de la désexcitation du cortège électronique des atomes du milieu. Dans tous les cas on parlera de rayonnement γ , synonyme ici de rayonnement électromagnétique de haute énergie. Les interactions du rayonnement γ avec le milieu sont essentiellement de trois type : par absorption photoélectrique, par diffusion Compton ou par production de paires.

Absorption photoélectrique L'absorption photoélectrique d'un γ est la perte de la totalité de son énergie via son interaction avec un atome. Un électron du cortège de l'atome, souvent issu des couches les plus liées, est ionisé avec une énergie égale à la différence entre l'énergie du photon ($h\nu$) et l'énergie de liaison de l'électron (E_b). Le réarrangement du cortège électronique consécutif peut produire des rayons X ou des électrons Auger.

$$E_{e^-} = h\nu - E_b \quad (2.3)$$

L'effet photoélectrique dans l'eau (en approximation des tissus cérébraux) est prédominant pour les γ d'énergie inférieure à environ 50 keV. La figure 2.2 représente les interactions majoritaires des γ en fonction de leur énergie et du numéro atomique du matériau.

Diffusion Compton Les rayonnements γ peuvent également interagir avec les électrons des atomes en perdant une fraction seulement de leur énergie initiale ($h\nu$). On parle alors de diffusion Compton. Le photon moins énergétique est dévié avec un angle θ et un électron est également émis avec un angle ϕ .

L'angle de diffusion est relié à l'énergie du photon diffusé ($h\nu'$) par l'équation :

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \frac{h\nu}{m_0c^2} (1 - \cos \theta)} \quad (2.4)$$

Avec m_0c^2 l'énergie de masse de l'électron, c'est-à-dire 511 keV.

La distribution angulaire de la diffusion dépend du numéro atomique de l'atome et de l'énergie du photon incident. Pour les photons les plus énergétiques, la distribution des angles de diffusion favorise les angles de diffusion faibles, tandis qu'aux plus basses énergies le photon est plus souvent diffusé avec un angle élevé. La section efficace de diffusion avec un angle θ est donnée par la relation de Klein-Nishina :

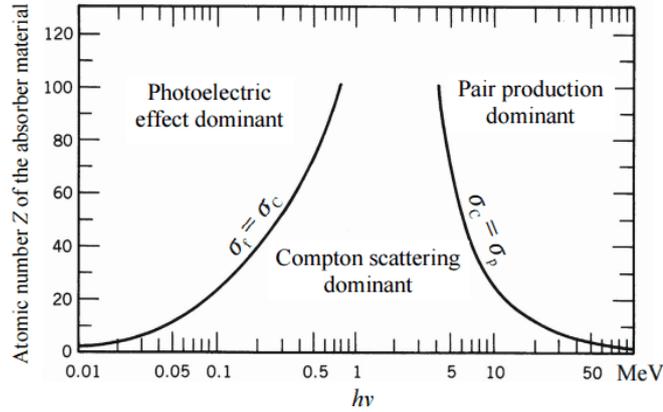


FIGURE 2.2 – Interaction majoritaire des γ avec le milieu en fonction de leur énergie et du numéro atomique du matériau.

$$\frac{d\rho}{d\Omega} = Zr_0^2 \left(\frac{1}{1 + \alpha(1 - \cos \theta)} \right)^2 \left(\frac{1 + \cos^2 \theta}{2} \right) \left(1 + \frac{\alpha^2 (1 - \cos \theta)^2}{(1 + \cos^2 \theta) [1 + \alpha(1 - \cos \theta)]} \right) \quad (2.5)$$

Avec $\alpha = \frac{h\nu}{m_0c^2}$ et r_0 le rayon de l'électron.

Création de paires Si l'énergie du γ est supérieure à deux fois l'énergie de masse du e^- (1,02 MeV), il peut interagir avec le noyau d'un atome par création de paire. Le photon disparaît et une paire $e^- - e^+$ apparaît. L'énergie apportée par le γ au delà de la masse de la paire est convertie en énergie cinétique. Avec les isotopes étudiées ici, aucun γ n'atteint le seuil énergétique de la création de paire.

2.2.3 Les détecteurs à semi-conducteurs

Introduction

Les détecteurs à semi-conducteurs sont à la base de PIXSIC et de MAPSSIC. Leur rôle est de détecter les β^+ *in vivo*. Nous allons détailler dans quelles conditions le capteur va permettre la création et le transport de charges suite à l'interaction des particules chargées tout en limitant l'amplitude des courants parasites.

Théorie des bandes

Les électrons du cortège électronique sont liés au noyau par la force de Coulomb résultant de leurs charges respectives de signes opposés. Contrairement à l'atome isolé, dans un réseau cristallin les niveaux d'énergie des électrons ne sont pas discrets, ils deviennent des bandes d'énergie. On a alors des domaines d'énergie, des bandes, accessibles aux électrons et des domaines d'énergie interdits. Le nombre possible d'électrons dans chaque bande est fini et les bandes d'énergie les plus basses sont complètement remplies.

La configurations de ces bandes d'énergie va définir l'état conducteur ou isolant du solide. Par définition, à une température de 0 K, la bande d'énergie la plus élevée complètement occupée est nommée *bande de valence* et la première bande vide ou partiellement occupée est nommée *bande de conduction* [11]. La conduction électrique du solide est possible si les charges disposent d'états vacants au sein de leur bande d'énergie. Les électrons de la bande de conduction peuvent donc participer à la conduction électrique du solide.

Dans les métaux, les électrons, à 0 K, ont une énergie maximum (appelée énergie de Fermi) qui appartient à la bande de conduction. Celle-ci est donc partiellement remplie. Ils peuvent participer à la conduction.

Si l'énergie de Fermi à 0 K n'appartient pas à la bande de conduction (elle est placée entre deux bandes) alors la bande de valence est remplie et la bande de conduction vide. Les électrons ne peuvent pas participer à la conduction électrique et le solide est qualifié d'isolant.

Dans certains cas, le niveau de Fermi à 0 K n'atteint pas la bande de conduction mais l'écart entre la bande de valence et la bande de conduction est très faible (de l'ordre de 1 eV). Ainsi, à une température supérieure à 0 K, le gain d'énergie thermique peut suffire pour permettre aux électrons d'atteindre la bande de conduction. Les solides présentant cette propriété sont appelés semi-conducteurs. Plus l'écart en énergie entre la bande de conduction et la bande de valence est faible et plus la température est élevée, plus la probabilité qu'un électron soit excité et passe dans la bande de conduction est grande.

La figure 2.3 représente schématiquement la structure des bandes et le niveau maximum d'énergie des électrons pour deux conducteurs, un isolant et un semi-conducteur.

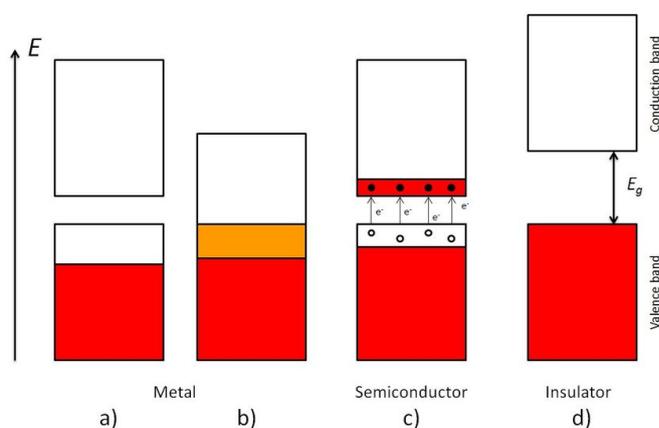


FIGURE 2.3 – Représentation schématique des bandes de valence et des bandes de conduction au sein d'un métal (a et b), d'un isolant (d) et d'un semi-conducteur (c). Figure issue de [17]

Lorsque qu'un électron d'un semi-conducteur s'élève dans la bande de conduction, il laisse une place vacante dans la bande de valence appelée *trou*. La combinaison de l'électron et du trou est appelée *paire électron-trou*. Les électrons et les trous après leur création diffusent dans le solide et peuvent se recombiner. Sous l'effet d'un champ électrique, l'électron de la bande de conduction et le trou vont se déplacer, dans des directions opposées, participant ainsi au courant électrique.

Dopage

Un solide semi-conducteur est dit *intrinsèque* lorsqu'il est constitué d'un seul élément. C'est par exemple le cas des cristaux de germanium purs ou de silicium pur. Cependant, on rencontre toujours dans ces cristaux des impuretés. Elles vont modifier de manière conséquente les propriétés électriques. Dans un cristal, les atomes sont liés entre eux par des liaisons covalentes qui impliquent les électrons de valence. Les impuretés vont modifier le réseau cristallin. Elles se placent dans le réseau et forment des liaisons covalentes avec leurs voisins. Mais si leurs valences est différente de celle des atomes du cristal, cela va créer un déficit ou un excès d'électrons. Si l'on ajoute des impuretés volontairement pour modifier les propriétés du cristal, on parle de dopage.

Par exemple, si on ajoute au réseau cristallin du silicium, tétravalent, une impureté pentavalente comme un atome de bore, cela va créer un déficit d'électrons dans le cristal au niveau de l'impureté qui ne peut assurer toutes les liaisons covalentes avec les quatre atomes de silicium voisins. Ce déficit est compensé par un électron de la bande de conduction d'un atome de silicium à proximité. On observe alors un excès de trous dans la bande de valence de cet atome par rapport au nombre d'électrons dans sa bande de conduction. C'est un dopage de type P. De la même manière, si on dope le cristal avec une impureté trivalente comme le phosphore, cela va conduire à un excès d'électron. L'électron excédentaire ne participant pas aux liaisons covalentes va rejoindre la bande de conduction des atomes du réseau cristallin à proximité, créant ainsi un excès d'électrons par rapport au nombre de trous. C'est un dopage de type N. Le semi-conducteur dopé, de type N ou P, est dit *extrinsèque*.

La jonction P-N

Une jonction P-N est obtenue en dopant de manière différentes deux régions adjacentes d'un cristal. À l'interface de la jonction les électrons en excès dans la zone N, libres, se déplacent vers la zone P et les trous en excès de la zone P se déplacent vers la zone N. Cette diffusion des charges crée un champ électrique orienté de la zone P vers la zone N. Ce phénomène est illustré dans la figure 2.4

Le champ électrique empêche les porteurs de charges de diffuser au delà du voisinage de la jonction. À l'équilibre entre le champ et la diffusion des charges il se forme une zone autour de la jonction où la densité de porteurs de charge libres est négligeable, elle est dite déplétée. Les dimensions de la zone déplétée dépendent du dopage des semi-conducteurs mais aussi d'une éventuelle polarisation de la jonction effectuée en appliquant une tension à ses bornes. Si la jonction est polarisée dans le sens direct, c'est-à-dire en que la masse est reliée à la zone N et qu'une tension (positive) est appliquée à la zone P, la différence de potentiel va attirer les électrons de conduction de la zone N vers la zone P et les trous dans le sens inverse. De nombreux porteurs de charge vont alors traverser la jonction. Le courant dans la jonction est élevé.

Si la jonction est polarisée en sens inverse, les trous vont migrer vers la borne négative branchée sur la zone P et les électrons vont migrer vers la borne positive sur la zone N. La zone déplétée s'étend. Puisque les trous sont majoritaires dans la zone P et les électrons majoritaires dans la zone N, seuls les porteurs minoritaires ainsi que les porteurs de charge libre créés par excitation thermique vont traverser la jonction. La conduction de la jonction polarisée en sens inverse est donc très faible. Puisque la jonction conduit le courant dans un seul sens, c'est une diode.

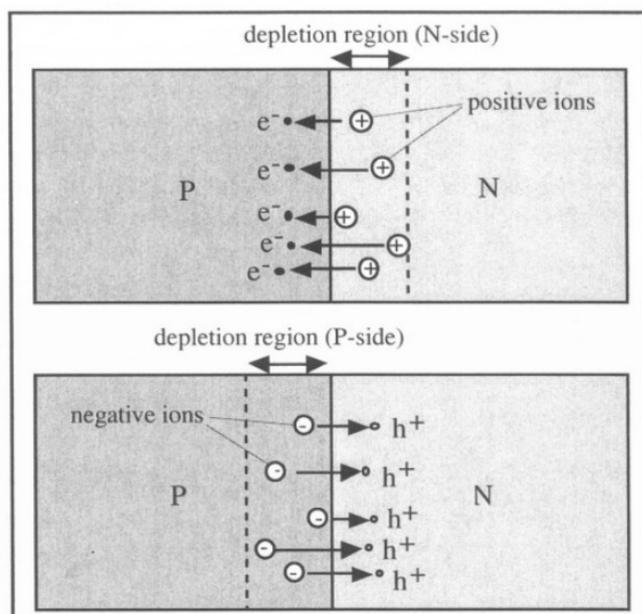


FIGURE 2.4 – Représentation schématique d'une jonction P-N. Les électrons, en excès dans la zone dopée N, diffusent vers la zone dopée P et les trous, à l'inverse diffusent de la zone dopée P vers la zone dopée N. Figure extraite de [3].

Création et détection des porteurs de charge libres

C'est grâce à cette jonction que les semi-conducteurs peuvent être utilisés pour détecter les radiations, qu'elles soit électromagnétique ou de particules chargées. Les interactions des particules chargées ou des rayonnements électromagnétiques dans le semi-conducteur vont permettre, comme l'élévation de la température, l'excitation des électrons du cristal de la bande de valence vers la bande de conduction. Pour les rayonnements électromagnétiques, l'absorption photoélectrique et la diffusion Compton vont conduire à la création de paires e^- -trou localement, autour du point d'interaction, en quantité proportionnelle à l'énergie déposée. Pour les particules chargées, e^+ ou e^- , on peut faire l'approximation que les particules incidentes déposent de l'énergie et génèrent des porteurs de charges libres tout au long de leur parcours dans le volume. Comme pour les porteurs de charges générés par excitation thermique, si l'excitation causée par les particules incidentes a lieu dans la zone déplétée, le champ électrique va permettre leur diffusion à travers la jonction et la création d'un courant électrique. Sans polarisation de la diode, la zone déplétée est très mince. Il est possible de la polariser en sens inverse pour en augmenter l'épaisseur. Si la tension est suffisante, toute l'épaisseur du semi-conducteur peut être déplétée.

2.2.4 Conclusion

La source radioactive que l'on étudie va conduire à l'émission de β^+ . Ceux-ci, vont interagir dans les tissus pour créer des e^- et des γ . Ce sont ces trois types de rayonnements qui vont traverser le volume sensible du capteur et y créer des porteurs de charges libres. La diode créée par la jonction P-N est l'élément de base du capteur.

Grâce aux propriétés des semi-conducteurs, cette zone déplétée va assurer la conduction des porteurs de charges libres créés par les rayonnements tout en limitant le courant de fuite, source de bruit. Nous allons maintenant voir comment cet élément de détection est employé au sein des détecteurs.

2.3 La technologie CMOS et les capteurs MAPS

2.3.1 Introduction

Nous avons vu que la jonction P–N pouvait constituer une diode et même une bonne méthode de collection des charges générés par l’interaction du rayonnement qui la traverse. Pour construire un capteur d’image, avec de nombreux éléments de détection, il est nécessaire de concevoir une méthode pour convertir le courant électrique en signal, regrouper le signal de tous les pixels, l’amplifier, le numériser, *etc.* afin de créer une image.

Les micro-circuit CMOS proposent une méthode ou une part importante des opérations sont intégrées au pixel. Même si historiquement, ce sont les CCD qui ont permis d’amener les semi-conducteurs à dominer les capteurs d’images, aujourd’hui, les pixels à micro-circuits CMOS sont présents dans tous les principaux domaines de l’imagerie scientifique.

2.3.2 La technologie CMOS

Les micro-circuits CMOS

Le terme CMOS fait référence à des circuits électroniques basés sur des transistors à semi-conducteurs ainsi qu’à leurs procédés de fabrication. Les éléments de ces circuits sont des portes logiques, des inverseurs, des amplificateurs, *etc.*, construits à l’aide de transistors MOSFET (*Metal-Oxide-Semiconductor Field-Effect Transistor*). Un MOSFET est constituée d’un substrat de silicium dopé P ou N, à la surface duquel on va créer deux zones fortement dopées, N ou P respectivement. Ces zones sont appelées la « source » et le « drain ». Une électrode, la « grille », est placée entre ces deux zones. La figure 2.5 illustre cette structure dans le cas d’un substrat de type P (transistor P-MOS) et la figure 2.6 dans le cas d’un substrat dopé N (transistor N-MOS).

L’assemblage constitue un transistor. Selon les tensions appliquées entre la grille et la source ou le drain et la source, l’assemblage se comportera comme un interrupteur ouvert, une résistance ou un générateur de courant. L’utilisation de plusieurs transistors permet de créer des éléments de micro-circuits électriques. Le CMOS est caractérisé par l’utilisation de transistors N-MOS et P-MOS complémentaires au sein d’un circuit. Les transistors sont souvent utilisés par paires comme illustré dans la figure 2.7.

Les CMOS se distinguent par un bruit très faible, une consommation électrique réduite et une grande vitesse.

Pixels CMOS

Dans le cas des capteurs d’images, un circuit CMOS peut être utilisé à l’intérieur du pixel afin d’amplifier et de traiter *in situ* le signal détecté. Le pixel est toujours constitué d’une diode à jonction P–N pour collecter les porteurs de charges libres créés

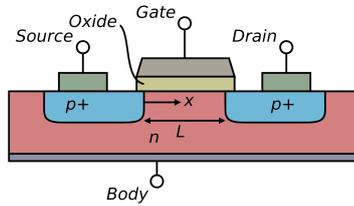


FIGURE 2.5 – Représentation schématique d'un transistor PMOS. D'après [5].

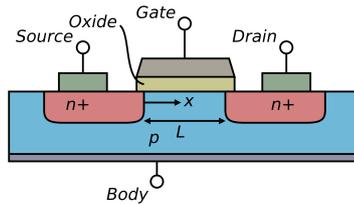


FIGURE 2.6 – Représentation schématique d'un transistor NMOS. Schéma issu de [5].

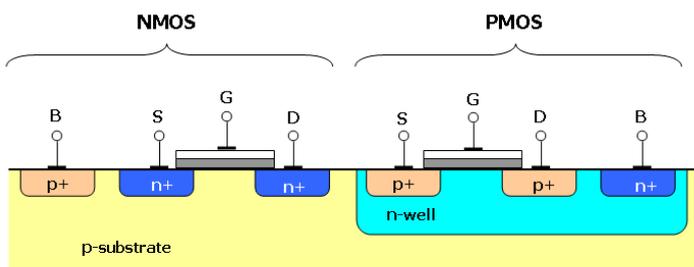


FIGURE 2.7 – Représentation schématique d'un assemblage CMOS, d'après [19].

par le rayonnement électromagnétique ou la particule chargée incidente. La figure 2.8 représente schématiquement un circuit d'amplification simple.

Ce circuit comporte une diode de collection et trois transistors, il correspond à l'architecture nommée « 3T ». Le transistor étiqueté M_{rst} permet la remise à zéro du signal collecté dans la diode, le transistor M_{sf} produit l'amplification du signal et M_{sel} sa lecture.

2.3.3 Les capteurs MAPS pour la détection des particules chargées

Apparition des capteurs à pixels actifs

En 1970, Boyle et Smith développent les CCD (Charged Coupled Devices) [21]. Il s'agit de dispositifs électroniques à semi-conducteurs en silicium conçus pour permettre la manipulation et la lecture de charges présentes dans des séries de diodes. Initialement développés comme analogues électroniques aux modules de mémoire à bulles, la possibilité de manipuler et lire les charges contenues dans une matrice de diodes a rapidement suscité un intérêt pour l'imagerie.

Un capteur d'image CCD est constitué d'un assemblage de diodes (les pixels), organisés en lignes et colonnes. Les charges ne sont pas collectées directement au ni-

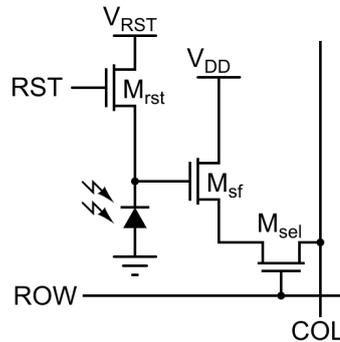


FIGURE 2.8 – Représentation schématique du circuit CMOS d'un pixel actif.

veau de la diode mais transportées de pixel en pixel le long d'une colonne, puis le long d'une ligne au bout de laquelle chaque paquet de charges est converti en tension électrique [12]. On collecte donc un par un le signal des pixels.

1. Tubes cathodiques utilisés jusqu'aux années 1980 pour la captation de signaux vidéo

Les capteurs CCD remplacent rapidement les tubes vidicon¹ ou les films photographiques pour de nombreuses applications. Dans le domaine de l'imagerie scientifique, les astronomes du Jet Propulsion Laboratory développent des capteurs CCD dédiés dès 1973 [12]. En physique des hautes énergies, quelques années plus tard, la découverte de nouvelles particules, notamment le quark charme en 1974, motive la recherche de nouvelles solutions instrumentales pour suivre les trajectoires des particules au sein des grands accélérateurs. Ces particules ont une durée de vie courte et l'étude des trajectoires nécessite une résolution spatiale très fine, de l'ordre du micromètre. Les chambres à bulles et les chambres à fils qui possèdent une résolution spatiale de l'ordre de la centaine de micromètres sont également remplacées par des détecteurs à semi-conducteurs en silicium [6, 7].

Cependant, les capteurs CCD montrent des limites pour leur utilisation en physique des hautes énergies. À cause de leur mode de lecture où les charges parcourent de nombreuses diodes avant d'être mesurées, ils sont fortement sensibles aux dommages causés dans le silicium par les rayonnements. Ainsi, au Large Hadron Collider (LHC) du CERN des capteurs hybrides sont préférés. Ils diffèrent des CCD par une lecture directe du signal au niveau du pixel par un second circuit dédié. Ce mode de lecture est donc moins sensible aux dommages causés dans le silicium. En contrepartie, leur résolution spatiale et leur encombrement augmentent [15].

Au début des années 1990, les progrès de la fabrication industrielle des dispositifs à semi-conducteurs ont permis l'émergence des capteurs à pixels actifs (APS pour Active Pixel Sensor). Ils sont alors perçus comme les remplaçants des CCD [8]. Contrairement aux CCD, ces capteurs contiennent un micro-circuit CMOS qui permet la conversion des charges en tension au sein du pixel. Cela élimine la nécessité de transporter les charges de pixel en pixel et le signal n'est plus dégradé au cours de son parcours sur des longues distances. Ces capteurs nécessitent une tension de fonctionnement faible (quelques volts) et ont montré une faible dissipation énergétique [14]. Les pixels actifs sont parfois qualifiés de monolithiques (*Monolithic Active Pixel Sensor*, MAPS), pour préciser l'intégration du circuit d'amplification à l'intérieur du pixel et les différencier des pixels hybrides.

Les pixels actifs pour l'imagerie scientifique

Les MAPS ont levé de nombreuses limitations pour une parties des applications à l'imagerie scientifique.

La majorité des capteurs d'images sont conçus pour l'imagerie de la lumière visible. Par rapport aux capteurs de particules chargées, le signal provient essentiellement de l'effet photoélectrique des photons de basse énergie. La fréquence de lecture peut être très élevée. Les pixels CMOS ont permis de limiter fortement le bruit dans ces applications où les capteurs CCD voient le bruit augmenter avec la fréquence d'acquisition [14].

Pour certaines applications de l'imagerie optique, comme la microscopie de la fluorescence, la quantité de rayonnement incident par image peut être très faible, on recherchera alors à obtenir le meilleur rapport signal sur bruit possible en réduisant le bruit de lecture dans les pixels au minimum.

En physique des hautes énergies, pour la détection des particules chargées, les MAPS se présentent comme une solution résistante aux rayonnements, capables d'opérer aux faibles températures (contrairement aux CCD) et pouvant être facilement réunis en assemblages de grandes dimensions [8]. Contrairement aux capteurs hybrides, la taille des pixels est comparable à celle des capteurs CCD et leur épaisseur est réduite [15]. La recherche du bruit de lecture le plus faible possible n'est pas la contrainte la plus importante dans cette application puisque les particules chargées conduisent à des dépôts d'énergie et un nombre de charges créées beaucoup plus élevé.

Les problématiques en physique des hautes énergies se rapprochent beaucoup des problématiques des sondes intracérébrales β^+ . D'abord, nous cherchons à détecter des particules chargées, nous ne recherchons ni le niveau de bruit, ni la dynamique des capteurs de lumière visible. Le taux de comptage anticipé est faible, de l'ordre de 10 événements sur la surface du capteur par seconde et nous pouvons donc travailler avec des pixels de grandes surfaces afin de minimiser la consommation énergétique

2.3.4 Conclusion

La technologie des micro-circuits CMOS a permis l'apparition d'un nouveau type de capteurs pixelisés basés sur les semi-conducteurs : les pixels actifs ou MAPS. Après l'apparition des CCD qui ont révolutionné le domaine des capteurs d'images, les MAPS s'imposent dans de nombreuses applications en particulier pour l'imagerie scientifique.

La détection des particules chargées pour la physique des hautes énergies impose des particularités qui ont mené à des développements dédiés. Parce qu'ils amènent l'amplification au plus près des éléments de détection, qu'ils promettent un très bon taux de détection des particules chargées, une grande compacité et une consommation électrique réduite, nous voyons dans ces détecteurs un grand potentiel pour le développement d'une sonde intracérébrale.

2.4 Exemples et modèles de capteurs MAPS pour la détection de particules chargées

2.4.1 Introduction

Les résultats atteints par les précédents détecteurs de particules chargées utilisant des pixels actifs à CMOS ont été des éléments essentiels pour le choix de cette technique pour le capteur de MAPSSIC. Nous allons présenter ici trois capteurs de particules chargées et les résultats associés.

2.4.2 Le capteur MIMOSA 32

Les capteurs de la série MIMOSA ont été développés à l'Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC) afin d'exploiter la technologie des capteurs à pixels CMOS dans la physique des hautes énergies. Cet effort a conduit à la construction en 2013 du premier détecteur équipé de tels capteurs dans l'expérience STAR au RHIC (*Relativistic Heavy Ion Collider*) [4].

Le capteur MIMOSA 32 est le premier capteur conçu dans la technologie CMOS Image Sensor de TowerJazz, dont la largeur de la grille de 180 nm présente une amélioration significative par rapport à celle employée pour le projet STAR de 350 nm [1]. MIMOSA 32 est un véhicule de caractérisation des performances de détection atteintes avec la technologie CMOS employée. En particulier, l'information analogique du signal recueilli par chaque pixel est disponible. Le capteur a été construit avec plusieurs matrices de pixels, chacune permettant d'explorer un ensemble de paramètres différents.

Les résultats des mesures expérimentales qui ont été conduites avec ce capteur nous apportent plusieurs informations d'intérêt pour le développement du capteur de MAPSSIC. La sensibilité du capteur approche 100 % quelque soit la dimension des pixels, jusqu'à $20 \times 40 \mu\text{m}^2$ et quelques soient les conditions d'irradiation et de température. La figure 2.9 illustre ces résultats. La résolution spatiale pour des pixels de $20 \times 20 \mu\text{m}^2$ est d'environ $4 \mu\text{m}$. Enfin, le taux de faux coups attendu est estimé entre 10×10^{-9} et 10×10^{-5} coups/pixel/lecture selon le seuil de détection envisagé des discriminateurs, de 5 à 10 mV.

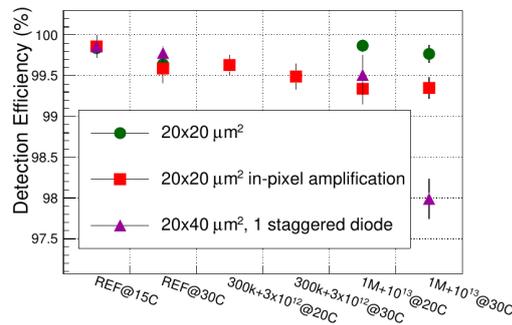


FIGURE 2.9 – Valeurs de sensibilité de MIMOSA 32 pour différentes tailles de pixels et différentes conditions d'irradiation et de température, extraites de [1].

2.4.3 Le détecteur ALPIDE

La mise à jour des détecteurs de l'expérience ALICE (A Large Ion Collider Experiment) au CERN planifiée pour le deuxième arrêt du LHC en 2019–2020 a conduit le développement des capteurs monolithiques à pixels actifs ALPIDE. ALPIDE est un capteur de 512×1024 pixels. Chaque pixel recouvre une surface de $28 \times 28 \mu\text{m}^2$ [13]. La figure 2.10 présente une vue en coupe du capteur, une impulsion consécutive à la détection d'une particule chargée et une représentation schématique de la mémoire intégrée au pixel.

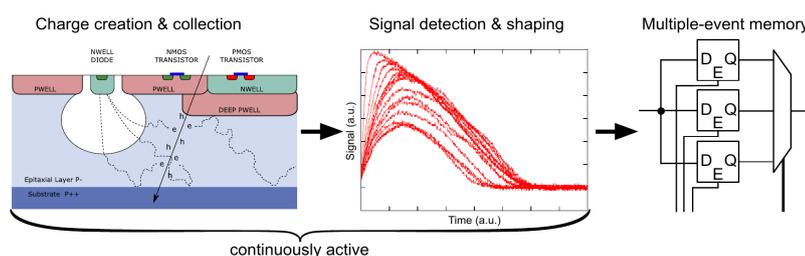


FIGURE 2.10 – Principe de détection de ALPIDE, extrait de [13]. De gauche à droite : Vue en coupe schématique d'un pixel de ALPIDE, représentation des impulsions consécutives d'un événement, représentation schématique de la mémoire dans le circuit CMOS.

Le capteur est composé d'un substrat de type P fortement dopé, sur lequel a été déposée par épitaxie, une technique de croissance d'un cristal sur un support de même nature, une couche de silicium moins fortement dopée P. Au sommet de la zone épitaxiée sont disposés des puits (des zones fortement dopées) P (*PWELL*) et N (*NWELL*) ainsi qu'une diode (*NWELL DIODE*). C'est cette diode qui permet la collection des porteurs de charges libres créées par le passage du rayonnement. Il y a formation d'une zone déplétée à la jonction entre les puits N et la zone épitaxiée dopée P. Les transistors *NMOS* et *PMOS* à l'intérieur des puits respectivement *PWELL* et *NWELL* font partie du circuit CMOS. Celui-ci permet de mesurer les charges dans le pixel, d'amplifier le signal et de le traiter. Enfin le puits annoté *DEEP PWELL* permet d'isoler les puits *NWELL* dans lesquelles sont construites les transistors *PMOS* afin qu'elles n'entre pas en compétition avec la diode pour la création de zones déplétées avec le substrat P.

Dans ce capteur, le circuit CMOS est constitué d'un amplificateur discriminateur qui amplifie le signal et filtre les impulsions selon leur intensité comparée à un seuil minimum et d'une mémoire permettant de stocker les coups enregistrés dans le pixel. Les pixels peuvent être lus séparément, de manière asynchrone. Ce capteur se démarque notamment par une consommation énergétique très faible, moins de $40 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$. L'efficacité de détection des particules chargées est estimée supérieure à 99%. Enfin, le taux de faux coups, c'est-à-dire le nombre de coups par seconde mesuré en l'absence de sources d'événements externe (comme une source radioactive) est très faible, inférieure à 10×10^{-5} faux coups par pixel par événement [13].

2.4.4 MAPS pour l'imagerie biomédicale

La détection des particules chargées à l'aide de MAPS est principalement l'objet d'expériences de physique des hautes énergies. Cependant, il existe au moins un

précédent d'usage pour l'imagerie biomédicale. Dans une publication parue en 2007, Cabello *et al.* [2] présentent l'utilisation de capteurs MAPS pour la détection de β pour l'autoradiographie. L'autoradiographie est une méthode dont l'objectif est d'évaluer la distribution de radio-isotopes à l'intérieur d'une coupe fine de tissus *ex-vivo*. Cabello *et al.* [2] proposent d'utiliser un capteur MAPS *StarTracker* à pixels CMOS pour l'évaluation de la distribution du ^{14}C et du ^{35}S , émetteurs β^- . Leur objectif est d'évaluer les capteurs MAPS et CCD comme potentiels candidats pour améliorer la technique d'autoradiographie. Les auteurs démontrent la possibilité d'utiliser ces capteurs, bien que la qualité des images soit inférieure à celle obtenue à l'aide de films photographiques. La figure 2.11 illustre les images obtenues sur deux coupes du cerveau de la souris avec un film radiosensible, un capteur CCD et un capteur CMOS. On remarque que les capteurs à semi-conducteurs permettent l'identification de plusieurs zones d'hyperfixation (marquée d'une flèche) difficilement discernable avec sur l'image obtenue avec le film.

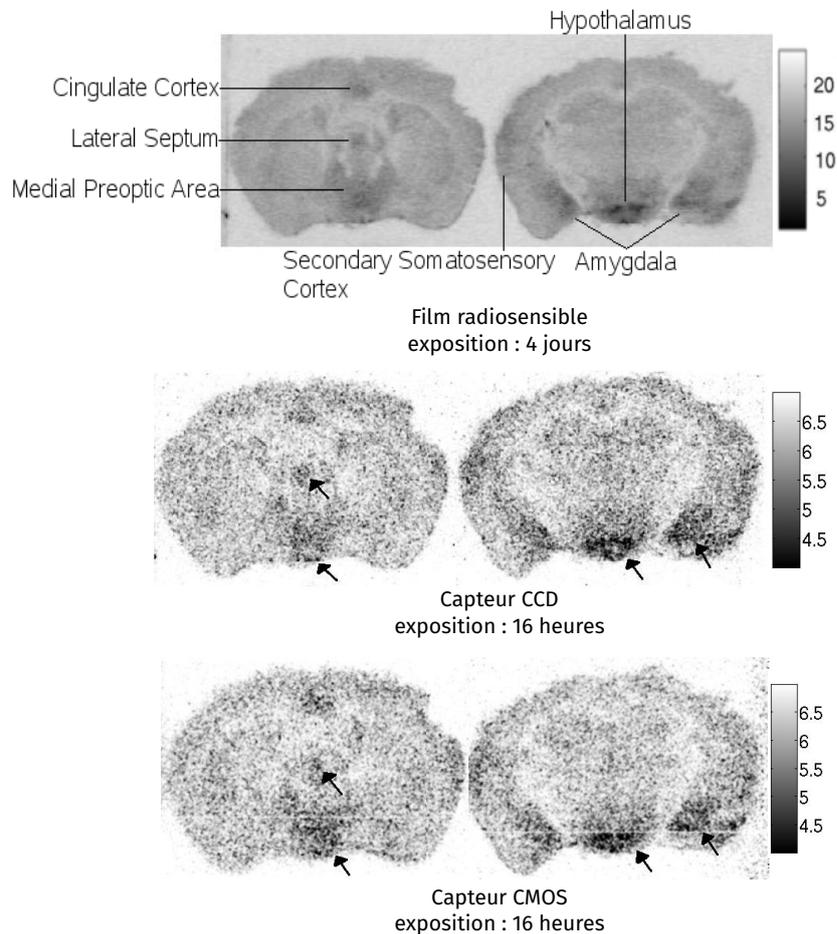


FIGURE 2.11 – Images autoradiographiques de deux coupes du cerveau de la souris obtenues avec un film radiosensible, un capteur d'images CCD et un capteur d'images CMOS. Figures extraites de [2].

Deux améliorations notables sont remarquées. D'abord, le capteur CMOS se dis-

tingue par un niveau de bruit de fond particulièrement bas ($1,11 \times 10^{-5}$ cps \cdot mm⁻²). C'est même inférieure à l'estimation des auteurs du bruit de fond des rayonnements cosmiques. Ensuite, Les capteurs sont très sensibles : le temps d'acquisition des images est de quelques heures, ce qui est perçu comme une amélioration notable par rapport aux films où la durée d'acquisition est de l'ordre de plusieurs jours à plusieurs mois. De plus, la sensibilité du capteur est linéaire à l'activité mesurée, dans toute la gamme de mesure étudiée et vaut 5×10^{-3} cps \cdot mm⁻² \cdot kBq⁻¹ \cdot g avec une source de ¹⁴C. L'activité minimale mesurable a été évaluée à 0,09 Bq.

Malgré un contexte évidemment différent de celui des sondes intracérébrale, ces résultats nous encouragent à utiliser des capteurs MAPS. En effet ces résultats expérimentaux, faible bruit et bonne sensibilité, nous confortent quant à l'adéquation de la technologie de détection MAPS pour l'étude des radiotraceurs émetteurs bêta.

2.4.5 Conclusion

Ces trois capteurs ont montré des résultats en cohérence avec les objectifs de MAPSSIC. Le bruit obtenu est très faible, l'efficacité de détection intrinsèque des capteurs aux particules chargées approche les 100 %. Le capteur MIMOSA 32 nous montre la faisabilité d'un capteur avec une zone épitaxiée de très faible épaisseur, 18 μ m et le circuit des pixels d'ALPIDE est un exemple de consommation électrique très réduite grâce à un pixel intelligent et une stratégie de lecture adaptée.

2.5 Conclusion

La détection directe des e⁺ est une application peu fréquente en imagerie biomédicale. Concevoir un dispositif fortement sensible aux e⁺, faiblement sensible aux γ , pixelisé, de faible encombrement et à très basse consommation énergétique est un défi pour lequel les MAPS s'imposent comme une solution prometteuse.

En effet les capteurs dédiés à la physique des hautes énergies ont montré une sensibilité aux particules chargées proche de 100% , un taux de faux évènements très faibles. Les micro-circuits CMOS dans les pixels permettent l'amplification, mais aussi la numérisation, la discrimination des évènements et même la possibilité de disposer de mémoires. Dans le cas de notre application avec des taux de comptage très faibles et une résolution temporelle que l'on espère de l'ordre de la seconde ces capteurs paraissent adaptés.

De plus, la détection des β originaires de traceurs radioactifs à déjà été démontrée dans le cadre de l'imagerie *ex vivo*, confortant notre idée d'exploiter cette technologie dans le cadre de notre application.

Bibliographie

- [1] Jérôme BAUDOT *et al.*. « Optimization of CMOS pixel sensors for high performance vertexing and tracking ». In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 732 (déc. 2013), p. 480–483. ISSN : 01689002. DOI : 10 . 1016 / j . nima . 2013 . 06 . 101.
- [2] Jorge CABELLO *et al.*. « Digital autoradiography using room temperature CCD and CMOS imaging technology ». In : *Physics in Medicine and Biology* 52.16 (21 août 2007), p. 4993–5011. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : 10 . 1088/0031-9155/52/16/019.
- [3] Jean-Pierre COLINGE et Cynthia A COLINGE. *Physics Of Semiconductor Devices*. Kluwer Academic Publishers, 2002.
- [4] Giacomo CONTIN *et al.*. « The STAR MAPS-based PiXeL detector ». In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 907 (nov. 2018), p. 60–80. ISSN : 01689002. DOI : 10 . 1016 / j . nima . 2018 . 03 . 003.
- [5] CYRIL BUTTAY. *Cross section of a lateral MOSFET*. 2017.
- [6] C. J. S. DAMERELL. « Charge-coupled devices as particle tracking detectors ». In : *Review of Scientific Instruments* 69.4 (avr. 1998), p. 1549–1573. ISSN : 0034-6748, 1089-7623. DOI : 10 . 1063 / 1 . 1148870.
- [7] C.J.S. DAMERELL. « CCD vertex detectors in particle physics ». In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 342.1 (mar. 1994), p. 78–82. ISSN : 01689002. DOI : 10 . 1016 / 0168 - 9002 (94) 91412 - 5.
- [8] Eric R. FOSSUM. « Active pixel sensors : are CCDs dinosaurs ? ». In : IS&T/SPIE's Symposium on Electronic Imaging : Science and Technology. Sous la dir. de Morley M. BLOUKE. San Jose, CA, 12 juil. 1993, p. 2–14. DOI : 10 . 1117 / 12 . 148585.
- [9] J. GODART *et al.*. « PIXSIC : A Pixellated Beta-Microprobe for Kinetic Measurements of Radiotracers on Awake and Freely Moving Small Animals ». In : *IEEE Transactions on Nuclear Science* 57.3 (juin 2010), p. 998–1007. ISSN : 0018-9499, 1558-1578. DOI : 10 . 1109 / TNS . 2010 . 2044804.
- [10] H. J. BHABHA. « On the Penetrating Component of Cosmic Radiation ». In : *Proceedings of the Royal Society A* 164.917 (21 jan. 1938), p. 257.
- [11] INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY, éd. *Compendium of Chemical Terminology Gold Book*. International Union of Pure et Applied Chemistry, 24 fév. 2014.

- [12] JANESICK, JAMES et ELLIOTT, TOM. « History and Advancement of Large Array Scientific CCD Imagers ». In : *Astronomical CCD observing and reduction techniques*, edited by Steve B. Howell. Published 1992 Astronomical Society of the Pacific, vol. 23, San Francisco, CA. ISBN 0-937707-42-4, LCCN 92-71172, p. 1. (1992).
- [13] M. MAGER. « ALPIDE, the Monolithic Active Pixel Sensor for the ALICE ITS upgrade ». In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 824 (juil. 2016), p. 434–438. ISSN : 01689002. DOI : 10.1016/j.nima.2015.09.057.
- [14] Pierre MAGNAN. « Detection of visible photons in CCD and CMOS : A comparative view ». In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 504.1 (mai 2003), p. 199–212. ISSN : 01689002. DOI : 10.1016/S0168-9002(03)00792-7.
- [15] H.S. MATIS *et al.*. « Charged particle detection using a cmos active pixel sensor ». In : *IEEE Transactions on Nuclear Science* 50.4 (août 2003), p. 1020–1025. ISSN : 0018-9499. DOI : 10.1109/TNS.2003.815159.
- [16] Chr. MØLLER. « Zur Theorie des Durchgangs schneller Elektronen durch Materie ». In : *Annalen der Physik* 406.5 (1932), p. 531–585. ISSN : 00033804, 15213889. DOI : 10.1002/andp.19324060506.
- [17] NYLANDER, ANDREAS. « Fabrication and reliability study of thermoelectric modules, Accelerated aging of SAC solder enhanced with BiTe nano particles ». Thèse de doct. Oct. 2015.
- [18] International Commission on RADIATION UNITS {AND} MEASUREMENTS, éd. *Stopping powers for electrons and positrons*. ICRU report 37. Bethesda, Md., U.S.A : International Commission on Radiation Units et Measurements, 1984. 271 p. ISBN : 978-0-913394-31-1.
- [19] REZA MIRHOSSEINI. *CMOS impurity profile*. 2010.
- [20] E A UEHLING. « Penetration of Heavy Charged Particles in Matter ». In : *Annual Review of Nuclear Science* 4.1 (déc. 1954), p. 315–350. ISSN : 0066-4243. DOI : 10.1146/annurev.ns.04.120154.001531.
- [21] W. S. BOYLE et G. E. SMITH. « Charge Coupled Semiconductor Devices ». In : *The Bell System Technical Journal* (April 1970 29 jan. 1970).

Chapitre 3

Développement et caractérisation du capteur MAPS

3.1 Introduction

Une fois convaincus de la pertinence des MAPS pour la détection des particules chargées *in vivo*, nous avons décidé de nous atteler au développement d'un premier prototype de capteur, première étape vers l'élaboration d'une sonde intracérébrale. Ce chapitre présente la conception, la modélisation et la caractérisation expérimentale du premier prototype de capteur pour MAPSSIC.

Nous avons d'abord défini les objectifs élémentaires et les contraintes de conception du capteur. Son développement du capteur a ensuite débuté par une phase de conception numérique des circuits adaptée aux procédés de fabrication accessibles dans l'usine de production. Ce travail a été conduit à l'Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC) de Strasbourg et a fait l'objet d'une thèse de doctorat. Cette étape a également permis de simuler numériquement le fonctionnement du capteur et d'estimer une partie de ses caractéristiques électroniques comme sa consommation énergétique.

Puis, les capteurs ont été produits par une fonderie, dans une usine spécialisée, sur une galette de silicium. La galette de silicium a été amincie et les capteurs découpés. Nous avons pu les exploiter pour monter un banc de test et effectuer les premières campagnes de mesures expérimentales. Ces mesures nous ont permis de mettre en place un système de détection adapté au capteur, de développer les méthodes *ad hoc* pour son exploitation et d'évaluer certaines de ses propriétés électroniques et physiques.

Dans le même temps, nous avons modélisé le capteur au sein de la plate-forme logicielle de simulations Monte Carlo GATE, sur la base des plans de conception. Les résultats des simulations nous ont offert des informations sur les interactions physiques rayonnement-matière dans le capteur et le milieu environnant. Ce modèle nous a permis d'évaluer les caractéristiques de détection du capteur, ainsi que d'explorer des pistes d'optimisation.

Dans ce chapitre, nous allons d'abord présenter la conception du premier prototype de capteur pour la sonde MAPSSIC : les objectifs poursuivis et les choix opérés (section 3.2). Ensuite nous exposerons notre modèle Monte Carlo, les métriques que nous en avons extrait et la manière dont elles peuvent guider l'optimisation de nos

travaux (section 3.3). Enfin nous présenterons la caractérisation expérimentale du capteur, du banc de test aux performances mesurées (section 3.4).

3.2 Conception du capteur IMIC

3.2.1 Introduction

Le capteur est l'élément central de la sonde. Contenu dans la partie implantée du dispositif, il gouverne le choix des autres éléments et détermine la pertinence du dispositif. Notre application doit d'abord proposer un système de détection adéquat à la grandeur physique mesurée, réalisé pour être implanté dans les tissus cérébraux et intégré dans un dispositif autonome, permettant une liberté de mouvements de l'animal totale. Ces trois nécessités déterminent les choix de conception du capteur.

Le premier prototype de capteur doit donc, d'une part, répondre au mieux aux impératifs de l'application, enrichis des retours d'expérience des sondes intracérébrales précédentes et d'autre part, il doit nous permettre de mettre en place rapidement un système d'essais robuste afin de délimiter ses capacités et d'initier la réalisation d'un dispositif implantable.

3.2.2 Objectifs et contraintes

La définition des objectifs et des contraintes s'appliquant au capteur est une étape essentielle pour la conception du premier prototype. Ceux-ci concernent les propriétés de détection, l'implantation cérébrale et les modalités de fonctionnement.

Détection directe des positrons

L'implant est inséré en profondeur dans les tissus d'une structure cérébrale pour y évaluer les variations spatiales et temporelles de la concentration d'un traceur radioactif β^+ . Afin de fournir cette information biologique d'intérêt, le capteur doit posséder la meilleure sensibilité possible au rayonnement β^+ émis par la source radioactive. La détection doit être spécifique à l'activité des tissus environnant, le comptage ne doit pas refléter l'activité des régions distantes comme les autres structures cérébrale ou les foyers de fixation du radiopharmaceutique éloignés comme le cœur ou la vessie.

Puisque les β^+ ont une faible portée dans les tissus, on fait l'hypothèse que leur détection permet de quantifier la concentration de radioactivité locale. L'efficacité intrinsèque du capteur aux β^+ , c'est-à-dire la fraction d'événements effectivement détectés, doit être la plus proche possible de l'unité. Ensuite, afin de limiter la sensibilité à l'activité distante, que l'on assimile au rayonnements secondaires des β , il faut minimiser la détection du rayonnement γ d'annihilation. La détection des e^- est évidemment une limite : leurs propriétés physiques sont très proches de celles des β^+ mais ils sont issus pour partie des interactions du rayonnement γ dans l'organisme.

Localisation spatiale

Les capteurs MAPS nous fournissent l'opportunité d'explorer un détecteur fortement pixelisé. L'ambition associée est d'obtenir une information sur la distribution spatiale de la source radioactive plus fine que pour PIXSIC.

Une partie de la localisation de la source est assurée par le principe même de la détection directe. En optimisant la détection des β^+ plutôt que celle des γ , on limite

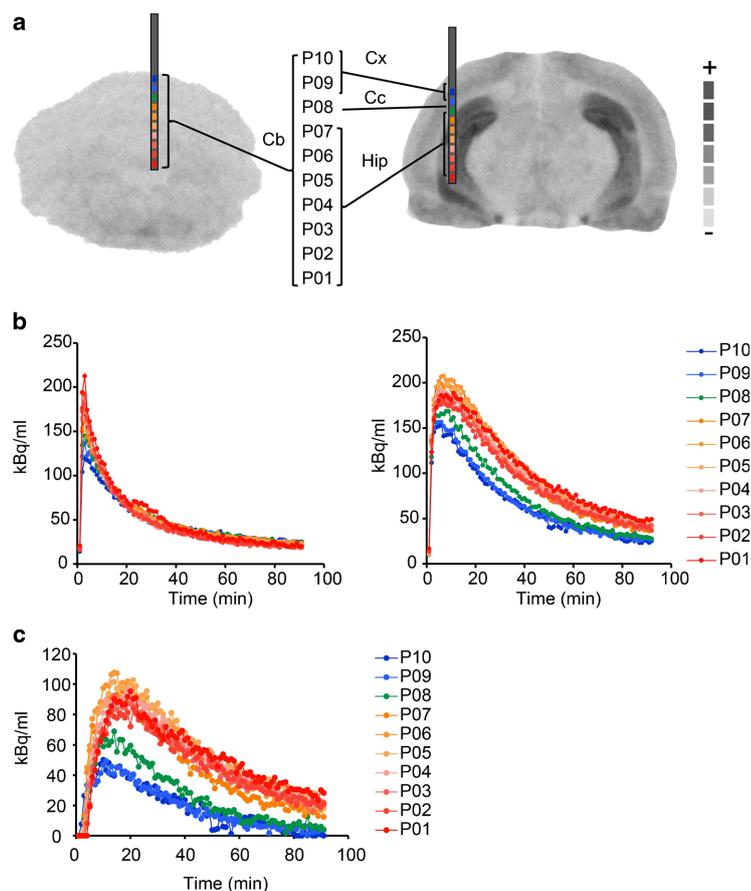


FIGURE 3.1 – Figure extraite de [2] représentant *a* : des coupes *ex vivo* des régions implantées, les niveaux de gris représentent la concentration radioactive mesurée par autoradiographie ; *b* : les courbes activité–temps mesurées par les deux capteurs.

le volume de détection à la portée des premiers. La portée dépend de l'énergie de la transition β^+ , voir le chapitre 1.

PIXSIC grâce à ses dix éléments de détection le long de son axe permet d'apprécier encore plus finement l'origine des événements détectés, donnant une information sur les variations de l'activité volumique dans la source. La figure 3.1 illustre ces variations. Deux sondes sont implantées simultanément dans le cervelet (*a et b, gauche*) et dans l'hippocampe (*a et b, droite*). Dans le cervelet d'activité homogène, tous les pixels mesurent une activité similaire, les courbes activité–temps se confondent. Dans l'hippocampe, la sonde traverse trois régions d'activités volumiques différentes : le cortex visuel primaire (*Cx*), le *splenium* du corps calleux (*Cc*) et l'hippocampe (*Hip*). On remarque alors que les courbes activités–temps sont séparées en trois niveaux, cohérents avec les niveaux d'activité volumique dans les trois régions.

Avec MAPSSIC, nous souhaitons explorer les possibilités d'amélioration de ces capacités de localisation spatiale. Pour avoir accès à une information spatiale plus fine, les pixels doivent être plus nombreux et de plus petite surface. Ceux de PIXSIC ont une surface de $500 \times 200 \mu\text{m}^2$.

Géométrie de l'implant

1. Les termes « sonde » et « implant » sont utilisés ici indifféremment pour décrire la partie implantée du dispositif

2. Lignée de rats albinos développée au *Wistar Institute* en 1906.

Un ou plusieurs capteurs doivent être intégrés sur un implant¹ longiligne, implantable dans le cerveau d'un rat de manière à atteindre n'importe quelle structure cérébrale d'intérêt. Le crâne du rat (de la souche Wistar²) mesure environ 10 mm de long d'un axe dorso-ventral du bregma à la ligne interaurale [12]. C'est la longueur que doit faire la sonde, à laquelle il faut ajouter une section hors du crâne de quelques millimètres pour les connexions électroniques et la manipulation de la sonde.

La zone sensible du capteur doit couvrir une hauteur au minimum égale à la hauteur des structures étudiée. Typiquement, pour les études réalisées avec PIXSIC, ces structures sont l'hippocampe, le striatum et le cervelet. Si on considère une implantation dorso-ventrale de la sonde, les plus grands diamètres du cervelet ou du striatum mesurent approximativement 7 mm, d'après les planches de l'atlas de Paxinos et Watson [12]. Les structures de l'hippocampe, dans l'axe dorso-ventral, sont plus petites. On peut donc retenir que la longueur de la zone sensible doit couvrir environ 7 mm.

L'épaisseur de l'implant répond à une triple contrainte. Sur la base de l'expérience apportée par PIXSIC, on a observé qu'une sonde de silicium de 200 μm d'épaisseur est trop fragile pour l'implantation. On s'attend à retrouver cette limite pour MAPSSIC. Pour PIXSIC, il a fallu également minimiser l'épaisseur pour diminuer la sensibilité du capteur aux rayonnements γ d'annihilation. Les capteurs MAPS envisagés pour MAPSSIC sont une solution à ce problème car le volume de détection des pixels ne s'étend pas au delà de la zone épitaxiée sans tension additionnelle de déplétion. Enfin, une sonde de diamètre trop élevé pourrait contribuer aux risques d'altérer les tissus, sans que le diamètre maximum acceptable ne soit connu avec précision (l'impact de l'implantation chronique des sondes intracérébrales sera discuté dans le chapitre 4). Pour le premier prototype de sonde, nous avons retenu pour objectif de contenir l'épaisseur de l'implant sous les 500 μm .

Amplification, numérisation et transmission du signal

Le signal obtenu par le capteur de PIXSIC était fortement sujet aux bruits d'origine électromagnétique en raison de l'éloignement entre le lieu de collection du signal, dans les pixels, et son amplification dans un module situé en haut de sonde. Le nouveau capteur doit minimiser cet effet, le taux de faux coups doit être le plus faible possible.

Le signal amplifié doit être aisément transféré vers le module de communication sur le dos de l'animal, idéalement sous forme d'un signal numérique. Ce module doit également pouvoir piloter le capteur.

Consommation électrique

La consommation électrique est un paramètre important à optimiser. Elle définit l'autonomie du système alimenté sur batterie. Concernant le capteur, il faut considérer de plus l'échauffement thermique. L'élévation de température de la sonde ne doit pas altérer les tissus. Nous avons établi pour le premier prototype de limiter l'élévation au contact de la sonde à 1 °C. Cette différence de température reste dans l'intervalle des fluctuations thermiques habituelles dans le cerveau du rat (voir chapitre 4).

Des simulations numériques par méthode des éléments finis ont été conduites pour estimer la puissance dissipée nécessaire à un tel échauffement au contact du capteur [6]. On fait l'hypothèse prudente que le cerveau se comporte comme un volume d'eau homogène sans la thermorégulation apportée par la circulation. De plus,

il faut considérer qu'une sonde peut-être conçue à l'aide de plusieurs capteurs et que les conditions des expériences *in vivo* nous imposent d'implanter jusqu'à deux sondes simultanément. Un volume de silicium des dimensions anticipées de l'implant ($10\text{ mm} \times 500\text{ }\mu\text{m} \times 600\text{ }\mu\text{m}$) a été modélisé dans un volume sphérique d'eau à $37\text{ }^\circ\text{C}$ représentant le cerveau du rongeur. L'élévation de la température au contact de l'implant reste inférieure à $1\text{ }^\circ\text{C}$ pour une puissance dissipée de 4 mW . Si l'on fait l'hypothèse que chaque sonde sera constituée de deux capteurs (ce qui sera discuté dans le chapitre 4), soit quatre capteurs implantés simultanément dans les tissus cérébraux, nous fixons une limite haute à la puissance dissipée par capteur de 1 mW .

3.2.3 Procédé de fabrication

Sur les bases des considérations précédentes, un premier modèle de capteur a été développé. Il a été baptisé *IMIC* pour Imageur Moléculaire Intra Cérébral. Afin de concevoir un dispositif fortement sensible aux e^+ tout en limitant le bruit au maximum nous avons choisi de créer un capteur à pixels actifs (MAPS, voir chapitre 2).

À partir des résultats expérimentaux encourageant du capteur MIMOSA 32 pour la détection des particules chargées et de son volume sensible de faible épaisseur ($18\text{ }\mu\text{m}$), nous avons fait l'hypothèse qu'un capteur doté des mêmes caractéristiques devrait posséder une bonne efficacité intrinsèque de détection des β^+ tout en limitant sa sensibilité aux γ , dépendante du volume de la zone sensible (voir chapitre 2). Ainsi, nous avons orienté le développement de ce premier prototype vers le même procédé de fabrication *CMOS Image Sensor* $0,18\text{ }\mu\text{m}$ de *TowerJazz* utilisé pour la conception de MIMOSA 32.

3.2.4 Géométrie du capteur

Le capteur prend la forme d'un parallélépipède de silicium, de longueur 12 mm , de largeur $610\text{ }\mu\text{m}$ et d'épaisseur $280\text{ }\mu\text{m}$ (voir figure 3.2).

Sur le capteur, les pixels sont rassemblés en une matrice de 16×128 éléments. La matrice entière mesure $6200\text{ }\mu\text{m}$ de long et $480\text{ }\mu\text{m}$ de large. Elle ne couvre donc pas entièrement le capteur. En largeur, elle est encadrée par deux zones de silicium sans pixels, $69,34\text{ }\mu\text{m}$ à gauche, $60,66\text{ }\mu\text{m}$ à droite. En longueur, les pixels sont alignés le long d'un des bords du capteur. Une mince zone de $26,35\text{ }\mu\text{m}$ sans pixels est également prévue entre le bord du capteur et le bord de la matrice. L'autre partie du pavé de silicium dans la longueur, celle où les pixels ne sont pas présents, est surtout dédiée au support mécanique de la matrice de pixels. On y trouve des pistes métalliques pour conduire le signal, un circuit dédié à la transmission du signal vers le microcontrôleur et les connecteurs métalliques à l'extrémité.

Les capteurs sont fabriqués en plusieurs exemplaires dans une galette de silicium (ou *wafer*). Les zones sans pixels sur les bords des capteurs autour de la matrice permettent notamment d'assurer une marge suffisante pour la découpe du *wafer*.

3.2.5 Pixels

Dans l'épaisseur du capteur, la matrice de pixels est composée de trois couches (voir l'architecture du capteur ALPIDE, chapitre 2, figure 2.10). D'abord une couche de $10\text{ }\mu\text{m}$ d'épaisseur contenant les pistes métalliques et les circuits CMOS. En dessous, une couche de silicium épitaxié de $18\text{ }\mu\text{m}$ d'épaisseur. Les particules chargées vont y créer des porteurs de charges libres qui pourront être détectés (voir le chapitre 2).

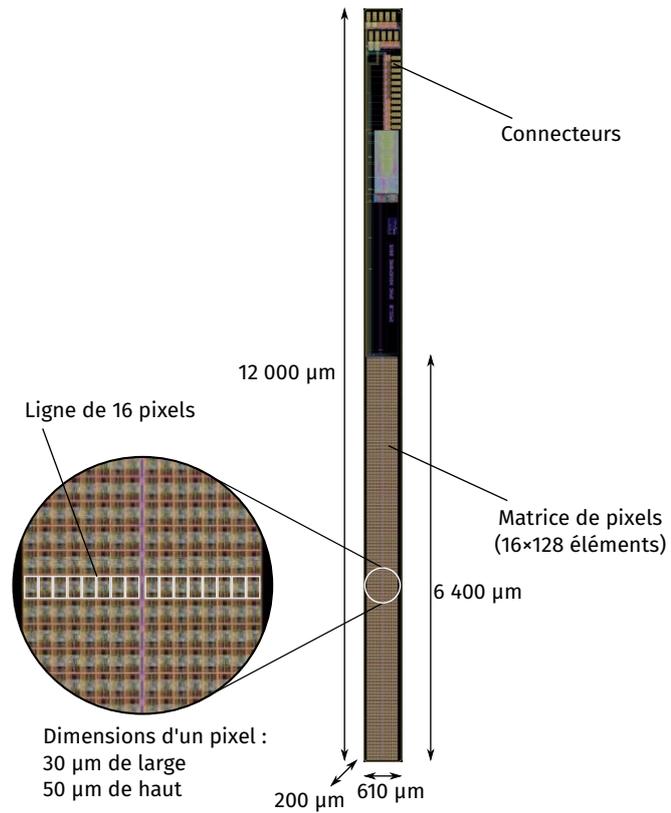


FIGURE 3.2 – Représentation du modèle du capteur IMIC issue du logiciel de conception *cadence*. Le capteur de silicium est un parallélépipède de dimensions $610 \times 280 \times 1200 \mu\text{m}^2$, dans sa partie basse se trouve une matrice de 16×128 pixels, de dimensions $30 \times 50 \mu\text{m}^2$ chacun.

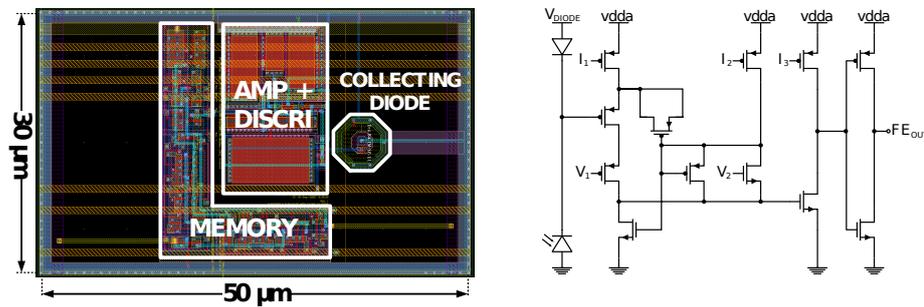


FIGURE 3.3 – Représentation du modèle de conception d'un pixel d'IMIC et du circuit associé d'après le capteur ALPIDE.

Sous la couche épitaxiée se trouve un substrat de silicium. L'épaisseur de ce substrat est d'abord dépendante du *wafer* utilisé lors de la fabrication, puis aminci. Au retour de l'usine de production, le substrat était aminci à environ 250 µm, soit une épaisseur totale du capteur de 280 µm.

La diode de collection est polarisée en sens inverse. Sans tension additionnelle de polarisation on considère que la zone sensible s'étend sur l'épaisseur de la zone épitaxiée. Parmi les capteurs de particules chargées développés à l'IPHC, le procédé de fabrication utilisé pour la conception de MIMOSA 32 est un de ceux qui nous assure la plus fine épaisseur épitaxiée.

Les pixels, individuellement, sont rectangulaires et mesurent 50 µm de long par 30 µm de large. Le capteur MIMOSA 32, qui nous sert de référence pour ce processus de fabrication, a montré de bons résultats avec des pixels de 20 × 40 µm². On fait l'hypothèse que ces performances seront conservées avec une surface de 30 × 50 µm². Utiliser la surface la plus grande possible pour ces pixels nous permet de réduire la consommation électrique du capteur. Chaque pixel contient une diode de collection et un circuit CMOS. Ce circuit est inspiré du capteur ALPIDE (voir chapitre 2). Il est constitué de 12 transistors qui assurent les opérations d'amplification, de discrimination et de numérisation du signal. La figure 3.3 est une représentation schématique du pixel et du circuit associé.

Lorsqu'un coup est détecté, il est enregistré dans une mémoire à 1 bit. Celle-ci enregistre donc un état binaire traduisant l'absence ou la présence d'une charge collectée depuis sa dernière réinitialisation. La présence de cette mémoire est un atout significatif : la lecture peut être désynchronisée de la détection. Sans mémoire, on ne dispose que de quelques dizaines de microsecondes pour lire le coup. Avec la mémoire, on peut mettre en place des stratégies plus lentes de lecture, économisant ainsi l'énergie consommée par le capteur.

3.2.6 Lecture des pixels et communication avec le système autonome

Le microcontrôleur connecté au capteur est chargé de commander la lecture de la matrice de pixels. Les 128 lignes de 16 pixels sont lues une par une. À la lecture de chaque ligne, les mémoires des pixels de la ligne sont réinitialisées. On appelle cette méthode de lecture le *rolling shutter*. Une fois la lecture des 128 lignes achevée, les données des 2048 pixels sont envoyées vers le microcontrôleur sous la forme d'un objet de 2048 bits : une image à deux dimensions de 16 × 128 éléments binaires. Entre deux phases de lecture, on programme un temps d'attente pendant lequel les pixels

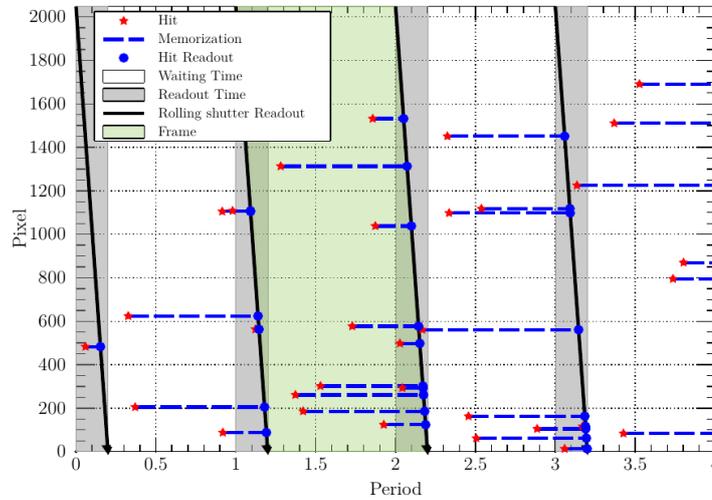


FIGURE 3.4 – Schéma décrivant le mode de lecture des pixel, d'après [6]

enregistrent les coups. Ainsi, plus les phases de lecture sont distantes dans le temps, moins la consommation électrique est importante. La figure 3.4 illustre la séquence de lecture par *rolling shutter*.

Cette méthode a deux revers. D'abord, la profondeur de la mémoire, un bit, ne permet pas aux pixels de compter plus d'un coup entre deux lectures. La fréquence du cycle de lecture doit donc être suffisamment élevée pour limiter l'empilement des coups dans un pixel. Ensuite, puisque la matrice est lue ligne par ligne, toujours dans le même ordre, l'instant de début et de fin de la période d'intégration sont différents d'un pixel à l'autre. Le temps d'intégration du signal est le même pour tous les pixels mais si une particule chargée traverse plusieurs pixels de la matrice pendant la phase de lecture, une partie des coups générés peut faire partie d'une première image envoyée au microcontrôleur, tandis qu'une autre partie des coups fera partie de l'image suivante. Il s'agit donc de choisir un temps de lecture petit devant le temps d'attente. La communication entre le microcontrôleur et le capteur, commandes et données, est effectuée par une liaison *Serial Peripheral Interface* (SPI).

3.2.7 Simulation du bruit et de la puissance électrique consommée

Pendant la conception, des simulations ont été entreprises à l'aide du logiciel *Cadence Virtuoso Analog Design Environment* afin d'anticiper les caractéristiques du pixel.

Le bruit au niveau de la diode de collection a été estimé en terme de charge de bruit équivalente (ENC, *Equivalent Noise Charge*) inférieur à $10e^-$. Cela nous permet d'estimer le seuil minimum nécessaire pour la discrimination inférieur à $100e^-$, soit un seuil en énergie déposée d'environ 360 eV [6].

Nous avons évalué la consommation électrique de chaque pixel égale à 55 nW, soit $113\mu\text{W}$ pour la matrice entière. Cette valeur est largement inférieure à la valeur limite de 1 mW que nous avons fixé.

3.2.8 Conclusion

Nous avons conçu un premier prototype de capteur pour MAPSSIC. Le processus de fabrication employé et le circuit CMOS ont tout deux été déjà validés sur des détecteurs de particules chargées à pixels actifs. Nous sommes donc confiants sur les capacités de ce capteur à détecter les β^+ avec un bruit très faible et une dissipation thermique réduite.

Nous avons minimisé l'épaisseur de la couche épitaxiée pour réduire la détection des γ . Les dimensions des pixels, la numérisation du signal et son enregistrement sur un bit par pixel, ainsi que la lecture du capteur par *rolling shutter* devraient contribuer à réduire la consommation électrique de la sonde. Le nombre élevé de pixels dans la matrice (16×128), par rapport à PIXSIC, nous promet une amélioration de la localisation des événements.

La longueur du capteur, la longueur de la zone sensible et le placement des connecteurs respectent le cahier des charges établi précédemment. Cependant, la section de la sonde ($610 \times 280 \mu\text{m}^2$) a été surdimensionnée par rapport à notre proposition initiale ($500 \mu\text{m}$ dans sa plus grande dimension). Dans le cadre d'un premier prototype produit en petite série (une cinquantaine de capteurs), nous avons souhaité minimiser les risques de pertes matérielles en nous assurant de la bonne robustesse des capteurs, défaut critique de PIXSIC.

3.3 Simulations Monte Carlo

3.3.1 Introduction

Afin de comprendre les mécanismes qui sous-tendent les propriétés de détection, d'évaluer les capacités du capteur, de le comparer aux précédentes sondes intracérébrales et d'optimiser sa conception, nous avons construit un modèle numérique à l'aide de la plate-forme de simulations Monte Carlo GATE 7.0 [7].

GATE regroupe des outils logiciel développés par la collaboration *OpenGATE*. Ils sont dédiés à la modélisation numérique des systèmes d'imagerie médicale et de radiothérapie. Sur la base d'une application de *Geant4 (Geometry and Tracking)*, GATE permet de simuler le passage des particules à travers la matière. GATE intègre également les données physiques de nombreuses sources radioactives. La plate-forme comprend des outils pour la modélisation rapide des principaux systèmes d'imagerie, leur géométrie, leur système de détection et une partie des opérations de traitement du signal.

Nous avons simulé dans GATE le capteur en nous basant sur le modèle du premier prototype décrit précédemment. Au niveau des processus physiques, nous avons simulé les interactions rayonnement-matière mais pas la diffusion des porteurs de charges libres ni leur recombinaison. Le circuit CMOS et les éventuelles opérations de traitement d'image après l'acquisition n'ont pas été modélisés dans GATE.

3.3.2 Modèle numérique

Le modèle numérique créé avec GATE contient essentiellement les paramètres géométriques et les matériaux du système, les caractéristiques de la source radioactive et les processus physiques simulés.

Capteur

Le modèle du capteur est un parallélépipède de silicium de $610 \times 12000 \times 200 \mu\text{m}^3$. Son épaisseur est plus faible que celle du prototype en sortie de fonderie ($200 \mu\text{m}$ au lieu de $280 \mu\text{m}$) à cause d'une variation entre l'amincissement planifié pendant la conception et le résultat effectif. Un second parallélépipède est modélisé à l'intérieur du premier, de dimensions $480 \times 190 \times 6400 \mu\text{m}^3$, il représente la matrice de pixels. Cette région est identifiée comme le volume sensible de la simulation, celui dans lequel toutes les interactions entre le silicium et les rayonnements incidents seront enregistrés. La figure 3.5 présente la géométrie du capteur.

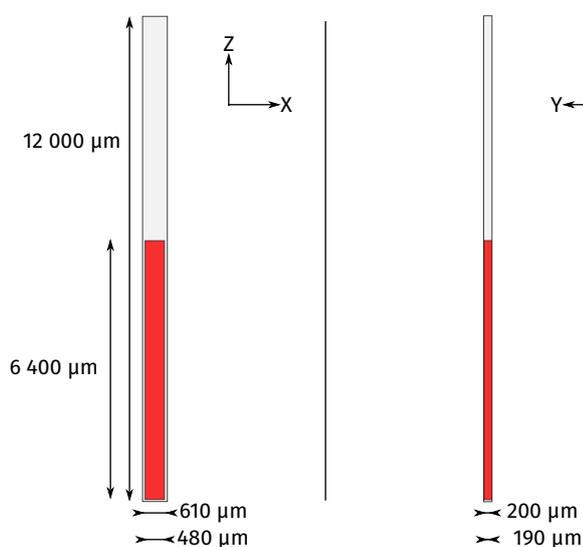


FIGURE 3.5 – Géométrie du modèle du capteur dans GATE constitué de deux parallélépipèdes de silicium. La parallélépipède extérieur mesure $610 \times 200 \times 12000 \mu\text{m}^3$ à l'intérieur duquel le second, en rouge, mesure $480 \times 190 \times 6400 \mu\text{m}^3$. Lors de la simulation toutes les interactions dans le volume sensible, le parallélépipède interne, ont été enregistrées. Les pixels ne sont pas modélisés dans GATE mais pendant l'analyse des données de la simulation Monte Carlo. La figure de gauche est une coupe dans le plan (Z,Y) plan, la figure de droite est une coupe dans le plan (Z,X).

Source radioactive et fantôme

La source simulée est une solution aqueuse homogène de ^{11}C , de ^{15}O ou de ^{18}F , émettrices β^+ pures. Elle remplit un volume cylindrique de hauteur 30 mm et de diamètre 46 mm. Le capteur est placé au centre du cylindre comme illustré sur la figure 3.5.

Le cylindre d'eau est appelé « fantôme ». Ses dimensions ont été choisies identiques à celles de la source utilisée pour les simulations Monte Carlo et la caractérisation expérimentale de PIXSIC.

Le fantôme est constitué d'eau afin de se placer dans des conditions similaires à celles rencontrées expérimentalement. De plus les interactions rayonnement-matière y sont similaires à celles rencontrées dans les tissus cérébraux.

Processus physiques

Les processus physiques simulés sont les interactions, aux basses énergies, des γ , e^- et e^+ avec le milieu. Le modèle des interactions physiques utilisé est *Penelope*, une intégration dans Geant4 du modèle développé pour le logiciel de simulations Monte Carlo PENELOPE. Elle inclut un modèle adapté aux basses énergie des processus électromagnétiques pour les γ , les e^- et les e^+ [7].

Étant donné les faibles dimensions des éléments étudiés, tous les seuils minimum de production de particules secondaires ont été modifiés à l'énergie correspondant à un parcours de $1\ \mu\text{m}$ dans le milieu.

Nous avons enregistré toutes les interactions physiques simulées dans le silicium de la zone sensible. Pour chaque interaction, nous avons retenu : le type de l'interaction, la nature de la particule impliquée, la position de l'interaction, la quantité d'énergie déposée, un identifiant unique de la désintégration radioactive de la source à l'origine de la particule impliquée dans l'interaction et la position de cette désintégration.

Lorsque plusieurs interactions dans la zone sensible sont issues de la même émission de la source, nous appelons ce groupe d'interactions un « événement ».

3.3.3 Propriétés de détection

Afin de caractériser les propriétés de détection du capteur IMIC modélisé, nous avons établi plusieurs métriques : l'efficacité de détection, l'énergie déposée et la sensibilité. Nous allons présenter les définitions de ces métriques avant de détailler les méthodes d'analyse numérique.

Détection directe et indirecte

Lorsque qu'une particule (qu'on appellera « primaire ») interagit avec le milieu, elle peut entraîner via les processus physiques d'interactions rayonnement-matière la génération de nouvelles particules dites « secondaires ». Par les règles de fonctionnement de la simulation Monte Carlo, la particule primaire est d'abord entièrement simulée. Puis, lorsqu'elle n'est plus transportée (parce qu'elle a perdu toute son énergie, qu'elle est sortie des limites de la simulation ou qu'elle a disparu via un processus physique), la simulation traite les particules secondaires.

Nous associons à chaque événement, un groupe d'interactions enregistrées issues de la même désintégration de la source, la nature de la particule qui en est à l'origine. Nous l'identifions à partir de la première interaction de l'événement enregistrée, c'est-à-dire la particule la plus antérieure dans la chaîne de génération des particules secondaires ayant interagi dans le volume sensible. On aura donc, avec une source émettrice β^+ pure, des événements « e^+ » lorsque le β^+ émis par la source parvient à atteindre la zone sensible, des événements « γ » lorsque le e^+ n'atteint pas la matrice mais que son rayonnement d'annihilation (ou de freinage) y dépose de l'énergie, des événements « e^- », lorsque ni β ni le γ d'annihilation n'atteignent le volume sensible mais qu'un e^- (Compton) généré dans le milieu alentour y interagit.

À partir de cette nomenclature, nous distinguons ensuite les événements « directs » et les événements « indirects ». Quand un événement est une détection directe d'un β^+ , c'est-à-dire qu'il est identifié « événement e^+ », il est qualifié de « direct ». Quand un événement n'est pas une détection directe d'un β^+ , mais une détection indirecte de la désintégration via une particule secondaire du β^+ créée dans le milieu (γ ou e^-) on considérera qu'il s'agit d'un événement « indirect ».

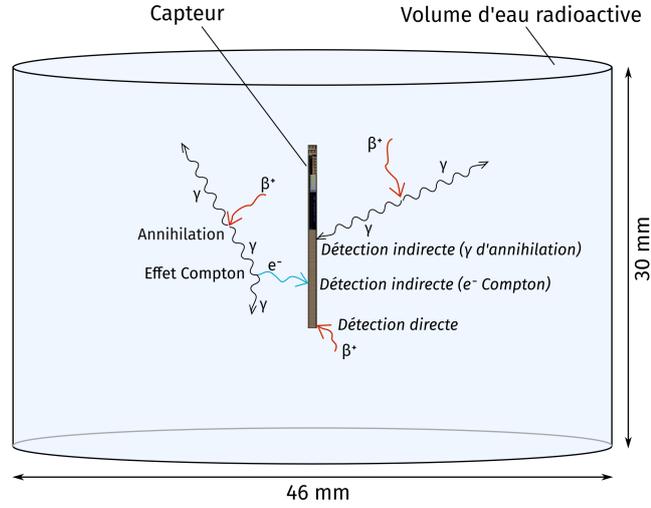


FIGURE 3.6 – Représentation du modèle utilisé pour les simulations Monte Carlo. La sonde est un parallélépipède de silicium au milieu d'un volume cylindrique d'eau de hauteur 30 mm et de diamètre 46 mm. On a indiqué schématiquement trois exemples d'évènements : une détection directe du β^+ , une détection indirecte via un γ d'annihilation et une détection indirecte via un e^- Compton.

Comme nous l'avons détaillé précédemment, lorsqu'un β^+ interagit directement avec le capteur, l'évènement détecté fournit une information sur la radioactivité locale. La portée du β^+ est très faible dans l'eau ou dans les tissus cérébraux. Au contraire, dans le cas de la détection indirecte, puisque les γ sont très pénétrants, il n'est pas possible de restreindre la position de la désintégration au voisinage du capteur. La figure 3.6 représente le modèle du capteur et de la source et présente schématiquement trois exemples de détection : une détection directe du β^+ , une détection indirecte via un γ d'annihilation et une détection indirecte via un e^- Compton.

Efficacité de détection

Pour un petit volume v du volume source, l'efficacité de détection e est définie comme le ratio entre le taux d'évènements originaux d'une désintégration dans v , N (cps) et l'activité dans ce volume A (Bq).

$$e = \frac{N}{A} \quad (3.1)$$

Sensibilité

La sensibilité est définie comme le taux d'évènements N_{source} (cps) par unité d'activité volumique C_{rf} ($Bq \cdot mm^{-3}$) de la source ou d'une source de référence si le modèle contient plusieurs sources ou une source inhomogène.

$$S(\text{cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3) = \frac{N_{source}}{C_{rf}} \quad (3.2)$$

Dans le cas où la source est discrétisée en petits éléments de volume i (voxels) de volumes v_i , d'activité volumique C_i et d'efficacité e_i , on peut écrire :

$$S = \frac{1}{C_{rf}} \sum_i e_i \times C_i \times v_i \quad (3.3)$$

On définit également les sensibilités directes et indirectes. La sensibilité directe est la sensibilité aux événements directs (e^+). On parle de sensibilité indirecte si N_{source} est relatif aux événements indirects (γ et e^-).

Comme la sensibilité directe fournit toujours une information sur l'activité volumique au voisinage du capteur, le rapport entre la sensibilité directe et la sensibilité indirecte est considéré comme une métrique de signal sur bruit [9, 16].

Énergie déposée

L'énergie déposée pour un événement est la somme de l'énergie déposée dans le volume sensible par les interactions de la particule incidente et celles de toutes les particules secondaires.

3.3.4 *Analyse numérique*

Les données enregistrées lors des simulations par méthode Monte Carlo sont exploitées par analyse numérique. Cette dernière nous permet d'effectuer deux opérations distinctes. D'une part, évaluer quantitativement les métriques décrites précédemment, d'autre part, appliquer des ajustements au modèle. Nous allons pouvoir appliquer un seuil de détection en énergie, modifier la distribution de la source radioactive, ajuster l'épaisseur de la zone de collection des charges ou encore la surface des pixels.

Variation de l'épaisseur sensible

Le capteur, tel que développé pour le premier prototype, fonctionne sans tension additionnelle de déplétion. On considère que la zone sensible dans laquelle les porteurs de charge libres créés par les interactions des particules incidentes sont collectés est équivalente à l'épaisseur épitaxiée de 18 μm . Une perspective de développement ultérieur pour IMIC est d'employer une tension de déplétion additionnelle afin de rendre sensible une région plus épaisse du capteur, jusqu'à l'épaisseur totale du substrat (la couche supérieure où sont disposés les transistors et le câblage n'étant jamais incluse dans la zone sensible).

Dans les simulations Monte Carlo nous avons inclus la possibilité d'étudier cette déplétion en enregistrant par défaut les interactions dans toute l'épaisseur de la matrice. Il est possible *a posteriori* de filtrer les événements selon leur profondeur d'interaction pour tenir compte ou non de cette tension additionnelle.

Dimensions des pixels

Bien que les éléments de détection ne soient pas modélisés individuellement, on peut traiter les interactions enregistrées dans le volume sensible pour rendre compte des frontières entre les pixels. On peut échantillonner les interactions enregistrées en fonction de leur position et, ainsi, librement modifier la configuration de la matrice de pixels après la simulation Monte Carlo.

Structure	Activité volumique relative	Dimensions (X, Y, Z) (mm)
r. d. c.	0.16	(20, 14, 10)
cervelet	0.11	(7, 10, 7)
str. g.	0.64	(3.5, 3.5, 5.5)
str. d.	0.64	(3.5, 3.5, 5.5)
g. h. g.	1.0	(5, 10, 7)
g. h. d.	1.0	(5, 10, 7)

TABLE 3.1 – Dimensions and activités volumiques relatives des différents régions du modèle de source « cerveau simplifié ».

Distribution de l'activité de la source

On connaît la position d'émission de la source liée à chaque interaction. En conservant ou en rejetant les événements selon cette position, il est possible de modifier la distribution de l'activité volumique de la source radioactive dans le fantôme cylindrique d'eau après la simulation Monte Carlo. En rejetant tous les événements dont l'émission associée provient d'une région donnée de la source, on supprime totalement la source de cette région du fantôme d'eau. De cette manière, on pourra faire varier le rayon de la source cylindrique dans le fantôme (le rayon du fantôme d'eau, lui, ne varie pas). On peut également moduler l'activité volumique de la source. On conserve ou on rejette les événements sur la base d'un tirage aléatoire en fonction de la position de l'émission de la source associée à l'événement. Pour les événements dont l'émission associée est localisée dans la région où l'on souhaite modéliser la plus haute activité, on les conserve tous. Pour les autres, on les conserve avec une probabilité proportionnelle à l'activité que l'on souhaite modéliser dans la région où l'émission associée est localisée.

En pratique, on discrétise la distribution souhaitée de la source en petits éléments de volume (voxels) pour simplifier l'analyse numérique. Afin de caractériser le capteur dans des conditions plus proches du cerveau que le cylindre d'eau, notamment pour prendre en compte les fortes hétérogénéités d'activité volumique entre les régions du cerveau, on a créé une source voxelisée représentant un modèle simplifié de la distribution du ^{11}C -raclopride dans un cerveau de rat. Ce modèle de source est composé de six parallélépipèdes représentant les glandes hardériennes gauche et droite (*g. h. g.* et *g. h. d.*), le striatum, gauche et droit (*str. g.* et *str. d.*), le cervelet et le reste du cerveau (*r. d. c.*). Les dimensions des volumes sont basées sur l'atlas du cerveau du rat de Paxinos et Watson [12]. L'activité volumique de la source est homogène dans chaque parallélépipède et les valeurs relatives des volumes sont basées sur les valeurs de la base de données OSSI-PET [4]. Cette distribution de la source est construite à partir des événements enregistrés dans la simulation Monte Carlo avec une source cylindrique de ^{11}C dans l'eau. On ne modifie que la distribution de la source, pas le fantôme. On fait donc l'approximation que les matériaux et la géométrie des tissus (cerveau, os du crâne, air extérieur, etc.) n'ont pas une influence différente de celle du cylindre d'eau sur les interactions dans le capteur. La figure 3.7 représente la géométrie de ce modèle de source « cerveau simplifié ». Le tableau 3.1 regroupe les dimensions des volumes de la source et leur activité volumique relative.

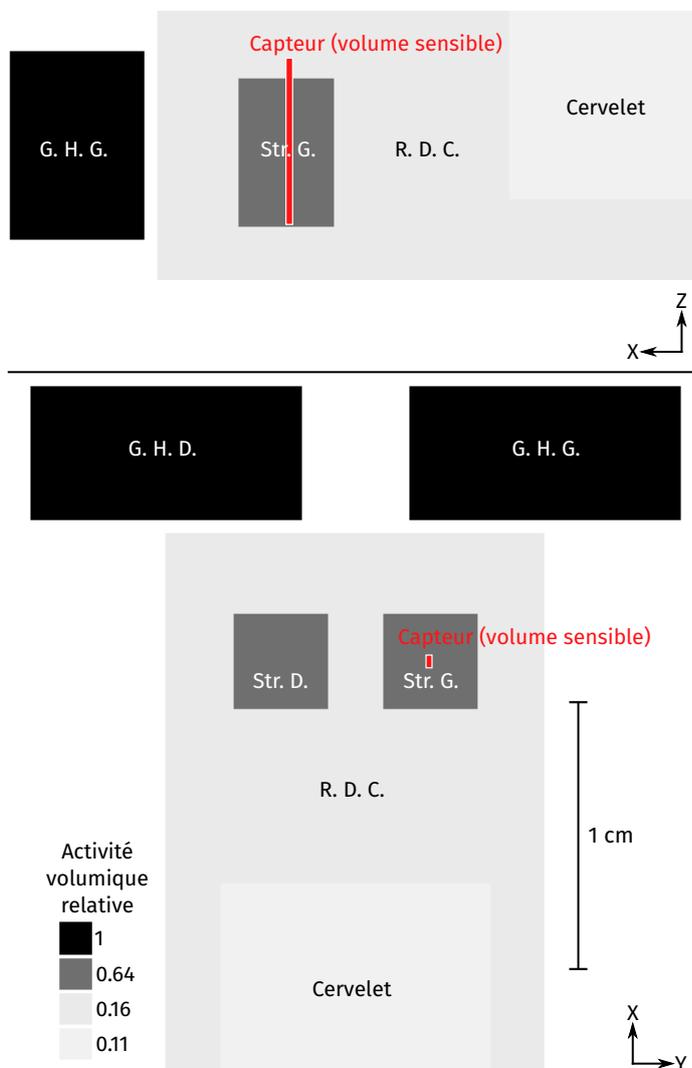


FIGURE 3.7 – Géométrie du modèle simplifié de la distribution du ^{11}C -raclopride dans un cerveau de rat. Le modèle est composé de six volumes : les glandes hardériennes gauche et droite (*g. h. g.* et *g. h. d.*), le striatum, gauche et droit (*str. g.* et *str. d.*), le cervelet et le reste du cerveau (*r. d. c.*). La sonde (en rouge) est implantée au milieu du *str. g.* Les niveaux de gris sont proportionnels à l'activité volumique modélisée basée sur des valeurs réalistes de la distribution du ^{11}C -raclopride. La coupe en haut est dans le plan (Z,X), la coupe du bas dans le plan (X,Y). Les deux représentations des plans de coupe utilisent la même échelle de distances et d'activité volumique.

Seuils en énergie déposée dans les pixels

Sans regroupement des interactions par pixels, l'énergie d'un évènement est la somme des énergies déposées par toutes les interactions qui le compose. Il est possible d'imposer un seuil de détection en énergie dans les pixels. Dans ce cas, on compte seulement les évènements pour lesquels l'énergie déposée dans au moins un pixel est supérieure au seuil. Nous avons ainsi évalué l'impact sur les propriétés de détection d'un seuil de 0 à 40 keV.

Nous anticipons un seuil en énergie nécessaire pour s'affranchir du bruit électronique très bas sur IMIC (360 eV, voir section 3.2.7). Cependant, il nous serait possible d'augmenter ce seuil sur un futur prototype si l'effet sur la détection est positif.

Distribution spatiale de l'efficacité

L'efficacité spatiale a été évaluée avec une épaisseur sensible de 18 μm et sans seuils en énergie. Les positions des désintégrations correspondantes aux évènements enregistrés dans la matrice ont été extraites et échantillonnées en petits éléments de volume (voxels). Pour chacun de ces voxels, l'efficacité a été calculée comme le rapport entre le nombre d'évènements issus d'une désintégration dans ce volume et l'activité simulée dans ce volume.

Énergie déposée

L'énergie déposée a été calculée pour les trois isotopes étudiés. Nous avons comparé le spectre des dépôts d'énergie pour chaque source et chaque type de particule incidente (γ , e^- et e^+). Nous avons calculé les dépôts d'énergie des évènements dans toute la zone sensible (sans prendre en compte les limites des pixels) et les dépôts d'énergie dans les pixels. Lorsque l'on étudie les dépôts d'énergie dans les pixels, on ne retient, pour un évènement, que la valeur du pixel où l'énergie déposée est la plus élevée.

Sensibilité

Les valeurs de sensibilité ont été calculées en suivant l'équation 3.2. L'activité volumique est issue des paramètres du modèle GATE, $1,60 \times 10^6 \text{ Bq} \cdot \text{mm}^{-3}$ pour la source de ^{18}F , $0,80 \times 10^6 \text{ Bq} \cdot \text{mm}^{-3}$ pour la source de ^{15}O et $1,59 \times 10^6 \text{ Bq} \cdot \text{mm}^{-3}$ pour la source de ^{11}C .

En modifiant les sources *a posteriori*, les sensibilités directes et indirectes ainsi que leurs ratios ont été calculés pour des sources radioactives cylindriques de différents diamètres, dans un volume d'eau de diamètre constant. Ainsi, nous avons pu caractériser l'évolution de la sensibilité du capteur en fonction du rayon de la source.

Nous avons comparé les valeurs de sensibilité pour le plus grand diamètre (la source telle que définie dans GATE) avec les valeurs de sensibilités de PIXSIC. Cependant, puisque la géométrie de PIXSIC est différente de celle d'IMIC, nous avons étudié la sensibilité sur une hauteur de volume sensible équivalente.

La sensibilité équivalente S_q est définie comme la sensibilité de tout le volume détection, multipliée par le rapport entre une hauteur de référence h_q et la hauteur totale de la zone sensible. Pour permettre la comparaison avec les valeurs de sensibilité par pixel telles que présentées dans [11], on prend $h_q = 500 \mu\text{m}$.

Nous avons également comparé entre eux la sensibilité de chaque pixel d'IMIC (avec une matrice de 128×16 pixels). Pour cela, nous avons conservé pour chaque

événement uniquement le pixel où le dépôt d'énergie est le plus élevé. On peut alors calculer un indice de non-uniformité intégrale IU de la sensibilité dans la matrice.

$$IU = \frac{S_{max} - S_{min}}{S_{max} + S_{min}} \quad (3.4)$$

Où S_{min} est la valeur minimum de sensibilité dans la matrice et S_{max} la valeur de sensibilité maximale, déterminés après avoir exclu les pixels les plus externes et appliqué un filtre gaussien 9 points comme décrit dans [5].

3.3.5 Résultats et discussion

Efficacité

La distribution spatiale de l'efficacité de détection du capteur entier dans une source cylindrique de ^{18}F dans l'eau est présentée sur les figures 3.8. La figure 3.8a présente l'efficacité de détection directe, la figure 3.8b l'efficacité de détection indirecte. Les lignes correspondantes aux isosurfaces d'efficacité 10 % et 1 % sont représentées sur les figures.

Chaque figure présente deux plans de coupe. Le premier est perpendiculaire à l'axe du capteur avec des pixels de $0.1 \times 0.1 \times 5.5 \text{ mm}^3$ et le second est dans le même plan que la surface du capteur, avec des pixels de $0.1 \times 0.1 \times 0.6 \text{ mm}^3$.

Comme attendu, la faible portée des positrons dans l'eau restreint strictement la région de détection directe au voisinage du capteur. De plus, à l'intérieur de ce volume de détection directe, l'efficacité décroît très rapidement avec l'éloignement au capteur.

Pour le ^{18}F , l'efficacité est inférieure à 1% dès 1,06 mm de la surface du capteur (sur un axe perpendiculaire à celle-ci, placé en son centre). En plus de l'atténuation des rayonnements dans le milieu, l'efficacité décroît avec la distance au capteur à cause d'une diminution de l'angle solide de détection.

On observe une asymétrie importante de l'efficacité de part et d'autre du capteur le long de l'axe Y. Celle-ci est due à l'épaisseur de silicium autour du volume sensible. Elle est de $10 \mu\text{m}$ d'un côté (couche de conduction et de l'électronique CMOS) et de $152 \mu\text{m}$ de l'autre (le substrat non épitaxié).

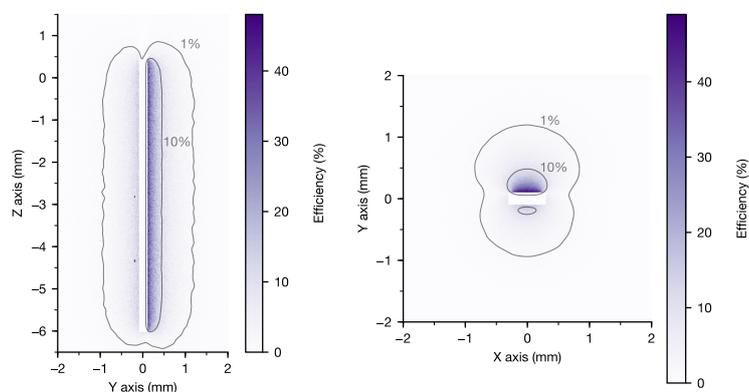
Le volume dans lequel l'efficacité en tout point est supérieur à 1%, délimité par l'isosurface d'efficacité 1 %, vaut $17,34 \text{ mm}^3$ pour la source de ^{18}F . Les volumes délimités par les autres isosurfaces et pour les autres sources sont présentés dans la table 3.2.

À des fins de comparaison, le volume typique des structures du cerveau du rat étudiées avec PIXSIC : l'hippocampe et le striatum, sont respectivement de $39,5 \text{ mm}^3$ et $31,0 \text{ mm}^3$ [10] [15]. Par conséquent, nous pouvons attendre une bonne efficacité au voisinage de la sonde, dans la structure implantée, tout en limitant l'efficacité des sources qui lui sont extérieures.

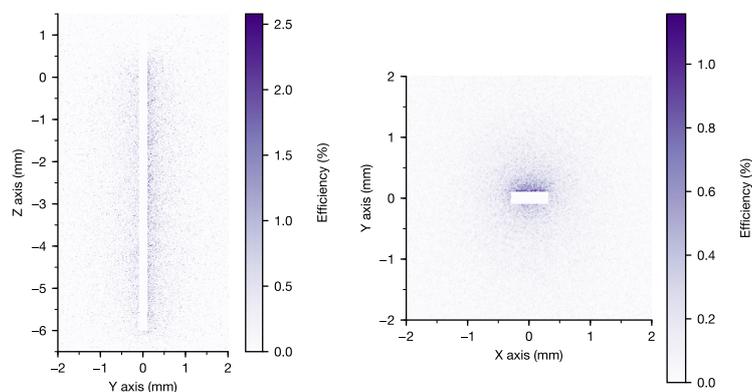
Sensibilité

La sensibilité varie beaucoup en fonction du rayon de la source radioactive, comme le montre la figure 3.9.

Pour les sources de rayons inférieurs à une valeur proche de la portée du positon dans l'eau ($2,3 \text{ mm}$ pour le ^{18}F d'après [3]), la sensibilité aux événements directs augmente avec le rayon de la source. Même si l'efficacité devient de plus en plus faible avec la distance, l'augmentation du volume de la source, tant que l'efficacité n'est pas



(a) Efficacité directe



(b) Efficacité indirecte

FIGURE 3.8 – Distribution de l'efficacité directe (haut) et indirecte (bas) de détection du capteur plongé dans une solution aqueuse de ^{18}F . Les figures de gauche présentent une coupe incluant la zone sensible (dans le plan (Z,Y)), celles de droite présentent une coupe perpendiculaire à l'axe du capteur (dans le plan (X,Y)). Les zones d'efficacité nulle au centre des cartes correspondent à l'emplacement du capteur. Des lignes symbolisant les surfaces d'isoeffacité 10 % et 1 % sont dessinées, elles ont été lissées pour améliorer la lisibilité.

nulle, conduit à une augmentation de la sensibilité. Pour les sources de rayons supérieurs, la sensibilité directe n'augmente plus, l'efficacité de détection directe étant nulle au delà de la portée du positon.

Pour les sources de ^{18}F , la valeur maximale de la sensibilité directe a été calculée égale à $(8,83 \pm 0,01) \times 10^{-1} \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$. Ce maximum est obtenu pour un cylindre de rayon 2,71 mm mais 99,9 % de cette valeur de sensibilité est atteinte dès un rayon de 2,12 mm.

Les sensibilités directes pour les trois isotopes sont résumées dans la table 3.3. Nous observons une meilleure sensibilité directe pour les sources de ^{11}C et de ^{15}O que pour les sources de ^{18}F . Cette différence est liée à la plus grande portée dans l'eau des positons émis par ces isotopes, de transition β^+ plus énergétique. En revanche, la

Source	Structure	Volume (mm ³)
¹⁸ F	V10%	1,49 ± 0,01
	V1%	17,34 ± 0,05
	V0.1%	54,62 ± 0,08
¹¹ C	V10%	2,25 ± 0,02
	V1%	37,52 ± 0,07
	V0.1%	109,05 ± 0,08
¹⁵ O	V10%	3,12 ± 0,03
	V1%	80,13 ± 0,08
	V0.1%	120,68 ± 0,03

TABLE 3.2 – Volumes limités par les surfaces d'isoefficacité 10 %, 1 % et 0,1 % pour la détection directe de trois sources radioactives (¹⁸F, ¹¹C and ¹⁵O) dans l'eau.

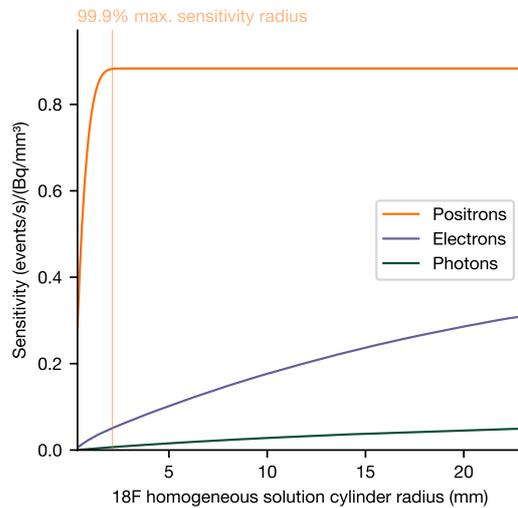


FIGURE 3.9 – Sensibilité du capteur en fonction du rayon de la source radioactive. Le fantôme est rempli d'une solution homogène de ¹⁸F. La ligne verticale indique le rayon où la sensibilité aux e⁺ atteint 99,9 % de son maximum : 2,12 mm. La sensibilité est décomposée en trois composantes : la sensibilité directe aux e⁺ et la sensibilité indirecte aux e⁺ par détection d'un γ ou d'un e⁻.

sensibilité indirecte augmente toujours avec le volume de la source, les γ étant très pénétrants. Même si on a montré que l'efficacité de détection indirecte est très faible à distance du capteur, son intégration sur un volume croissant conduit à une contribution non négligeable de la sensibilité totale pour les sources de grandes dimensions.

Le tableau 3.3 présente le rayon des sources radioactives cylindriques pour lesquelles le ratio des sensibilités directes sur indirectes est égal à 20, 10 et 5. À rayon identique, les isotopes dont les transitions β⁺ sont de plus haute énergie produisent un meilleur ratio directe sur indirecte grâce à la meilleure portée (et donc la meilleure contribution directe) des positons. Ces résultats ne peuvent pas être directement interprétés pour estimer le rapport des sensibilités directe sur indirecte au cours des expériences de biologie puisque la source ne représente ni les variations de concen-

Source	^{18}F	^{11}C	^{15}O
$S_{directe}^{max}$ (cps · Bq ⁻¹ · mm ³)	$(8,83 \pm 0,01) \times 10^{-1}$	1,79 ± 0,01	4,34 ± 0,01
Rayons (mm) tels que :			
$S_{directe} = 50\%S_{directe}^{max}$	0.50	0.77	1.6
$S_{directe} = 99\%S_{directe}^{max}$	1.73	2.85	5.96
$S_{directe} = 99.9\%S_{directe}^{max}$	2.12	3.53	7.36
$\frac{S_{directe}}{S_{indirecte}} = 20$	1.53	2.96	5.70
$\frac{S_{directe}}{S_{indirecte}} = 10$	3.55	7.48	20.3
$\frac{S_{directe}}{S_{indirecte}} = 5$	8.28	20.8	> 23

TABLE 3.3 – Sensibilité directe maximum et rayons de la source associés à certains niveaux de sensibilité directe et avec certains niveaux du rapport entre la sensibilité directes et la sensibilité indirecte. Pour trois sources radioactives cylindriques (^{18}F , ^{11}C et ^{15}O) en solution dans l'eau.

tration de la radioactivité dans le cerveau, ni les points chauds distants comme le cœur ou la vessie. Cependant, on observe que pour un cylindre homogène de 7 mm de rayon et 30 mm de hauteur, ce qui correspond très grossièrement aux dimensions du cerveau d'un rat et des structures voisines capables de fixer les traceurs radioactifs, on obtient des ratios de 17,77, 10,50 et 5,71 pour les sources de ^{11}C , ^{15}O et ^{18}F respectivement.

Afin de de comparer IMIC à PIXSIC, nous avons calculé pour chaque capteur leur sensibilité dans une source de ^{18}F identique sur une hauteur de capteur équivalente, 500 μm soit la hauteur d'un pixel de PIXSIC.

La sensibilité moyenne d'un pixel de PIXSIC a été calculée par simulations Monte Carlo à $8,1 \times 10^{-2}$ cps · Bq⁻¹ · mm³ et évaluée expérimentalement avec un seuil de 20 keV à $(8,0 \pm 0,6) \times 10^{-2}$ cps · Bq⁻¹ · mm³ [11]. La sensibilité moyenne pour une section de 500 μm de hauteur du volume sensible d'IMIC est estimée par nos simulations Monte Carlo à $(9,72 \pm 0,01) \times 10^{-2}$ cps · Bq⁻¹ · mm³, sans seuils en énergie. Le seuil en énergie appliqué à PIXSIC était une nécessité pour outrepasser le bruit électronique important. Pour IMIC nous ne prévoyons pas devoir appliquer un seuil en énergie important, les résultats expérimentaux du capteur ALPIDE montrent un seuil en énergie inférieur à 1 keV. [1] et les simulations pour IMIC prévoient un seuil minimum nécessaire d'environ 360 eV. La carte 3.10 présente la sensibilité des pixels avec une grille de 16 × 128 éléments (conformément au premier prototype), chaque pixel mesure 30 × 50 μm^2 .

La sensibilité moyenne des pixels est de $4,19 \times 10^{-4}$ cps · Bq⁻¹ · mm³ et leur écart-type $0,18 \times 10^{-4}$ cps · Bq⁻¹ · mm³. Sur les bords, la sensibilité calculée par les simulations Monte Carlo est plus élevée, $5,31 \times 10^{-4}$ cps · Bq⁻¹ · mm³ en moyenne, avec un écart-type de $2,55 \times 10^{-5}$ cps · Bq⁻¹ · mm³. L'augmentation de la sensibilité sur les bords (de 26,8 %) est expliquée par des facteurs géométriques et physiques. Les pixels de bords sont plus proches de la radioactivité sur les côtés du capteur et les porteurs de charge créés dans le silicium qui encadre la matrice peuvent migrer jusqu'au premier pixel de bord avant d'être détectés. La non-uniformité intégrale *IU* est égale à 7,53 %.

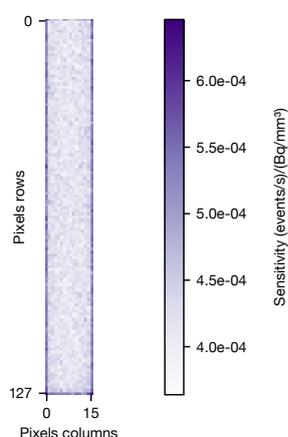


FIGURE 3.10 – Carte de sensibilité des 16×128 pixels. Le capteur est placé au centre d'une source cylindrique de ^{18}F .

Source « cerveau simplifié »

Les sensibilités dans le modèle de source « cerveau simplifié » sont résumées dans le tableau 3.4.

Comme anticipé à partir des résultats obtenus avec les sources cylindriques, la sensibilité directe est largement dominée par l'activité dans le volume implanté, le striatum gauche (str. g.) : $(1,34 \pm 0,01) \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$, soit 92,35 % de la sensibilité directe totale. Une faible contribution à la sensibilité directe provient du reste du cerveau (r. d. c.) : $(1,11 \pm 0,01) \times 10^{-1} \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$, 7,65 % du total de la sensibilité directe. Les autres régions ont une contribution marginale à la sensibilité directe.

La contribution mineure en provenance du r. d. c. est attribuable à la section de 0,9 mm de hauteur de la matrice de pixels à l'intérieur de cette région. Le signal mesuré sur les pixels strictement à l'intérieur du str. g. nous amène à une sensibilité réduite à $(1,29 \pm 0,01) \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$ mais le signal provenant du r. d. c. est réduit d'un facteur 1,91 ($(5,81 \pm 0,03) \times 10^{-2} \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$).

La sensibilité indirecte est faible, en particulier en provenance des régions distantes. Le ratio des sensibilités directe sur indirecte pour la source entière est de 16,7, mais 53,8 % de la sensibilité indirecte provient du str. g. .

Ce résultat confirme notre confiance dans la capacité de notre capteur à mesurer l'activité au voisinage de la position d'implantation de la sonde. Le signal n'est pas dominé par les événements en provenance des régions distantes de la source comme les glandes hardériennes.

Énergie déposée

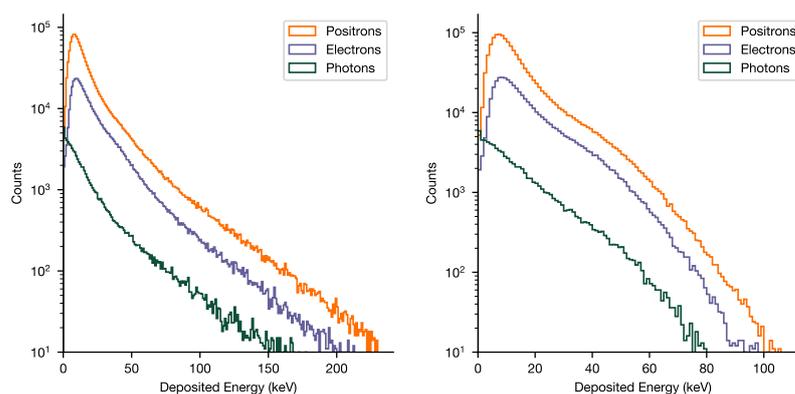
La figure 3.11a montre pour chaque type de particules incidentes, dans une source de ^{18}F , le spectre en énergie déposée dans le capteur entier, sans segmentation dans la zone sensible.

Si l'on segmente la zone sensible en pixels et que l'on conserve pour un événement uniquement la somme de l'énergie déposée dans le pixel où cette somme est la plus élevée, on obtient un nouveau spectre des dépôts d'énergie plus utile pour évaluer la

Nom de la structure	Sens.directe (cps · Bq ⁻¹ · mm ³)	Sens. indirecte (cps · Bq ⁻¹ · mm ³)
	contribution au total	contribution au total
r. d. c.	$(1,11 \pm 0,01) \times 10^{-1}$ 7.65%	$(2,27 \pm 0,05) \times 10^{-2}$ 26.05%
cervelet	$< 1 \times 10^{-5}$	$(6,28 \pm 0,35) \times 10^{-4}$ 0.72%
str. g.	$1,34 \pm 0,01$ 92.35%	$(4,69 \pm 0,03) \times 10^{-2}$ 53.81%
str. d.	$(1,78 \pm 0,60) \times 10^{-5}$ 0.00%	$(3,73 \pm 0,09) \times 10^{-3}$ 4.28%
g. h. g.	$< 1 \times 10^{-5}$	$(5,59 \pm 0,11) \times 10^{-3}$ 6.41%
g. h. d.	$< 1 \times 10^{-5}$	$(7,61 \pm 0,12) \times 10^{-3}$ 8.73%

TABLE 3.4 – Valeurs de sensibilité pour le modèle de source « cerveau simplifié » représentant une expérience au ¹¹C-Raclopride. Le capteur est implanté dans le volume str. g. .

détectabilité des évènements. Avec des pixels de $30 \times 50 \mu\text{m}^2$ chacun, le spectre, montré dans la figure 3.11b, perd une partie de ses composantes de hautes énergies à cause de la distance maximum que les particules peuvent traverser à l'intérieur du même pixel. Les spectres des dépôts créés par les positons et les électrons montrent des similarité : les pics sont à 6,9 keV et 7,9 keV respectivement. Au contraire, les dépôts occasionnés par les photons incidents ont une énergie plus faible. Les contributions inférieures à 4 keV représentent 24,3 % des photons contre 7,15 % des positons. Le tableau 3.5 présente les dépôts d'énergie dus aux détections directes des positons.



(a) Énergie déposée dans la zone sensible entière (b) Énergie déposée dans les pixels (en prenant en compte les limites entre les pixels). Si un évènement dépose de l'énergie dans plusieurs pixels, seul le pixel où le dépôt est le plus élevé est conservé.

FIGURE 3.11 – Spectres de l'énergie déposée dans le capteur pour une source homogène de ¹⁸F solution, pour chaque type de particule incidente.

Isotopes	¹⁸ F	¹¹ C	¹⁵ O
E_{pic} (keV)	6.9	7.2	6.1
$E_{médiane}$ (keV)	11.0	9.51	8.72
$E_{moyenne}$ (keV)	15.1	12.9	11.4
fraction < 1 keV	0.37 %	0.44 %	0.59 %
fraction < 10 keV	44.3 %	52.9 %	59.0 %

TABLE 3.5 – Énergie déposée pic, moyenne et médiane dans les pixels, pour la détection directe uniquement, dans une source liquide de ¹⁸F.

Compte tenu des résultats des capteur MAPS ALPIDE ou MIMOSA 32, nous estimons qu'un seuil inférieur à quelques keV sera suffisant pour supprimer le bruit électronique. Par conséquent les spectres que nous avons obtenu nous confirment que dans la majorité des événements au moins un pixel du capteur sera capable de le détecter. Dans une source cylindre de ¹⁸F dans l'eau, avec des pixels de $30 \times 50 \mu\text{m}^2$, l'énergie médiane déposée est de 11,0 keV, 0,37 % des contributions sont inférieures à 1 keV et 44,3 % inférieures à 10 keV. Pour les sources basées sur les autres isotopes, des résultats similaires ont été obtenus et sont visibles dans le tableau 3.5.

Optimisation de l'épaisseur sensible

Augmenter l'épaisseur sensible conduit à une augmentation de la sensibilité pour toutes les particules, comme illustré dans la figure 3.12.

Pour les sources de ¹⁸F, la sensibilité directe augmente de $(8,83 \pm 0,01) \times 10^{-1} \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$ pour une épaisseur sensible de 18 μm à $(1,54 \pm 0,01) \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$ pour une épaisseur sensible de 190 μm . La sensibilité indirecte augmente également, de $(3,59 \pm 0,01) \times 10^{-1} \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$ à $(9,93 \pm 0,01) \times 10^{-1} \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$.

L'augmentation de la détection indirecte est plus importante que celle de la sensibilité directe. Cela s'explique par la faible augmentation de sensibilité que connaissent les particules chargées (électrons et positons) lorsque l'épaisseur sensible de silicium augmente comparée à l'augmentation dont bénéficie les γ incidents. Par conséquent, on observe une augmentation du rapport des sensibilités directe sur indirecte à mesure que l'épaisseur sensible augmente : de $(2,46 \pm 0,01)$ à 18 μm jusqu'à $(1,55 \pm 0,01)$ à 190 μm . Il existe donc un compromis entre l'amélioration de la sensibilité du capteur aux positons et l'amélioration du rapport détection directe sur indirecte. L'épaisseur choisie pour le premier prototype, 18 μm permet d'augmenter ce rapport d'un facteur 1.59 par rapport à un capteur complètement déplété tandis que celui ci permettrait d'optimiser la sensibilité aux positons incidents d'un facteur 1.74.

Il est intéressant de noter que ce comportement n'est pas toujours présent lorsque l'on applique un seuil en énergie au niveau des pixels. Le ratio des sensibilités directe sur indirecte décroît avec l'épaisseur sensible uniquement pour les seuils en énergie très bas.

Comme le montre la figure 3.13, un seuil énergie supérieur ou égal à 5 keV ne permet plus d'atteindre un ratio des sensibilité aussi élevé que sans seuil. L'épaisseur optimale pour maximiser ce ratio en fonction du seuil en énergie est présentée dans la figure 3.14. Au fur et à mesure que le seuil en énergie augmente, l'épaisseur sensible correspondant au ratio maximal augmente également. Une épaisseur sensible plus grande produit toujours une meilleure sensibilité directe.

Si le seuil en énergie est élevé, il apparaît intéressant, à la fois pour maximiser la

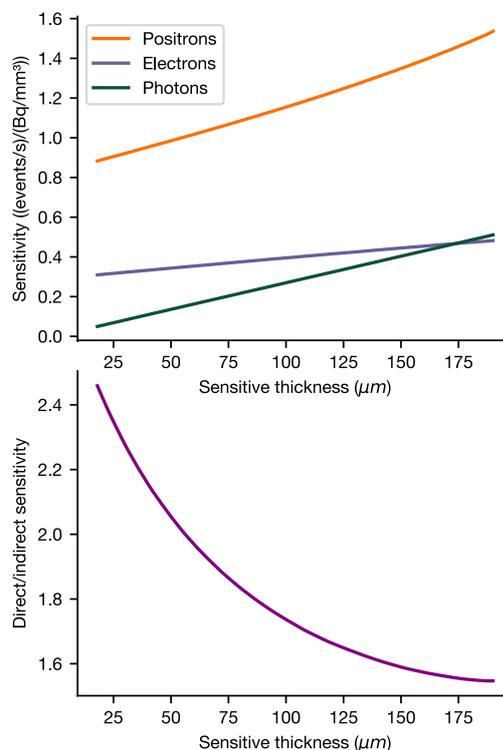


FIGURE 3.12 – Évolution de la sensibilité et du ratio de la sensibilité directe sur indirecte avec l'épaisseur sensible. L'épaisseur sensible varie de 18 μm à 190 μm , l'épaisseur complète du capteur (en excluant la première couche de 10 μm pour les pistes électroniques)

sensibilité directe et pour minimiser la fraction de contribution indirecte, d'augmenter l'épaisseur sensible.

Dimensions des pixels

Sans seuil en énergie, la sensibilité est indépendante de la taille des pixels. Plus les pixels sont petits, plus les dépôts d'énergie à l'intérieur des pixels sont faibles. Si tout dépôt d'énergie conduit à une détection, la taille des pixels n'importe pas. Si on place un seuil en énergie, les configurations où les pixels sont les plus petits défavorisent la sensibilité.

La figure 3.15 présente les variations des sensibilités directes et indirectes en fonction du seuil en énergie pour trois matrices de pixels segmentées différemment (avec une surface totale de la matrice constante, $480 \times 6400 \mu\text{m}^2$): 16×128 pixels de $30 \times 50 \mu\text{m}^2$ chacun, comme pour notre premier prototype, 16×256 pixels, de $30 \times 25 \mu\text{m}^2$ chacun et 2×16 pixels plus larges, de $240 \times 400 \mu\text{m}^2$ chacun, soit des dimensions comparables aux pixels du capteur de PIXSIC ($200 \times 500 \mu\text{m}^2$).

Avec un seuil de 10 keV, l'effet de la taille des pixels sur la sensibilité directe reste très faible, $(5,19 \pm 0,01) \times 10^{-1} \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$ pour les pixels les plus petits contre $(6,08 \pm 0,01) \times 10^{-1} \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$ pour les pixels les plus larges.

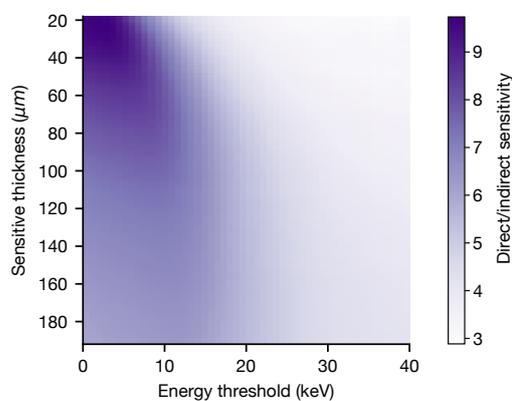


FIGURE 3.13 – Ratio de la sensibilité directe sur la sensibilité indirecte en fonction du seuil en énergie et de l'épaisseur sensible. La source est un cylindre homogène d'une solution de ^{18}F dans l'eau.

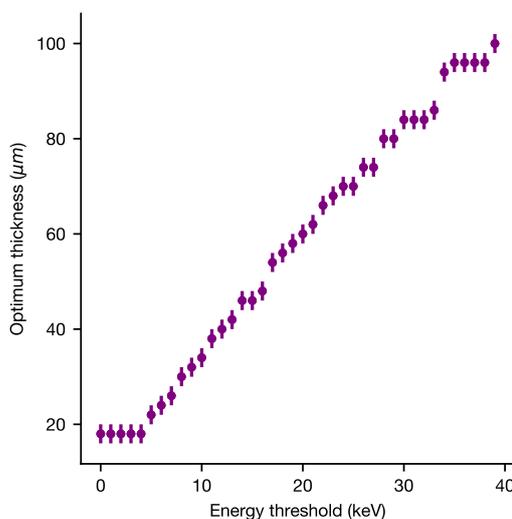


FIGURE 3.14 – Valeurs de l'épaisseur sensible qui maximise le rapport des sensibilités directe sur indirecte en fonction du seuil en énergie. Le capteur est immergé dans une source homogène de ^{18}F .

La ratio des sensibilités directes sur indirectes diminue toujours avec le seuil en énergie et est toujours légèrement meilleur pour les pixels les plus larges. Pour un seuil de 10 keV, ce ratio vaut $2,14 \pm 0,01$ pour la configuration des plus petits pixels contre $2,24 \pm 0,01$ pour celles aux plus grand pixels.

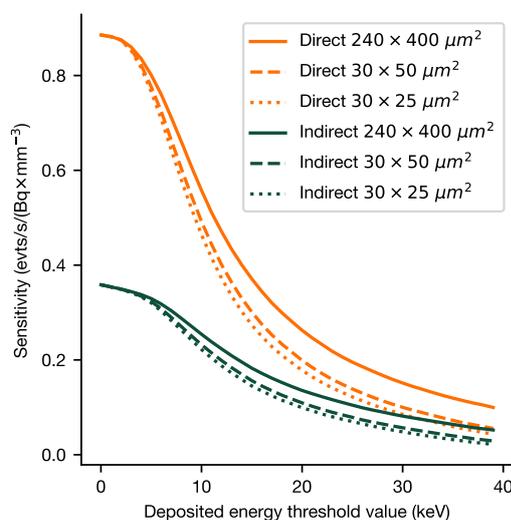


FIGURE 3.15 – Variations de la sensibilité du capteur en fonction du seuil en énergie pour trois dimensions de pixel différentes : $240 \times 400 \mu\text{m}^2$, $30 \times 50 \mu\text{m}^2$ et $30 \times 25 \mu\text{m}^2$. La surface totale de la zone sensible reste constante ($480 \times 6400 \mu\text{m}^2$)

3.3.6 Discussion

Ces simulations Monte Carlo placent IMIC, le capteur de MAPSSIC, au dessus des précédentes sondes intracérébrales sensibles aux β^+ . En particulier, elles prédisent une meilleure sensibilité que pour le capteur de PIXSIC. L'augmentation de 22,5 % de la sensibilité équivalente s'explique d'abord par le micro-circuit CMOS et l'amplification au niveau du pixel. En effet, celui-ci permet de s'affranchir du seuil en énergie à 20 keV qui était nécessaire pour PIXSIC. Ensuite, grâce à une importante réduction des zones de garde de part et d'autre des pixels, la zone sensible peut s'étendre sur une plus grande largeur ($480 \mu\text{m}$ au lieu de $200 \mu\text{m}$ pour PIXSIC) tout en maintenant la largeur totale de l'implant plus petite ($690 \mu\text{m}$ pour PIXSIC contre $610 \mu\text{m}$ pour IMIC). Cela contribue également à une meilleure sensibilité équivalente. De plus, grâce à la faible épaisseur de la zone sensible, $18 \mu\text{m}$, nous avons pu démontrer une amélioration conséquente de la contribution relative de la détection directe des β^+ par rapport à la détection indirecte. Le rapport de la sensibilité directe sur la sensibilité indirecte est 1.58 fois plus grand que pour un capteur équivalent dont la zone sensible s'étendrait sur toute son épaisseur. Puisque l'utilisation de PIXSIC a pu être validée pour des études pharmacologiques, nous interprétons ces résultats comme une preuve de la bonne adéquation d'IMIC pour des mesures *in vivo*, en termes de sensibilité.

Le nombre élevé de pixels dans la matrice par rapport à PIXSIC ou, de manière radicale, par rapport aux sondes à scintillation à élément de détection unique, est un atout majeur. Les résultats des simulations nous permettent d'entrevoir la possibilité de gérer finement les hétérogénéités de fixation du traceur dans la zone explorée au regard des larges dimensions de la zone explorée par IMIC. Le fantôme simplifié a montré que lorsque la matrice de pixels s'étend au delà du volume d'intérêt, la sensibilité totale est affectée, évidemment, par des contributions des autres aires cérébrales traversées par la matrice. Mais puisque la position de la sonde dans le cerveau est connue,

il est possible de profiter de la nature pixelisée du capteur pour séparer les événements selon leur région source. Pour ce faire, nous bénéficions de pixels de petites dimensions, ce qui a pu être possible grâce au faible niveau de bruit (et donc au faible seuil en énergie) qui les rend opérant malgré leur sensibilité individuelle basse. Cependant, concernant l'optimisation de la taille des pixels d'autres paramètres doivent être pris en compte et ne sont pas modélisés dans ces simulations. Par exemple, la consommation énergétique et donc la dissipation thermique augmentent avec le nombre de pixels. C'est pourquoi nous avons choisi pour le premier prototype des pixels de dimensions élevée par rapport aux dimensions habituelles des pixels CMOS utilisés pour la détection des particules chargées.

Par rapport aux tomographies pour l'imagerie du cerveau du petit animal comme les microPET ou le RatCAP, le capteur de MAPSSIC ne permet pas l'image du cerveau entier mais pour des mesures locales de radioactivité il montre des performances comparables en terme de sensibilité. La comparaison entre les métriques de sensibilité utilisées pour les sondes et celles couramment utilisées pour les TEP n'est pas directe. Dans notre cas nous évaluons la réponse du capteur à une activité volumique donnée, indépendamment du volume de la source à partir du moment où celui-ci est grand devant le « champ de vue » de la sonde, c'est-à-dire le volume de haute efficacité qui l'entoure. Au contraire, en TEP, le champ de vue est toujours plus grand que la région d'intérêt, on exprime donc la sensibilité en terme de comptage pour une activité totale de la source. Afin d'obtenir une comparaison valable entre ces deux modalités, on peut évaluer leur réponse à une source représentant un cas d'usage typique. Pour le modèle de source simplifié d'une expérience au ^{11}C -raclopride, la sensibilité d'IMIC à la région str. g. de la source a été évaluée égale à $1,34 \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$. Le volume de la région source str. g. vaut $67,375 \text{ mm}^3$, soit une efficacité de détection directe des β^+ de 1,99 %. L'efficacité de détection maximum des microTEP, présentée dans [5] varie entre 2,06 % pour le microTEP R4 and 6,72 % pour le microTEP Inveon (avec une fenêtre en énergie à 350-650 keV). Pour l'Inveon, le taux d'événements vrais obtenu avec un fantôme cylindrique « rat » de 60 mm de diamètre a été mesuré à 1020 kcps pour une activité de 118 MBq (fenêtre en énergie à 350-650 keV), soit une efficacité moyenne dans ce fantôme de 0,86 % [8]. Concernant le RatCAP, l'efficacité maximale d'un point source a été mesurée à seulement 0,7 % (avec un seuil en énergie à 150 keV) et un taux d'événements vrais maximum d'environ 30 kcps pour une source de $350 \text{ kBq} \cdot \text{cm}^{-3}$ dans un fantôme de 19 cm^3 remplissant le champ de vue, soit une efficacité moyenne dans tout le champ de vue de 0,45 % [14]. Ces résultats confirment que MAPSSIC pourra effectivement bénéficier des outils méthodologiques développés pour la microTEP ou pour le RatCAP. Les doses des radiotraceurs nécessaires seront comparables.

Les résultats de ces simulations pourront être utilisés pour l'optimisation des futurs prototypes. Par exemple nous avons montré qu'il serait pertinent de développer des capteurs complètement déplétés. En effet, si une faible épaisseur sensible permet de minimiser la détection des γ , la plus grande limite des sondes intracérébrales reste la sensibilité. Celle-ci impose notre capacité à distinguer les variations spatiales et temporelles de la fixation du traceur. De plus, elle impose des contraintes sur les dimensions de la sonde (une sonde plus large est plus sensible) et donc sur son invasivité. Par conséquent il est envisageable de considérer la sensibilité comme le premier paramètre à maximiser, au prix d'une détection indirecte plus élevée.

D'ailleurs, la détection indirecte est considérée comme un signal indésirable, mais c'est une hypothèse qu'il convient de modérer au vu des résultats que nous avons obtenu. Nous avons montré en effet qu'une part importante de la sensibilité indirecte est en fait originaire du voisinage de la sonde. Par exemple, dans le modèle de source

« cerveau » simplifié, nous avons observé que 53,8 % du signal de détection indirecte provenait de la région d'intérêt, le str. g. . Cette observation est renforcée par les capacités de sélection spatiale des événements offertes par les pixels. Si l'on étudie le ratio entre le signal venant effectivement de la région d'intérêt de la source et celui venant des autres régions on obtient une valeur, dans notre cas, de 9,18. Mais si l'on occulte simplement les pixels extérieurs à cette région, c'est-à-dire ceux implantés dans le r. d. c. , nous obtenons un ratio of 14.6.

3.3.7 Conclusion

Nous avons développé un modèle Monte Carlo pour estimer les propriétés de détection du capteur de MAPSSIC sur la base des caractéristiques géométriques et électroniques du premier prototype IMIC. Nous avons pu ainsi présenter les performances attendues en terme de volume d'isoefficacité, de sensibilité et d'énergie déposée. Nous avons également pu explorer plusieurs paramètres d'optimisation, les dimensions des pixels et l'épaisseur de la zone sensible, qui nous permettent de considérer MAPSSIC au delà du premier prototype.

Les bases théoriques de notre capteur étant à présent établies, nous allons nous intéresser dans la dernière partie de ce chapitre suit à la caractérisation expérimentales des premiers prototypes d'IMIC.

3.4 Caractérisation expérimentale

3.4.1 Introduction

Après la conception du premier prototype et sa modélisation par simulations Monte Carlo, nous avons entrepris sa caractérisation expérimentale. Celle-ci avait, d'une part, pour objectif de mettre au point une chaîne d'acquisition complète, du capteur à l'analyse des données et, d'autre part, à valider sa capacité à détecter les β^+ avec la sensibilité adéquate. Les contraintes liées à l'acquisition *in vivo* (autonomie électrique, communication sans fil, évaluation des dommages aux tissus) n'entrent pas dans le cadre de ces travaux mais seront discutées dans le chapitre suivant.

Nous avons cherché à étudier la structure et les caractéristiques du signal mesuré à l'aide d'IMIC. Ces informations sont essentielles afin de relier les images à l'activité de la source radioactive et de déterminer les limites de notre dispositif.

Nous allons tout d'abord décrire ici le dispositif expérimental qui a été développé afin d'effectuer cette caractérisation via l'utilisation de sources radioactives (scellées et non-scellées), le système d'acquisition ainsi que les méthodes d'analyse de données qui ont été développées. Ensuite nous établirons les grandeurs de caractérisation du capteur, à savoir : le taux de faux coups, l'uniformité de la réponse spatiale et la linéarité du taux de comptage avec le taux d'interactions.

3.4.2 Dispositif expérimental et méthodes de l'exploitation du capteur

Capteurs

À partir du modèle de capteur décrit précédemment, nous avons obtenu de la fonderie plusieurs exemplaires du capteur IMIC. Deux d'entre eux ont été utilisés pour la caractérisation physique. Pour des raisons pratiques inhérentes à la production, les

capteurs n'ont pas été montés seuls mais accolés à deux autres prototypes de capteurs. Ces deux autres prototypes devaient posséder différentes caractéristiques électroniques à tester, mais ils se sont révélés non fonctionnels. En conséquence toute notre étude a été effectuée sur la base de ces trois capteurs accolés mais un seul était actif. La figure 3.16 présente une photographie du PCB (*Printed Circuit Board*) sur lequel le triplet de capteurs est monté.



FIGURE 3.16 – Photographie de la carte contenant le capteur IMIC telle qu'employée pour les expériences de caractérisation expérimentale. Le capteur fait partie du rectangle de silicium positionné sur une encoche sur la partie droite de la carte.

Microcontrôleur

Les capteurs ont été conçus pour communiquer par une liaison SPI. Celle-ci permet de lire le signal numérisé, et de commander le capteur. Pour cela ils sont liés à un microcontrôleur. C'est un dispositif programmable de faible encombrement qui inclut un processeur, une mémoire et plusieurs interfaces d'entrée-sortie. Parmi ces interfaces, une liaison SPI est donc nécessaire. Une deuxième interface doit permettre d'en extraire les données lues depuis le capteur. La plupart des microcontrôleurs ont des propriétés adaptées à notre application : poids et taille réduits et consommation électrique faible. De nombreux modules intègrent un microcontrôleur et une liaison radio, utilisant les protocoles Wi-Fi, Bluetooth, *etc.*

Nous avons sélectionné le module *Digi XBee® ZigBee*. Il contient un microcontrôleur *Silicon Labs EM357*, basé sur l'architecture *ARM® Cortex®-M3*, adapté à la communication radio en utilisant le protocole *ZigBee*. Sa fiche technique indique qu'il peut transmettre des données sans fil jusqu'à 60 m, avec un débit de 250 Kb/s. Il possède une interface SPI et est programmable. Le microcontrôleur est relié à la station d'acquisition via un port série USB (*Universal Serial Bus*). Cette liaison peut également être utilisée pour l'alimentation électrique du microcontrôleur et du capteur.

Le microcontrôleur a été programmé en C. Bien qu'elle sera très utile pour la sonde finale, nous avons choisi de ne pas utiliser la liaison radio pour la caractérisation expérimentale du capteur. Le programme du microcontrôleur est essentiellement doté de trois fonctionnalités. D'abord il est chargé de vérifier l'état de sa connexion au capteur et de configurer le capteur selon les recommandations des concepteurs du capteur. Ensuite il peut, sur demande de la station d'acquisition, envoyer une séquence de commandes pour lire le signal des pixels. Enfin, il envoie à la station d'acquisition le signal lu, sans traitement.

Le microcontrôleur dispose d'une horloge embarquée qui compte la durée écoulée

depuis sa mise sous tension. Nous avons programmé le microcontrôleur pour que les données mesurées et envoyées à la station d'acquisition soient horodatées. La grandeur temporelle est en effet fondamentale pour notre application qui vise à mesurer la dynamique temporelle de l'activité volumique du radiotraceur.

Stations d'acquisition

La station d'acquisition a pour objectif de commander le microcontrôleur, de recevoir les données du capteur envoyées et de les enregistrer dans un fichier qui pourra ensuite être lu par un programme d'analyse de données. Le microcontrôleur envoie les données au fur et à mesure de leur lecture via le port série.

Nous avons fait usage de plusieurs stations d'acquisition, trois ordinateurs portables et un nano-ordinateur monocarte. Leur fonctionnement était identique. Cela permettra d'assurer une grande souplesse de développement et de portabilité des stations d'acquisition de la sonde finale

Les stations d'acquisition ont été programmées en Python 3 et en C. De légères variations dans le logiciel ont été incluses pour s'adapter aux différents systèmes d'exploitation et architectures de leurs processeurs. Le logiciel d'acquisition a d'abord été conçu pour communiquer avec le microcontrôleur. Il est également en charge d'enregistrer les données d'acquisition dans sa mémoire. Enfin, il a été doté de fonctions de contrôle de l'alimentation électrique du microcontrôleur et du capteur afin de pallier aux éventuels dysfonctionnements en l'absence d'opérateur. Les données sont également horodatées à leur réception sur la station d'acquisition. Cela permet de comparer l'horodatage fourni par le microcontrôleur et d'assurer une sécurité supplémentaire sur le temps mesuré (un redémarrage du microcontrôleur entraînant une remise à zéro de son horloge).

Séquence de lecture

Comme nous l'avons présenté dans la section 3.2.6, le capteur a été conçu pour être lu par une séquence en *rolling shutter*. Cette séquence est composée de deux éléments : la *lecture* qui enregistre l'état de tous les pixels et les réinitialise, l'*envoi* où les états des pixels précédemment lus sont envoyés vers le microcontrôleur. La lecture des pixels est effectuée ligne par ligne et à une durée réglable jusqu'à un minimum d'environ 190 ms. L'envoi des données à une durée d'environ 330 ms.

La séquence standard d'opération du capteur est la suivante : *lecture* puis *envoi* puis de manière optionnelle une phase d'attente pour augmenter le temps d'intégration des pixels. Les mémoires des pixels sont réinitialisées à chaque séquence lors de la lecture. On obtient une image des pixels activés pendant le temps de la séquence.

Le défaut de cette séquence standard est qu'elle entraîne un temps d'intégration des pixels non compressible d'environ 520 ms. L'optimisation de cette séquence est donc fondamentale pour notre application. Le temps d'intégration long va favoriser la probabilité d'empilement d'évènements d'interaction dans la même région du capteur qui ne pourront ainsi pas être distingués, l'information des pixels étant codée sur un bit.

Nous avons donc modifié cette séquence pour l'adapter à la caractérisation expérimentale du capteur qui nécessite des temps d'intégration plus courts, afin d'éviter ce phénomène d'empilement. La nouvelle séquence est composée de quatre phases. Une phase d'initialisation qui est équivalente à une lecture sans transmission des données, une phase d'attente, une phase de lecture et une phase d'envoi. La différence de

temps entre le début de la phase d'initialisation et le début de la phase de lecture est programmable et correspond au temps d'intégration du signal dans les images. Puisque la lecture est rapide, on peut réduire cette durée d'intégration aussi basse que la durée d'une lecture. Le défaut de cette séquence est la présence d'un temps mort pendant lequel les événements ne sont pas enregistrés. La figure 3.17 schématise cette nouvelle séquence d'acquisition.

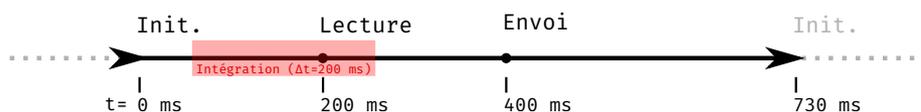


FIGURE 3.17 – Séquence d'acquisition du capteur IMIC pour la caractérisation expérimentale. La période surlignée en rouge correspond à l'intégration du signal par un des pixels de la matrice. Les périodes surlignées en gris sont de durées incompressibles (*rolling shutter* et envoi des données). Les temps indiqués sont des exemples et sont paramétrables.

Sources radioactives

Afin de caractériser le capteur, nous avons effectué des mesures à l'aide de différentes sources radioactives scellées ou non-scellées (liquides).

Les sources scellées utilisées contenaient les radio-isotopes suivants : ^{22}Na , ^{90}Sr et ^{55}Fe . La source de ^{22}Na était équipée d'une fenêtre suffisamment fine (quelques microns) pour ne pas absorber la plupart des positons. Elles étaient placées directement sur le capteur.

Les sources liquides étaient toutes des solutions de ^{18}F à usage médical (^{18}F -Fluorodeoxyglucose et ^{18}F -AV1451). Le capteur et le PCB ne pouvant pas directement être plongés dans un liquide sans une protection adéquat (voir chapitre 4), les sources liquides ont été placées dans un réservoir fabriqué en ABS par impression 3-D. Ce dispositif a permis d'approcher la surface du capteur à proximité de la surface du liquide, via l'utilisation d'une plateforme mobile trois-axes sur laquelle le PCB était fixé. La photographie de la figure 3.18 illustre le montage expérimental avec une source liquide.

Deux séries de mesures ont été effectuées avec des sources liquides, l'une au cyclotron CYCRCÉ (Strasbourg) où l'un des capteur a été testé et la seconde aux Service Hospitalier Frédéric Joliot (Orsay) où un autre capteur a été utilisé. Cependant le premier des deux capteurs étant particulièrement bruyant, seules les données du second capteur ont été exploitées et seront présentées dans la suite de ce chapitre.

Détection des amas de pixels activés

Les données sont envoyées à la station d'acquisition depuis le module microcontrôleur sous la forme d'une chaîne de caractère de 2048 nombres, 0 ou 1, ainsi qu'une série de caractères de contrôle et d'horodatage. Pour chaque période d'intégration une image (trame) est obtenue lorsqu'on transforme les 2048 caractères en une image binaire de 16×128 pixels. Comme l'acquisition se fait par *Rolling Shutter* et non pas par un déclenchement sur un événement, le contenu de chaque trame peut représenter : zéro, un ou plusieurs événements d'interactions. De fait, pour garantir un taux de comptage fiable, il est nécessaire en plus d'ajuster correctement le temps d'intégration afin de limiter l'empilement des événements et de réussir à identifier aux mieux les

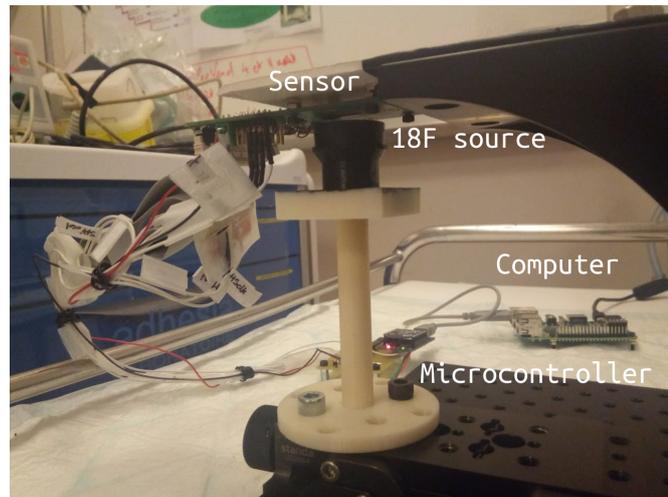


FIGURE 3.18 – Photographie du montage expérimental du capteur IMIC avec une source liquide de ^{18}F .

différentes interactions ayant eu lieu lors d'une même trame, par l'analyse de l'image où l'on peut observer des motifs caractéristiques.

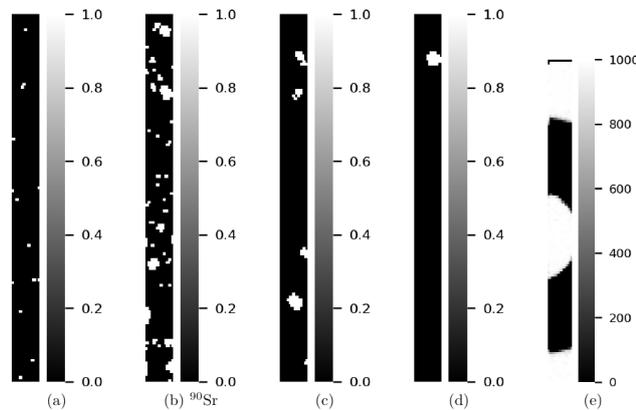


FIGURE 3.19 – Images obtenues par le capteur IMIC avec diverses sources radioactives, de gauche à droite : ^{55}Fe , ^{90}Sr , ^{18}F et ^{55}Fe écrantée.

Si le taux de comptage n'est pas trop élevé, on peut observer les événements individuels. La figure 3.19 présente les 2048 pixels réorganisées en matrice d'éléments carrés suite à l'acquisition d'événements issus de plusieurs sources radioactives. Les trois premières (de gauche à droite) ont été obtenues en exposant le capteur à des sources de ^{55}Fe (source de rayons X de faible énergie), de ^{90}Sr (émetteur β^-) et de ^{18}F (émetteur β^+). La quatrième image a été obtenue avec une source de ^{18}F à distance du capteur et dans un contenant en verre, de manière à ce que le rayonnement atteignant le capteur soit composé uniquement des rayons γ d'annihilation. La dernière image a été obtenue avec une source de ^{55}Fe et une rondelle métallique posée sur la surface du

capteur. On remarque que les particules chargées et les γ d'annihilation forment des amas de pixels activés, tandis que les rayons X de basse énergie n'activent qu'un seul pixel.

Pixels bruyants

Avant de procéder à l'analyse des image afin d'en étudier les motifs correspondant aux événement d'interaction, il est nécessaire de s'intéresser au comportement intrinsèque des pixels du capteur. En effet la présence d'un ou plusieurs pixels défectueux ayant tendance à spontanément s'activer peut être problématique pour la reconnaissance des événements et donc risque de mener à une surévaluation du taux de comptage, en particulier dans le régime à bas taux d'évènements. Nous avons ainsi procédé à l'étude du comportement individuel des pixels avec et sans sources.

Si l'on étudie la fréquence d'activation des pixels, on observe une sur-activation sur certains d'entre eux. La première image de la figure 3.20 représente une image cumulée des activations des pixels sur environ 4×10^5 lectures consécutives du capteur. La source utilisée est une source liquide de ^{18}F , permettant donc une irradiation presque uniforme du capteur. On observe deux pixels très supérieurs aux autres avec ce capteur. L'historgramme de la figure 3.20 montre la distribution du nombre d'occurrences des pixels sur les même acquisitions. On observe de nouveau deux valeurs extrêmes. Le pixel au nombre d'activations le plus élevé (colonne 16, ligne 36) est activé 33220 fois alors que le nombre médian d'activations n'est que de 17924, valeur qui est d'ailleurs proche du nombre d'activation la plus probable sur l'ensemble des pixels. La ligne rouge sur l'historgramme représente la médiane plus cinq écarts-types.

La deuxième image de la figure 3.20 représente la somme des acquisitions après filtrage des deux pixels aux nombre d'activations extrêmes. On peut voir ainsi que le reste de l'image est beaucoup plus uniforme à l'exception des pixels sur le pourtour qui ont un taux d'activation moyen supérieur au centre du capteur.

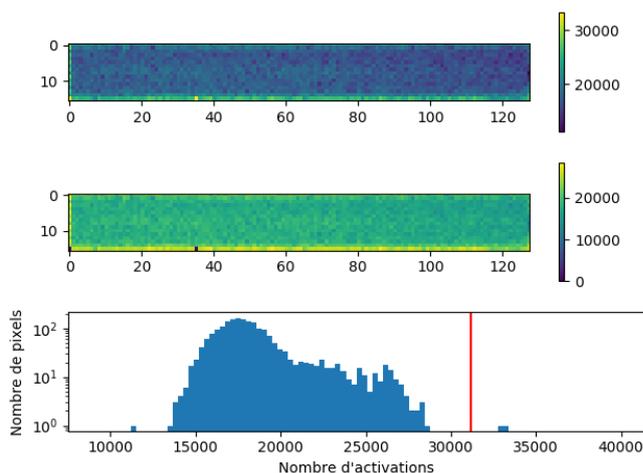


FIGURE 3.20 – Somme des images obtenues lors d'une acquisition à l'aide d'une source radioactive liquide.

Cependant, si l'on regarde la fréquence d'activations des pixels en détail et notamment celle des deux pixels bruyants, on aperçoit deux comportements différents. Sur

la figure 3.21, on peut observer le nombre d'activation des 128 pixels (en ordonnée) de la seizième colonne au cours du temps (en abscisse). Chaque élément de l'image correspond au nombre d'activation d'un pixel sur 10000 lectures consécutives du capteur.

On observe une diminution rapide au cours du temps du nombre d'activations dans tous les pixels causée par la décroissance de l'activité de la source. Cependant, pour le pixel à la position 35 on continue d'observer du signal, sur une fraction des acquisitions. Ce caractère « bruyant » n'est donc pas continu, le pixel connaît des périodes de fonctionnement « normal » et des périodes « bruyantes ». En revanche le pixel à la position 0, classé comme bruyant à partir de l'histogramme et l'image cumulée de la figure 3.20 ne paraît pas présenter de dysfonctions à bas taux de comptage, il s'agit probablement d'un pixel à la sensibilité plus élevée.

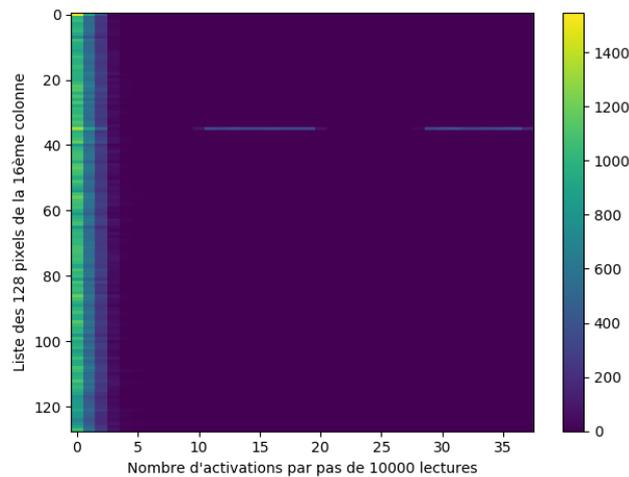


FIGURE 3.21 – Nombre d'activations au cours du temps des pixels de la seizième colonne. Chaque rectangle de l'image correspond au nombre d'activations d'un pixel au cours de 10000 lectures consécutives du capteur. On observe un pixel bruyant à la position 34.

Au total, la solution retenue pour limiter l'impact des pixels bruyants sur la mesure est de les masquer, de passer leur valeur à 0 pour toute l'acquisition.

Il est difficile d'identifier les pixels bruyants à partir d'un petit échantillon d'images ou même de l'image cumulée d'une longue série. Une identification des pixels bruyants pour chaque capteur est nécessaire. Cependant, en cas de comportement erratique, leur masquage doit donc être effectué à posteriori, en conservant toutes les données à l'acquisition ou alors via une étape de caractérisation initiale.

Comptage des amas de pixels

Méthode Maintenant que le comportement intrinsèque des pixels de notre capteur est connu, il est possible de s'intéresser aux trames elles même afin d'en extraire le nombre d'interactions enregistré pour chacune d'entre elle. Ceci permet, connaissant la durée d'intégration d'une trame, de déterminer le taux de comptage et son évolution dans le temps.

Lorsque le taux de comptage est assez bas, on observe les évènements individuels. Chacun d'entre eux active un ensemble de pixels que l'on nomme « amas ». La taille moyenne des amas mesurés avec une source de ^{18}F est de 3,87 pixels.

Pour compter le nombre d'amas dans une image à bas taux de comptage, il suffit de les segmenter, c'est à dire de rechercher pour un pixel activé tous les pixels activés voisins. Ceci peut être fait en incluant ou non les pixels en diagonales. On fait l'hypothèse qu'il n'y a pas de recouvrement d'amas. Cette méthode a l'avantage d'être simple à mettre en œuvre et permet en plus de localiser la position d'interaction à la position du barycentre des pixels allumés, permettant ainsi de passer d'une position discrétisée (les pixels) à une position continue. Si le nombre d'évènements augmente, les amas s'empilent et la segmentation n'est plus évidente. Cela limite donc l'utilisation de cette méthode aux bas taux de comptage où la probabilité d'avoir deux évènements proches dans l'image est faible. En alternative de la segmentation simple, on propose deux autres approches pour évaluer le nombre d'évènements détectés dans une image.

D'abord, une méthode de segmentation avancée. On fait l'hypothèse que les centres des amas sont plus souvent entourés de pixels que les bords, même en cas de superposition. Les images sont d'abord filtrés par un noyau gaussien de 3×3 pixels, cela permet d'augmenter l'intensité des pixels centraux des amas et de diminuer l'intensité des bords. Ensuite, on recherche les maxima locaux (dans des carrés de 3×3 pixels). Le nombre de maxima correspond au nombre estimé d'évènements dans l'image. La position des maxima correspond à la position estimée des évènements. La figure 3.22 illustre les étapes de la segmentation avancée.

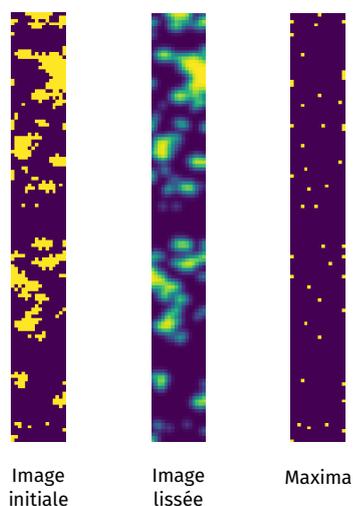


FIGURE 3.22 – Illustration de la méthode de segmentation avancée des amas. À gauche l'image obtenue expérimentalement, au milieu l'image lissée par un noyau gaussien ($\sigma = 1$), à droite les maxima de l'image lissée.

La figure 3.23 représente un exemple d'image à haut taux de comptage avec une source de ^{18}F . Le fond bleu représente les pixels non activés, les amas de pixels activés ont été colorés par segmentation « simple », les pixels noirs correspondent aux maxima locaux de la segmentation « avancée ». On observe plus de maxima locaux que d'amas segmentés par la méthode simple.

On propose également une troisième méthode de comptage basée sur le nombre de

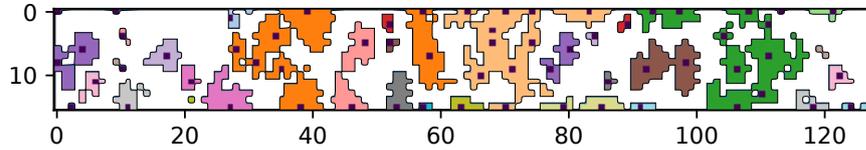


FIGURE 3.23 – Exemple d'application de la détection d'amas à haut taux de comptage. Le fond blanc correspond aux pixels non activés, les pixels activés sont colorés. La méthode de segmentation simple a été utilisée pour colorer les amas. Les pixels noirs représentent des maxima locaux de la méthode de segmentation avancée. On remarque que la méthode avancée détecte parfois plusieurs maxima (donc plusieurs événements) pour un seul amas coloré.

pixels activés. On fait alors l'hypothèse que même en cas de recouvrement des amas, la plus grande partie de leur surface ne se recouvre pas. Si l'on compte le nombre de pixels activés et qu'on le divise par l'aire moyenne d'un amas qui est de 3.87 pixels, valeur calculée à partir d'un grand nombre de trames ne comportant qu'un seul amas, on obtient une estimation du nombre d'événements. Cette méthode ne permet en revanche pas leur localisation dans les images.

Évaluation Afin d'évaluer ces trois méthodes de comptage, nous avons simulé des images avec superposition d'amas et confronté le nombre d'événements simulés à au nombre de coups estimé par chacune de ces méthodes.

À partir d'une acquisition d'un grand nombre d'images à bas taux de comptage, nous en avons sélectionné plusieurs contenant un seul amas. Elles sont choisies à l'aide de la méthode de segmentation simple.

Ensuite, plusieurs images à un amas sont tirées au hasard dans cette sélection, sans remise, elles sont additionnées pour créer des images à plusieurs événements virtuels. Ces images sont ensuite binarisées.

Nous avons construit ainsi une bibliothèque d'environ 15×10^3 images à un seul amas et nous avons construit des images contenant 1 à 500 événements virtuels. Nous avons réalisé 1000 images pour chaque nombre d'amas additionnés. Les trois méthodes de comptage ont été confrontées aux 500×1000 images virtuelles.

De plus, nous avons créé des variations des deux méthodes de segmentations. Lors de la segmentation simple on peut choisir de chercher les pixels contiguës activés uniquement sur les côtés ou bien sur les côtés et les diagonales. Pour la segmentation avancée, l'écart-type (*sigma*) du noyau gaussien influence la détection, nous avons testé deux valeurs : 1 et 0.5 pixels.

La figure 3.24 présente le taux de comptage estimé par les méthodes décrites précédemment.

On observe, comme anticipé, une saturation du taux de comptage lorsque le nombre d'événements augmente, en conséquence de l'empilement des amas. Les images résultantes présentent des surfaces activées de plus en plus grandes et les méthodes de segmentation deviennent moins performantes. En particulier, la méthode de segmentation simple pour laquelle le taux de comptage sature puis décroît rapidement, pour tendre vers 1. De plus, à bas taux de comptage (inférieur à 20 amas par trame), la segmentation simple sans diagonales surestime le nombre d'amas. Enfin, elle est la

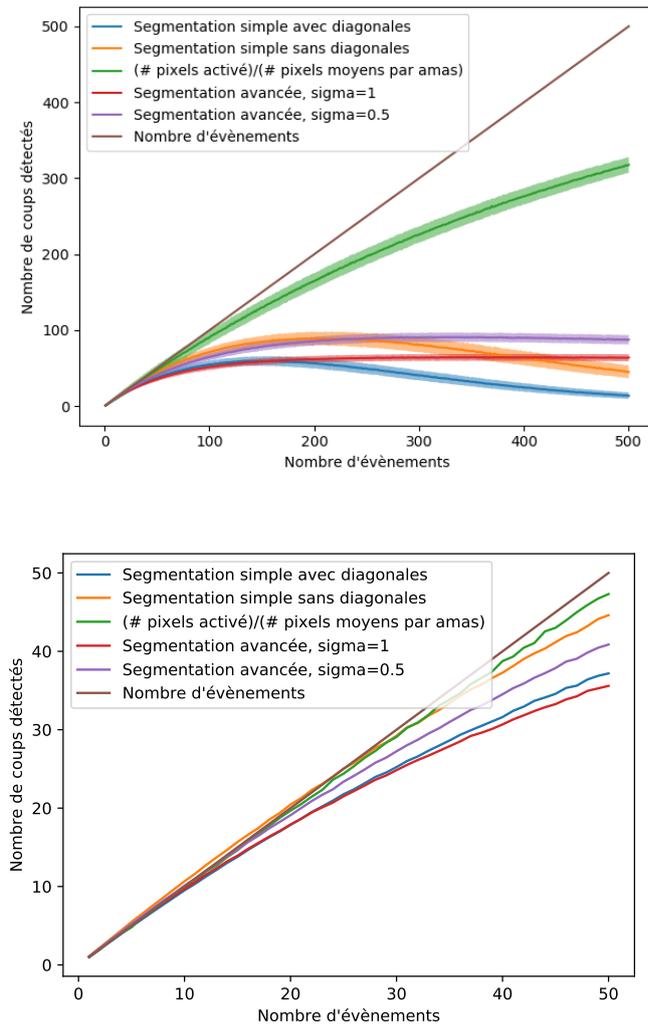


FIGURE 3.24 – *En haut* : Évaluation des trois méthodes de comptage des événements à partir des images du capteur. Pour chacune des cinq variations de la méthode de comptage, la figure présente le taux de comptage en fonction du nombre d'évènements simulés par image (de 0 à 500). *En bas* : Même figure sur un intervalle plus petit (de 0 à 50) .

méthode de comptage la plus efficace pour un taux d'évènements par trame moyen compris entre 20 et 30.

La méthode de segmentation avancée avec $\sigma = 0.5$ est capable de différencier les amas sur une plus grande plage de taux d'évènements. Cependant, son comportement rejoint celui de la méthode simple à plus hauts taux d'évènements.

La méthode du comptage des pixels activés semble être la plus performante. Elle est moins sensible à l'empilement des amas que les deux premières et ne décroît jamais. Lorsque le taux d'évènements est suffisant pour activer tout le capteur à chaque lecture, son taux de comptage va tendre vers une valeur limite ($2048/3, 87$). Cepen-

dant, cette méthode ne permet pas la localisation des événements, contrairement aux deux premières.

3.4.3 Résultats

Bruit de fond et influence de la lumière visible

Le bruit de fond du capteur, a été mesuré sur un temps d'intégration cumulé de 17,3 h. Après suppression d'un pixel bruyant (correspondant à 95 % des activations de pixels), on mesure 56 amas de pixels activés, soit un taux de comptage égal à $1,8 \times 10^{-3}$ cps. L'aire de la matrice est de $480 \times 6400 \mu\text{m}^2$, on obtient donc un taux de faux coups par unité de surface de $5,5 \times 10^{-3}$ cps/mm².

Les mesures ont été effectuées dans l'obscurité mais des mesures ultérieures en conditions de pénombre n'ont montré aucun signal caractéristique lié à la lumière visible (inférieure à 50 lux).

Linéarité du taux de comptage avec le taux d'événements

La linéarité du taux de comptage est la capacité du capteur à compter les événements proportionnellement à leur nombre. C'est donc une propriété fondamentale pour notre application où la cinétique du traceur est obtenue via les variations dans le temps de ce taux de comptage. Comme on l'a vu dans la section 3.4.2, à cause de l'empilement des amas aucune des méthodes proposées n'est linéaire avec le nombre d'événements. Cependant, pour des taux de comptage inférieurs à quelques dizaines de coups par image on s'attend à tout de même pouvoir obtenir un taux de comptage linéaire à l'activité de la source, c'est ce qui sera testé expérimentalement ici.

Une mesure de la décroissance du ¹⁸F a été effectuée sur une trentaine d'heure avec une durée d'intégration de 225 ms. Étant donnée la courte période de cet isotope, cela permet de bénéficier d'une large gamme d'activité de la source. La figure 3.25 présente le taux de comptage au cours du temps.

Sur la courbe avec segmentation simple (en pourpre), trois régimes sont clairement visibles. À haut taux de comptage, pendant les trois premières heures, l'empilement d'amas de chaque trame ne permet pas d'avoir un comportement linéaire et, ce, malgré la plus faible durée d'intégration choisie. Entre 3 et 20 heures, le nombre d'événement détecté évolue linéairement avec l'activité. Enfin à bas taux de comptage, au delà de 20 heures une composante plus lente apparaît, due aux pixels bruyants. On retrouve un meilleur comportement de la méthode de segmentation avancée aux taux de comptage élevés (supérieurs à environ 40 cps). Au taux de comptage faibles, le taux de comptage mesuré est ainsi linéaire avec l'activité jusqu'à un taux de 100 événement par trame. Le méthode de comptage des pixels activés est la plus linéaire avec l'activité. Jusqu'à des valeurs élevées de taux d'événements elle permet d'estimer correctement le taux de comptage.

Ces résultats sont cohérents avec les simulations présentées précédemment (section 3.4.2). La méthode simple ne permet pas d'assurer un comptage satisfaisant au delà de 40 coups/trame et sa décroissance lorsque le taux d'événements augmente exclue son utilisation à hautes activités. Même si la méthode avancée présente un meilleur comportement elle ne permet plus de compter les amas au delà d'un taux supérieur à environ 80 amas/trame. Cette valeur est inférieure à la valeur du plateau observé lors des simulations (90 amas/trame). Nous attribuons cette différence à la difficulté de simuler correctement des images à très haut taux de comptage où la simple superposition numérique d'amas semble différer des résultats expérimentaux.

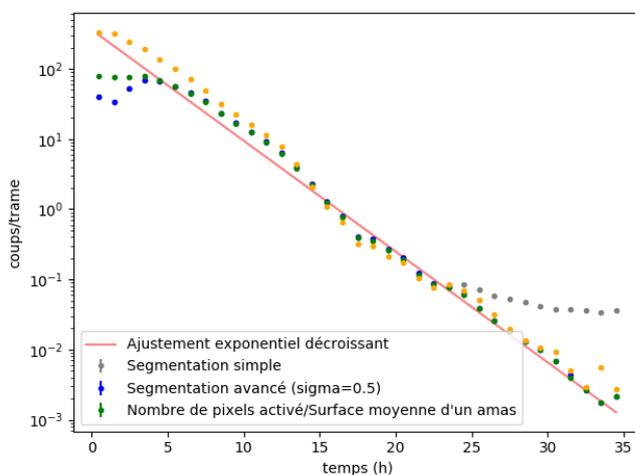


FIGURE 3.25 – Décroissance du taux de comptage au cours du temps.

Si on modélise la décroissance observée par une loi exponentielle décroissance on obtient un temps de demi-atténuation égal à $(110,7 \pm 0,1)$ min, soit une bonne conformité avec la demi-vie du ^{18}F (109,7 mn).

Uniformité de la réponse spatiale

L'uniformité du capteur caractérise les variations relatives de sensibilité entre les pixels. Contrairement à l'expérience modélisée dans les simulations Monte Carlo, lors des premières expériences de caractérisation le capteur n'a pas été immergé dans un volume homogène de ^{18}F , mais positionné horizontalement, proche la surface du liquide avec le dispositif décrit dans la section 3.4.2.

Pour obtenir les valeurs de sensibilité relatives des pixels, on somme les images enregistrées au cours d'une acquisition de longue durée. On supprime les pixels du bord (qui, dans notre cas, incluent de plus un pixel bruyant), on applique un filtre 9 points et on calcule l'indice de non-uniformité intégrale (décrit dans l'équation 3.4).

La figure 3.26 présente les sommes des images utilisées pour calculer l'uniformité avant et après le filtrage 9 points. La partie gauche montre la somme de l'ensemble des images tandis que la partie droite ne prend en compte que les trames ne comptant qu'un seul amas.

Pour une acquisition avec une source liquide de ^{18}F de 364842 images, dont 49388 d'entre-elles contiennent au moins un pixel activé, on obtient une intensité maximum de 12920 et une intensité minimum de 8039. On a donc $IU = 23,29\%$.

On observe une plus forte intensité des pixels sur un des côtés du capteur, en hauteur. Il est cependant difficile de savoir si cela est dû à une différence de sensibilité du capteur ou bien à une probable mauvaise horizontalité du dispositif. La moitié la plus intense du capteur, après filtrage, est en moyenne 6,1 % plus élevée que la moitié du capteur la moins intense.

Comme observé dans les simulations Monte Carlo, les pixels de bords, supprimés pour le calcul de IU ont également une intensité plus forte que le centre de l'image. Dans les expériences avec des sources liquides à distance du capteur on trouve une intensité moyenne du centre 9,24 % moins élevée que l'intensité moyenne des bords, ce

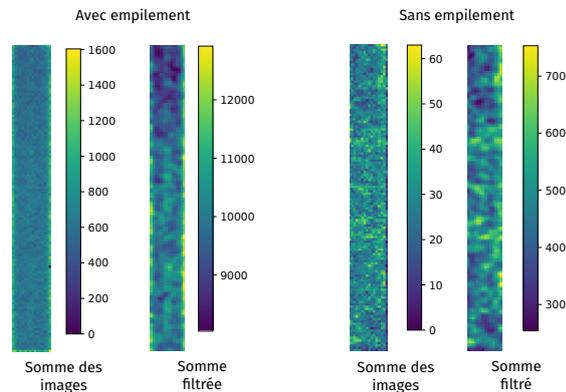


FIGURE 3.26 – Sommes des images utilisées pour calculer l'uniformité avant et après le filtrage 9 points.

qui dépasse amplement les résultats obtenus par simulations Monte Carlo. La diffusion des porteurs de charges dans le silicium, qui n'est pas simulée dans le modèle Monte Carlo peut être à l'origine d'une plus grande collection de charge sur les bords en provenance du silicium sans pixels qui entoure la matrice.

Nous avons également évalué l'uniformité sur un ensemble de 15247 images sélectionnées contenant un seul amas (donc sans empilements). On obtient une intensité maximum dans l'image filtrée de 753 et un minimum de 254. $IU = 49,55\%$. L'écart entre la moitié basse et la moitié haute du capteur s'élève à 1,9 % et le centre est 1,1 % moins intense que les pixels du bord. Cependant, dans ce cas, en raison du plus faible nombre de trames disponible ne contenant qu'un seul amas, la fluctuation statistique est importante, ce que le calcul d'uniformité intégrale ne prend pas vraiment en compte (hormis par le filtrage gaussien).

Au final, si on exclu les bords du capteurs dont la sensibilité est plus important pour des raisons géométriques (compatible avec les simulations) et les probables erreurs de positionnement, le capteur a un comportement relativement homogène dans sa zone centrale. D'autres mesures seront cependant nécessaires avec une sonde totalement immergée afin de le valider.

Atténuation de la source

Afin de vérifier que la sensibilité de notre capteur aux β^+ varie bien linéairement avec leur taux d'interaction ainsi qu'en fonction de leur distance d'émission dans les tissus, nous avons étudié l'atténuation de la source à l'aide d'écrans de polystyrène. Le polystyrène a une densité proche de celle de l'eau (et donc des tissus). Les mesures ont été effectuées avec un empilement de feuilles de $(50 \pm 10) \mu\text{m}$ pour une épaisseur totale variant de 0 à 1 mm.

La figure 3.27 présente le taux de comptage évalué pour chaque épaisseur d'écrans étudiée. Les taux de comptage ont été corrigés de la décroissance radioactive. L'atténuation peut être modélisée par une décroissance exponentielle avec un coefficient d'atténuation linéaire dont l'ajustement donne $\mu = 2.733 \pm 0.028 \text{ mm}^{-1}$. Cette valeur est proche de celle attendue d'après les valeurs présentées dans la littérature [13] pour des β de même énergie où le coefficient d'atténuation calculé est $\mu = 2.83 \text{ mm}^{-1}$.

Cependant seule la variation de sensibilité relative peut être évaluée ici, la sensi-

bilité absolue dépendant fortement de la géométrie du dispositif.

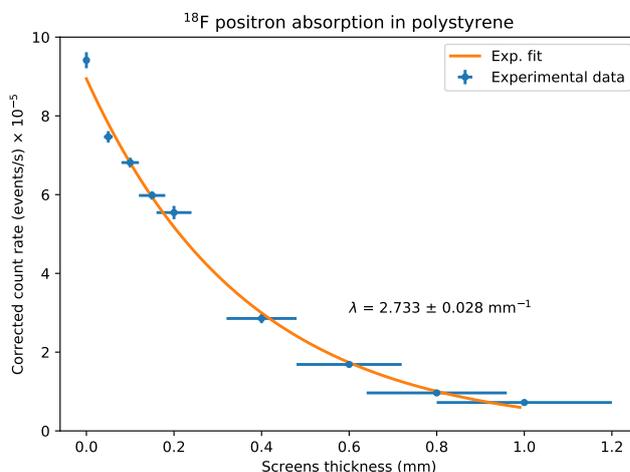


FIGURE 3.27 – Taux de comptage corrigé de la décroissance radioactive atténué par des écrans de polystyrène.

3.4.4 Conclusion

Nous avons développé un dispositif expérimental permettant de caractériser et de tester le bon fonctionnement du capteur. Les mesures physique de γ de basse énergie, ainsi que de β et β^+ provenant de sources radioactives scellées et non-scellées nous ont permis d'optimiser son fonctionnement en étudiant l'influence des pixels bruyants, et du temps d'intégration. Cela nous a également permis de s'assurer du comportement linéaire du capteur sur le comptage des évènements avec l'activité de la source, de l'uniformité de la réponse spatiale avec une uniformité intégrale de 23,29% dans la zone centrale du capteur. Enfin la variation du taux d'évènement avec l'épaisseur de tissus traversé s'est montrée conforme aux résultats attendus.

3.5 Conclusion

Un premier prototype de capteur a été fabriqué basé sur la technologie CMOS MAPS. Ses dimensions sont de $610 \times 280 \times 1200 \mu\text{m}^2$, avec une matrice de 16×128 pixels, de dimensions $30 \times 50 \mu\text{m}^2$ chacun. Le signal de chaque pixel est numérisé sur 1 bit et leur lecture se fait par *rolling shutter* avec un temps d'intégration réglable avec un minimum de 200 ms. Le capteur est relié a un microcontrôleur par liaison SPI. Ce dernier permet ensuite le transfert des données sans fil ou par connexion filaire vers une station d'acquisition avec un temps de transfert de 330 ms. Ce capteur est compatible avec une utilisation *in vivo* grâce à sa géométrie mais aussi grâce à une consommation électrique de 113 mW limitant l'élévation de température dans les tissus à moins de 1 °C.

Des simulations Monte Carlo avec différents isotopes β^+ ont été effectuées en parallèle dans un bécquer uniforme ainsi que dans un fantôme de cerveau simplifié. Elle ont permis d'établir une valeurs de sensibilité attendues de $(8,83 \pm 0,01) \times 10^{-1}$

$\text{cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$, supérieure à l'ancienne génération de sonde (PIXSIC). Elles sont donc compatibles avec l'application visée. Pour un capteur implanté dans le striatum du cerveau simplifié, une sensibilité de $(1,34 \pm 0,01) \times 10^{-1} \text{cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$ correspondant à 95.35% du signal détecté a également été calculé. Les simulations ont également montré la faible influence de la taille des pixels sur la sensibilité tant que le seuil du capteur reste inférieur au keV et avec une énergie moyenne déposée par pixel de 15.1 keV pour le ^{18}F .

Enfin, des mesures expérimentales avec sources radioactives ont permis de tester le capteur sous rayonnement γ de basse énergie, ainsi que de β^- et β^+ . Des méthodes de détection d'amas ont été établies afin de mesurer les interactions dans le capteur. Cela a permis d'établir une plage de taux d'évènement assurant un comportement linéaire avec le taux d'interaction. Le taux maximum est d'une centaine de coups par seconde à un temps d'intégration de 200 ms (limité par la microcontrôleur). L'uniformité intégrale de la réponse spatiale du capteur a été mesurée à 23,29% dans la zone centrale. Enfin, la variation du taux d'évènement dans le capteur a été évaluée comme compatible avec celle attendue par l'absorption dans les tissus avec un coefficient d'absorption mesuré à $\mu = 2.83 \text{mm}^{-1}$ dans le polystyrène. Ces premières mesures sur des sources radioactives nous confirment d'abord le bon fonctionnement du capteur et notre capacité à exploiter le signal qu'il fournit. Ensuite, ces résultats démontrent sa capacité à évaluer quantitativement l'activité d'une source sur une large gamme d'activité, le faible taux de faux coup et l'uniformité de réponse des pixels qui sont trois éléments critiques pour notre application.

Ces éléments nous permettent de conclure sur la pertinence de ce capteur pour créer une sonde adaptée à notre application. Tenant compte de la possible fragilité d'un simple capteur IMIC mais également pour favoriser la sensibilité de la sonde, nous avons ensuite développé un ensemble intégrant deux capteurs dos-à-dos. Ce développement est présenté dans le chapitre 4.

Bibliographie

- [1] Gianluca AGLIERI RINELLA. « The ALPIDE pixel sensor chip for the upgrade of the ALICE Inner Tracking System ». In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 845 (fév. 2017), p. 583–587. ISSN : 01689002. DOI : 10.1016/j.nima.2016.05.016.
- [2] L. BALASSE *et al.*. « PIXSIC, a Pixelated β^+ -Sensitive Probe for Radiopharmacological Investigations in Rat Brain : Binding Studies with [18F]MPPF ». In : *Molecular Imaging and Biology* 17.2 (avr. 2015), p. 163–167. ISSN : 1536-1632, 1860-2002. DOI : 10.1007/s11307-014-0785-5.
- [3] J. CAL-GONZALEZ *et al.*. « Positron range effects in high resolution 3D PET imaging ». In : IEEE, oct. 2009, p. 2788–2791. ISBN : 978-1-4244-3961-4. DOI : 10.1109/NSSMIC.2009.5401950.
- [4] Marie-Paule GARCIA *et al.*. « OSSI-PET : Open-Access Database of Simulated [11C]Raclopride Scans for the Inveon Preclinical PET Scanner : Application to the Optimization of Reconstruction Methods for Dynamic Studies ». In : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 35.7 (juil. 2016), p. 1696–1706. ISSN : 0278-0062, 1558-254X. DOI : 10.1109/TMI.2016.2526086.
- [5] A. L. GOERTZEN *et al.*. « NEMA NU 4-2008 Comparison of Preclinical PET Imaging Systems ». In : *Journal of Nuclear Medicine* 53.8 (1^{er} août 2012), p. 1300–1309. ISSN : 0161-5505. DOI : 10.2967/jnumed.111.099382.
- [6] Julian HEYMES. « Depletion of CMOS Pixel Sensors : Studies, Characterization, and Applications ». Thèse de doct. Université de Strasbourg, 2018.
- [7] S JAN *et al.*. « GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT ». In : *Physics in Medicine and Biology* 49.19 (7 oct. 2004), p. 4543–4561. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : 10.1088/0031-9155/49/19/007.
- [8] Brad J KEMP *et al.*. « NEMA NU 2-2007 performance measurements of the Siemens Inveon™ preclinical small animal PET system ». In : *Physics in Medicine and Biology* 54.8 (21 avr. 2009), p. 2359–2376. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : 10.1088/0031-9155/54/8/007.
- [9] A. LAURIA *et al.*. « Experimental study for an intraoperative probe for 18F imaging with a silicon pixel detector ». In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 576.1 (juin 2007), p. 198–203. ISSN : 01689002. DOI : 10.1016/j.nima.2007.01.152.

- [10] Yifeng LUO *et al.*. « Dynamic study of the hippocampal volume by structural MRI in a rat model of depression ». In : *Neurological Sciences* 35.11 (nov. 2014), p. 1777–1783. ISSN : 1590-1874, 1590-3478. DOI : 10.1007/s10072-014-1837-y.
- [11] J MÄRK *et al.*. « A wireless beta-microprobe based on pixelated silicon for *in vivo* brain studies in freely moving rats ». In : *Physics in Medicine and Biology* 58.13 (7 juil. 2013), p. 4483–4500. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : 10.1088/0031-9155/58/13/4483.
- [12] George PAXINOS, Charles R.R. WATSON et Piers C. EMSON. « AChE-stained horizontal sections of the rat brain in stereotaxic coordinates ». In : *Journal of Neuroscience Methods* 3.2 (déc. 1980), p. 129–149. ISSN : 01650270. DOI : 10.1016/0165-0270(80)90021-7.
- [13] THÜMMEL, H.W. « Durchgang von Elektronen und Betastrahlung Durch Materieschichten ». In : *Academie-Verlag* (1974).
- [14] P. VASKA *et al.*. « Initial Performance of the RatCAP, a PET Camera for Conscious Rat Brain Imaging ». In : t. 5. IEEE, 2005, p. 3040–3044. ISBN : 978-0-7803-9221-2. DOI : 10.1109/NSSMIC.2005.1596971.
- [15] Jordan E. WONG *et al.*. « Genetic sex and the volumes of the caudate-putamen, nucleus accumbens core and shell : original data and a review ». In : *Brain Structure and Function* 221.8 (nov. 2016), p. 4257–4267. ISSN : 1863-2653, 1863-2661. DOI : 10.1007/s00429-015-1158-9.
- [16] Luc ZIMMER *et al.*. « SIC, an Intracerebral β -Range-Sensitive Probe for Radiopharmacology Investigations in Small Laboratory Animals : Binding Studies with ^{11}C -Raclopride ». In : *Journal of Nuclear Medicine* 43.2 (1^{er} fév. 2002), p. 227–233. ISSN : 0161-5505, 2159-662X.

Chapitre 4

Conception de la sonde intracérébrale

4.1 Introduction

Nous disposons d'un capteur, IMIC, dont les propriétés, étudiées par simulations Monte Carlo et mesures expérimentales, ont montré sa bonne adéquation à notre application. Afin de construire la sonde intracérébrale MAPSSIC, fondée sur ces résultats, il est nécessaire de procéder à plusieurs adaptations du capteur et du système de détection associé. Le système attendu doit être constitué d'une sonde adaptée à l'implantation dans les tissus cérébraux et d'un dispositif autonome qui soit capable de contrôler et lire les capteurs et de transmettre les données acquises vers la station d'acquisition.

Dans ce chapitre, nous allons donc, d'abord, décrire quelques considérations préalables à la construction de la sonde, à propos de sa sensibilité et de sa biocompatibilité. Ensuite, nous présenterons un ensemble de simulations Monte Carlo, qui ont été effectuées afin de vérifier la validité de certaines hypothèses de conception et de choisir parmi plusieurs configurations envisagées pour la sonde. Nous présenterons, alors, le système entier chargé de la détection des β^+ *in vivo*, constitué de MAPSSIC et d'un système électronique dédié à l'acquisition et la transmission des données, conçu pour être adapté à l'animal éveillé et libre de ses mouvements. Enfin, nous présenterons une expérience de validation physique, de mesure de la sonde immergée dans une source liquide de ^{18}F , conduite pour valider le fonctionnement de l'ensemble des éléments de la chaîne de détection.

4.2 Considérations préalables à la construction de l'implant intracérébral

4.2.1 Introduction

Afin de conduire la mise en œuvre de MAPSSIC, nous avons étudié quelques aspects qui conduiront les choix de conception. Nous avons examiné quelques limitations qui s'appliquent aux sondes intracérébrales dans leur ensemble, notamment concernant les aspects de sensibilité et de compatibilité biologiques (échauffement,

isolation, implantation) et comment nous pouvons les lever dans le cadre d'une nouvelle sonde basée sur le capteur IMIC.

4.2.2 Sensibilité

L'objectif premier de MAPSSIC est de mesurer la dynamique temporelle de la concentration des traceurs dans une région du cerveau. Lors de l'étude des courbes activité-temps, nous cherchons à utiliser les pas de temps les plus bas possibles pour mieux observer le pic de cette courbe. Puisque l'activité volumique de la région implantée est limitée par la masse du traceur injectée à l'animal, qui ne doit pas dépasser une valeur seuil (selon l'application) sous peine d'affecter les processus étudiés, le système de mesure doit maximiser sa sensibilité et son rapport signal sur bruit. Les performances des sondes intracérébrales β^+ précédentes ont permis d'atteindre les performances temporelles des microTEP. Cependant, Glorie *et al.* [3] lors de leur étude récente des sondes à scintillation pointent l'écart entre leur attentes, de l'ordre de la seconde pas pas, et les résultats obtenus, 10 s en début d'acquisition, similaires à la microTEP. Balasse *et al.* [1] lors des premières études *in vivo* de PIXSIC se sont vus contraints d'augmenter significativement la dose de traceur injecté par rapport à la microTEP (74 MBq contre 18 MBq) pour obtenir des pas de temps comparables entre les deux modalités.

Dans ce contexte, il paraît particulièrement important de chercher à maximiser la sensibilité et le rapport signal à bruit de MAPSSIC. Lors de l'étude du capteur IMIC par simulations Monte Carlo, nous avons pointé la possibilité d'augmenter la tension de déplétion afin de profiter d'une zone sensible plus épaisse. Lors de la conception de MAPSSIC, ne disposant pas de capteurs totalement déplétés, nous avons imaginé une autre piste d'optimisation : constituer une sonde avec plusieurs capteurs. Les différentes configurations étudiées et l'amélioration attendue de la sensibilité seront présentées dans la section 4.3.2.

4.2.3 Effets de l'implantation chronique d'une sonde

Au delà de la sensibilité, il est nécessaire de discuter une autre particularité des sondes : l'impact de leur implantation sur les tissus cérébraux. Glorie *et al.* [3] ont montré que des sondes à scintillation de diamètre extérieur 1 mm et 0,75 mm affectaient significativement la fonction cérébrale et notamment la concentration du ^{11}C -raclopride mesurée. On notera que ces résultats ont été mesurés seulement 2 jours après l'implantation, alors que l'on sait qu'une période d'au moins 6 jours doit être observée post-implantation pour permettre aux tissus de récupérer des effets inflammatoires liées à l'implantation [11]. C'est d'ailleurs sur cette base que les études réalisées avec PIXSIC avaient été effectuées, respectant un délai d'au moins 6 jours post-chirurgie.

De plus, aucun résultat obtenu avec PIXSIC, de section $200 \times 690 \mu\text{m}$, n'a permis de mettre en évidence une quelconque altération de la fonction cérébrale. En particulier, les courbes activité-temps mesurées par microTEP sur l'animal implanté n'ont présenté aucune différence significative entre les hémisphères implantés et non-implantés.

Dans le contexte de la microdialyse, Schiffer *et al.* [8, 9] ont montré que l'implantation de sondes de $300 \mu\text{m}$ a un impact sur la fixation du ^{18}F -FDG mesurée par microTEP dans les deux hémisphères (implanté et non implanté) et qui s'aggrave dans

le temps après l'implantation. Ils ont également montré que l'implantation n'affecte pas la fixation du ^{11}C -raclopride, contrairement aux résultats présentés par Glorie [3].

Enfin, des études histologiques sur les tissus à proximité de la position d'implantation d'une sonde β^+ à scintillation de diamètre 500 μm , portant sur les signes de la neuroinflammation, ont montré la formation d'une cicatrice avec dépeuplement neuronal dans un rayon de seulement 50 à 100 μm autour de la sonde [godart_en_2008]. L'évolution stable de la cicatrice permet d'envisager des mesures pendant au moins 42 jours après l'implantation.

En conclusion on peut affirmer que l'impact des différentes conditions expérimentales et des caractéristiques des sondes sont très complexes à séparer. On estime, vu les résultats obtenus avec PIXSIC, que le risque d'altérer la fonction cérébrale avec une sonde d'un diamètre extérieur allant jusqu'à 690 μm est faible. Étant donné la criticité de cet aspect, il sera très important d'évaluer de nouveau l'impact de l'implantation lors de la validation biologique du dispositif.

4.2.4 Échauffement des tissus

Le choix d'un capteur à pixels actifs a éveillé une nouvelle interrogation concernant la biocompatibilité, en particulier concernant l'échauffement de la sonde. Les risques identifiés de l'hyperthermie sont : une altération des cellules cérébrales, une augmentation de la quantité d'eau et d'ions Na^+ , K^+ et Cl^- dans les tissus et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique [5]. Ces effets négatifs sont observés chez le rat à une température de 39 °C soit environ 2 °C plus haut que la température cérébrale normale.

Pour prévenir ce risque, nous avons minimisé la consommation électrique des pixels, comme détaillé dans le chapitre 3. Les résultats des simulations par éléments finis que nous avons présentés nous permettent d'estimer une élévation de la température inférieure à ce niveau, même dans le cas de l'utilisation de sondes à plusieurs capteurs.

Nous concluons donc sur un très faible risque d'effets négatifs propres à l'échauffement potentiel des pixels actifs. Des mesures expérimentales devront être effectuées pour évaluer précisément l'échauffement effectif de la sonde.

4.2.5 Protection de la sonde

L'interface entre l'implant et les tissus cérébraux doit être protégée. L'eau contenue dans les tissus cérébraux peut affecter électriquement la sonde et l'utilisation d'un revêtement peut améliorer les contraintes mécaniques sur les tissus.

Les dommages causés aux tissus à la proximité de l'implant sont causés lors de son insertion mais aussi au cours des micro-mouvements naturels des tissus liés à la respiration, à la pulsation vasculaire ou aux mouvements de la tête [7]. L'amplitude des dommages causés par les micromouvements dépend de la différence des modules d'élasticité entre les tissus et l'implant [6]. Afin de réduire l'impact négatif des implants en silicium, leur recouvrement par un matériau plus flexible comme le parylène C permet de réduire le stress appliqué aux tissus, tout en conservant une très bonne rigidité globale nécessaire pour l'insertion [4].

Le parylène C est un polymère biocompatible et inerte chimiquement, capable de créer une barrière électrique, mécanique et thermique sur une surface. Il est couramment utilisé pour protéger les circuits de la température et de l'humidité. Son utilisation pour les dispositifs implantables est reconnue [6]. Ainsi, PIXSIC avait été

recouverte d'une couche de parylène C de 6 μm d'épaisseur avec succès et nous avons souhaité reproduire le processus.

4.2.6 Conclusion

Nous avons abordé quatre aspects importants préalablement à la conception de la sonde : sa sensibilité, l'impact de son implantation, les effets possibles d'échauffements locaux, et la nécessité d'une protection préservant tissus et sonde. Nous avons en particulier discuté la nécessité de contrôler l'échauffement de la sonde, la neuroinflammation des tissus environnants ou l'impact sur la fonction cérébrale avant de conduire des études biologiques *in vivo*. Enfin nous pris deux décisions concernant la conception de la sonde : envisager l'assemblage de plusieurs capteurs pour améliorer la sensibilité et recouvrir la sonde d'une couche de parylène C pour améliorer sa biocompatibilité.

Nous allons maintenant présenter un ensemble de simulations Monte Carlo qui ont été effectuées pour étudier ces aspects. Nous avons créé un modèle des sondes à plusieurs capteurs et du recouvrement par une couche de parylène pour vérifier leur impact sur les propriétés de détection.

4.3 Modélisation Monte Carlo pour l'optimisation de la configuration de la sonde

4.3.1 Introduction

Au cours de la conception de la sonde nous avons eu recours à de nouvelles simulations Monte Carlo pour déterminer l'impact de certains paramètres de conception en terme de performances de détection. Pour cela nous avons utilisé les méthodes décrites dans le chapitre 3 pour calculer la sensibilité des sondes et l'efficacité des sources. Nous avons ainsi pu étudier les configurations de sondes à plusieurs capteurs, l'épaisseur totale de la sonde et le recouvrement par un polymère de parylène pour protéger la sonde et les tissus.

4.3.2 Nombre de capteurs

Contexte

Afin d'augmenter la sensibilité de la sonde, ainsi que sa robustesse mécanique, nous avons identifié une piste d'optimisation : l'assemblage de plusieurs capteurs au sein d'une même sonde. Cette stratégie n'avait pas pu être suivie pour PIXSIC, le type de capteur et sa fragilité ne s'y prêtant pas.

Nous avons vu précédemment, par simulations Monte Carlo, que l'efficacité du capteur présente une inhomogénéité entre les deux faces, l'efficacité étant plus élevée dans la partie de la source du côté de la fine couche sensible de 18 μm . Nous avons également montré qu'une plus grande épaisseur sensible permettait d'augmenter la sensibilité à la détection directe des positons. Ces deux résultats montrent une même propriété : les β^+ et les e^- incidents sont détectés dans les premiers micromètres du silicium tandis que les γ sont détectés dans tout le volume et c'est en fait l'augmentation de la *surface* de la zone sensible qui compte pour améliorer la sensibilité directe.

Si on regroupe plusieurs capteurs avec une mince couche sensible, la couche sensible étant exposée vers l'extérieure, on peut espérer augmenter l'efficacité de détection directe autour de la sonde, tout en limitant l'augmentation de la sensibilité aux γ puisque le volume sensible total augmente peu. Nous avons ainsi envisagé trois configurations pour la sonde : un seul capteur, deux capteurs dos-à-dos et trois capteurs formant un « prisme triangulaire ». La figure 4.1 illustre ces trois géométries.

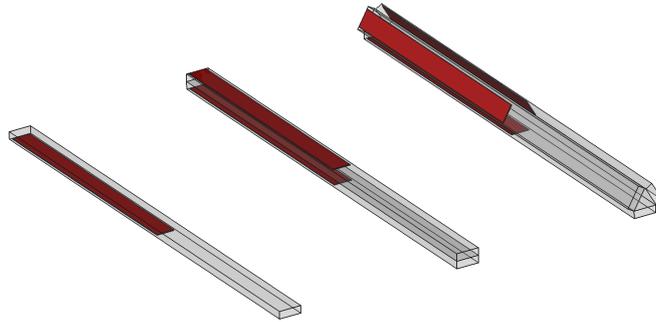


FIGURE 4.1 – Représentation des trois configurations de sondes à plusieurs capteurs envisagées. De gauche à droite : un capteur, deux capteurs dos-à-dos et trois capteur en prisme triangulaire.

Afin de vérifier cette hypothèse et confirmer ou infirmer l'intérêt de regrouper plusieurs capteurs, nous avons conduit plusieurs simulations Monte Carlo.

Simulations Monte Carlo

Nous avons voulu, tout d'abord, vérifier que les e^+ et les e^- déposent bien, conformément à la théorie, une partie de leur énergie dès les premiers micromètres dans le silicium. Pour cela, nous avons analysé les résultats des simulations Monte Carlo d'un capteur simple dans une source cylindrique de ^{11}C pour en extraire la position de la première interaction à l'origine de chaque événement. Nous avons généré pour chaque type de particule incidente une carte des positions de première interaction dans l'épaisseur du capteur.

Ensuite, nous avons conduit des simulations Monte Carlo selon les trois configurations géométriques présentées précédemment. Dans la configuration à trois capteurs, l'espace central entre les capteurs est rempli par un volume de PMMA qui représente le support nécessaire pour une telle configuration. Dans tous les cas, l'épaisseur sensible était de $18\ \mu\text{m}$, conformément à notre premier prototype de capteur, IMIC. Toutes ces simulations ont été effectuées avec un modèle de source cylindrique de ^{11}C dans l'eau liquide. Nous avons comparé les performances de détection des trois configurations en terme de volumes d'isoefficacité et de sensibilité totale du système.

Résultats et conclusion

Les cartes de la figure 4.2 sont les histogrammes des positions des premières interactions des événements sur les axes X et Y, pour toute la hauteur du capteur (en Z), pour chaque type de particule incidence et pour trois valeurs d'épaisseur de la zone sensible : $18\ \mu\text{m}$, $100\ \mu\text{m}$ et $190\ \mu\text{m}$. On observe bien une détection dès la « surface » de la zone sensible, sur tous ses côtés, pour les particules chargées et uniformément

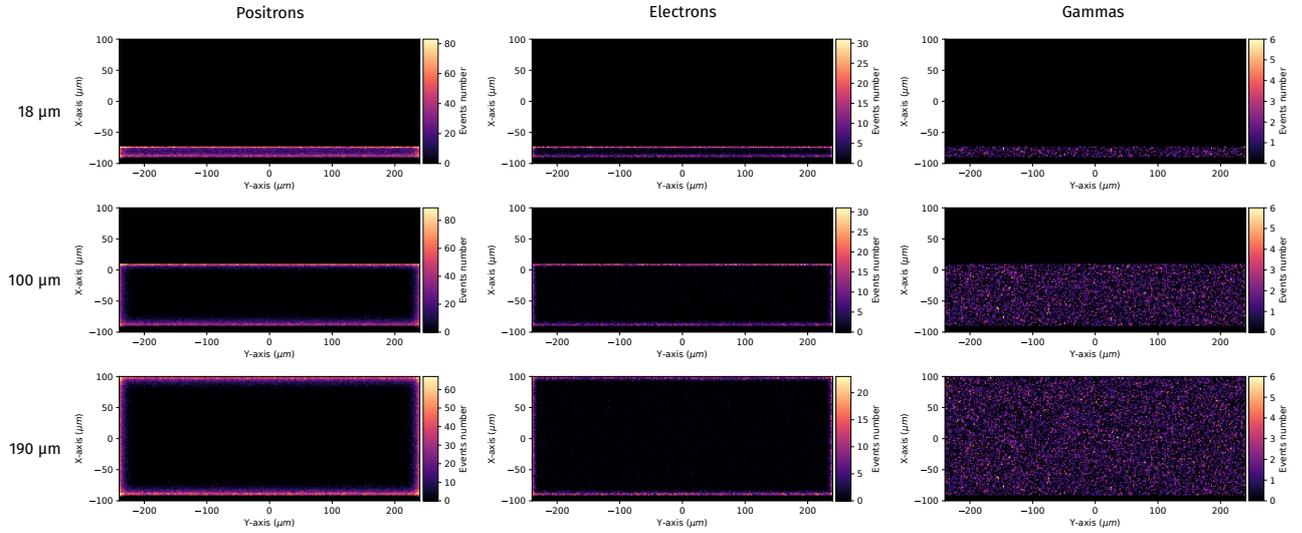


FIGURE 4.2 – histogrammes des positions des premières interactions des évènements sur les axes X et Y, pour toute la hauteur du capteur (en Z), pour chaque type de particule incidence (e^+ , e^- et γ) et pour trois valeurs d'épaisseur de la zone sensible : 18 μm , 100 μm et 190 μm .

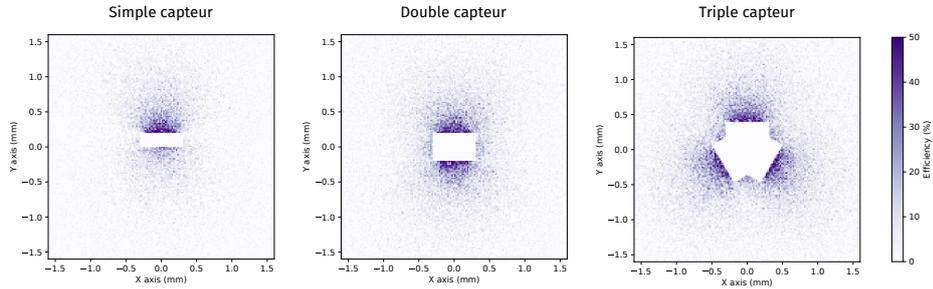


FIGURE 4.3 – Distribution spatiale de l'efficacité dans une source de ^{11}C pour une coupe d'épaisseur 5 mm pour les trois configurations de sonde à un, deux ou trois capteurs.

dans tout le volume sensible pour le rayonnement électromagnétique. Ce résultat est cohérent avec notre constat initial.

La figure 4.3 présente les distributions spatiales d'efficacité de la source autour de la sonde pour les trois configurations (1, 2 et 3 capteurs) et la figure 4.4 présente les volumes de la source pour lesquels l'efficacité est inférieure à un seuil, jusqu'à 30 %, c'est à dire les volumes contenu dans les surfaces d'isoefficacité respectives. Il apparaît des différences majeures de répartition des valeurs d'efficacité dans la source. Les deux configurations à capteurs multiples permettent de couvrir avec des valeurs de haute efficacité de plus grand volume. À titre d'exemple, le volume de la source dans lequel l'efficacité est supérieure ou égale à 10,3 % vaut 3,3 mm^3 pour la sonde simple, 5,9 mm^3 pour la double sonde et 9,9 mm^3 pour la triple sonde. Ce résultat démontre déjà l'intérêt d'utiliser plusieurs capteurs.

Les valeurs calculées de sensibilité pour les trois configurations sont présentées dans le tableau 4.1. Conformément à notre hypothèse, les résultats des configurations

4.3. MODÉLISATION MONTE CARLO POUR L'OPTIMISATION DE LA CONFIGURATION DE LA SONDE133

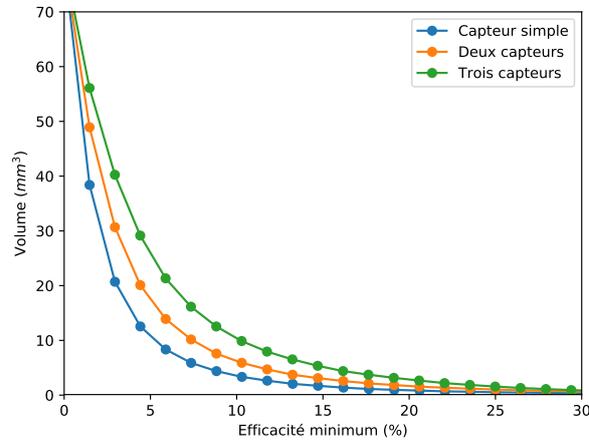


FIGURE 4.4 – Volumes pour lesquels l'efficacité est supérieure à un seuil pour les trois configurations étudiées : un, deux ou trois capteurs par sonde.

à double et triple capteurs confirment bien leur supériorité en terme de sensibilité directe. En revanche, la sensibilité indirecte augmente également, mais comme on l'a déjà vu, l'objectif est surtout de maximiser la sensibilité aux positons. À titre de comparaison, augmenter l'épaisseur sensible de $18\ \mu\text{m}$ à toute l'épaisseur du capteur (dans une configuration à un seul capteur) permettrait d'augmenter la sensibilité directe de $(1,81 \pm 0,01)\ \text{cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$ à $(2,86 \pm 0,01)\ \text{cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$ mais dégrade le ratio des sensibilités directe sur indirecte de $14,3 \pm 0,5$ à $6,26 \pm 0,09$!

Configuration	S^{e^+} ($\text{cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$)	S^{e^-} ($\text{cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$)	S^{γ} ($\text{cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$)	$\frac{S^{\text{directe}}}{S^{\text{indirecte}}}$
Capteur simple	$1,81 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,01$	$14,3 \pm 0,5$
Double capteur	$2,79 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$	$11,5 \pm 0,3$
Triple capteur	$4,08 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$	$11,7 \pm 0,2$

TABLE 4.1 – Valeurs de sensibilité pour les trois configurations de sonde à plusieurs capteurs étudiées, dans une source cylindrique de ^{11}C de rayon 5 mm et de hauteur 30 mm.

Les configurations à plusieurs capteurs sont particulièrement intéressante pour notre application puisqu'elles présentent un gain important en sensibilité. Le montage à deux capteurs présente une relative facilité de mise en œuvre, il faut les coller dos-à-dos. Le montage à trois capteurs permet d'atteindre une meilleure sensibilité globale, cependant, cette augmentation n'est pas linéaire avec le nombre de capteurs et à cet avantage il faut opposer la difficulté technique de conception et l'augmentation de la section de la sonde. Nous avons donc choisi de nous diriger vers la configuration à deux capteurs dos-à-dos paraît plus complexe étant très complexe à réaliser techniquement, nous avons choisi de nous diriger vers la configuration à deux capteurs dos-à-dos.

4.3.3 Épaisseur des capteurs

Contexte

Au cours de la conception de l'implant, nous avons envisagé l'amincissement supplémentaire des capteurs destinés à être joints dos-à-dos. Pour rappel, la plaque de silicium dans laquelle ont été créés les capteurs a été précédemment amincie à $280\ \mu\text{m}$ d'épaisseur en usine. L'objectif d'un amincissement supplémentaire est de réduire sa section afin de limiter autant qu'il est possible l'effet de l'implantation sur les tissus.

À partir des contraintes de fabrication annoncées par notre prestataire pour l'amincissement des capteurs, nous avons identifié trois cas possibles. *i.* Aucun amincissement ($2 \times 280\ \mu\text{m}$), afin de réduire au maximum les risques de perte des capteurs au cours de la conception de la sonde ; *ii.* un amincissement modéré ($2 \times 250\ \mu\text{m}$) pour passer sous la limite des $500\ \mu\text{m}$ qui était notre objectif d'épaisseur initial ; *iii.* un amincissement poussé ($2 \times 200\ \mu\text{m}$) afin de réduire le plus possible la section de la sonde.

Étant donné que l'épaisseur sensible des capteurs reste constante au cours de cette opération, on ne s'attend pas à une modification majeure des propriétés de détection de l'implant à double capteur. Nous avons tout de même souhaité évaluer par simulations Monte Carlo l'impact de l'amincissement sur deux propriétés de détection : la sensibilité et la distribution spatiale de l'efficacité. En effet, il est possible que selon l'épaisseur des capteurs la distribution de l'efficacité dans la source varie (comme on l'a vu entre la configuration à double et à triple capteur) et que cela ait un impact sur la sensibilité.

Modèle Monte Carlo des implants de différentes épaisseurs

Les trois configurations d'amincissement ont été modélisées à l'aide de GATE. Nous avons simulé une source cylindrique d'une solution liquide aqueuse de ^{11}C de rayon $5\ \text{mm}$ et de hauteur $30\ \text{mm}$. La géométrie des capteurs est conforme au modèle présenté dans le chapitre 3 et ils sont placés dos-à-dos au centre du cylindre. Nous avons enregistré les événements dans toute l'épaisseur des capteurs mais nous traiterons ici uniquement le cas des capteurs sans tension de polarisation supplémentaire, c'est-à-dire avec une épaisseur sensible de $18\ \mu\text{m}$.

Nous avons calculé la sensibilité globale de la sonde, pour les trois épaisseurs. La distribution spatiale de l'efficacité a été évaluée par le calcul des volumes pour lesquels, en tout point, l'efficacité est supérieure à un certain seuil.

Résultats et conclusion

Les volumes de la source associés à des valeurs d'efficacité minimale sont présentés sur la figure 4.5. Nous n'observons très peu de différences dans la distribution spatiale de l'efficacité de la source. Nous nous attendons donc à obtenir des sensibilités proches entre les trois sondes. Les valeurs de sensibilité globale pour chaque sonde sont présentées dans le tableau 4.2. Conformément à nos attentes, ces valeurs sont très proches avec un écart maximal de 2% de la sensibilité de détection directe des β^+ à la faveur de la sonde la plus épaisse. La sensibilité de détection indirecte des β^+ n'est pas différente entre les trois configurations. Nous pouvons donc conclure que ce ne sont donc pas les performances de détection de la sonde qui doivent participer au choix d'une configuration particulière mais bien les contraintes techniques de fabrication, l'impact attendu sur la robustesse de l'ensemble et sa biocompatibilité.

4.3. MODÉLISATION MONTE CARLO POUR L'OPTIMISATION DE LA CONFIGURATION DE LA SONDE135

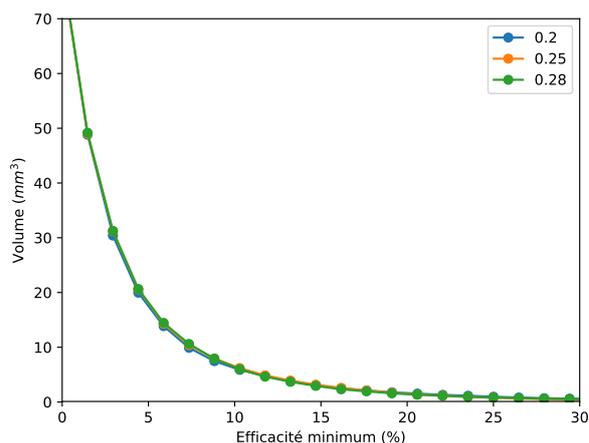


FIGURE 4.5 – Volumes pour lesquels l'efficacité est supérieure à une valeur seuil pour les trois sondes d'épaisseurs différentes étudiées, dans une source de ^{11}C .

Épaisseur de la sonde	S^{e^+} (cps · Bq ⁻¹ · mm ³)	S^{e^-} (cps · Bq ⁻¹ · mm ³)	S^Y (cps · Bq ⁻¹ · mm ³)	$\frac{S^{directe}}{S^{indirecte}}$
400 μm	2,76 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,03 ± 0,01	11,8 ± 0,3
500 μm	2,79 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,03 ± 0,01	11,7 ± 0,3
560 μm	2,83 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,03 ± 0,01	12,0 ± 0,3

TABLE 4.2 – Valeurs de sensibilité pour les trois épaisseurs de sonde envisagées après amincissement éventuel des capteurs, dans une source cylindrique de ^{11}C de rayon 5 mm et de hauteur 30 mm

4.3.4 Protection de l'implant

Couverture de parylène

Comme nous l'avons vu précédemment, PIXSIC a été recouvert avec succès d'une couche de parylène afin d'assurer sa biocompatibilité et d'isoler l'électronique des tissus. Nous avons donc décidé d'exploiter le même processus pour MAPSSIC. Des simulations Monte Carlo avaient été conduites pour PIXSIC et avaient montré le faible impact du polymère sur les performances de détection [**godart_en_2008**]. Nous avons voulu reproduire cette évaluation.

Modèle du recouvrement de parylène

L'épaisseur de la couche de parylène prévue pour MAPSSIC est de 6 μm . Nous avons donc ajouté dans le modèle GATE de la sonde à double capteurs dos-à-dos un volume supplémentaire parallélépipédique englobant les deux capteurs de silicium, de manière à ajouter une couche extérieure de l'épaisseur correspondante. Le matériau de ce nouveau volume, le parylène C, a été défini dans GATE avec comme un solide de composition chimique $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}$ et de densité $1,289 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, conformément aux indications du fournisseur [10]. Nous avons comparé les valeurs de sensibilité avec et sans la couche de parylène dans trois volumes cylindriques de rayon 5 mm et de hauteur 30 mm contenant une source de ^{11}C ou de ^{15}O ou de ^{18}F dans l'eau.

Résultats et conclusion

Le tableau 4.3 présente les valeurs de la sensibilité globale de la sonde avec et sans couche de parylène pour les trois sources radioactives. Comme attendu, la couche de parylène n'affecte pas significativement la sensibilité de la sonde, pour aucun type de particule incidente quelque soit l'isotope radioactif exploité. Ce résultat est conforme avec les simulations Monte Carlo effectuées pour PIXSIC et nous confirme l'adéquation du parylène pour l'application visée. La sensibilité n'étant pas affectée par le polymère et la complexité technique de son application étant relativement limitée, il n'y a pas de barrière à son emploi pour MAPSSIC.

Source	S^{e^+} (cps · Bq ⁻¹ · mm ³)	S^{e^-} (cps · Bq ⁻¹ · mm ³)	S^γ (cps · Bq ⁻¹ · mm ³)	$\frac{S^{\text{directe}}}{S^{\text{indirecte}}}$
<i>Avec parylène</i>				
^{11}C	$2,77 \pm 0,04$	$0,21 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$	$11,3 \pm 0,9$
^{15}O	$6,94 \pm 0,06$	$0,29 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$	$22,0 \pm 1,4$
^{18}F	$1,35 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$	$5,7 \pm 0,5$
<i>Sans parylène</i>				
^{11}C	$2,79 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$	$11,5 \pm 0,3$
^{15}O	$6,94 \pm 0,06$	$0,28 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$	$22,6 \pm 1,5$
^{18}F	$1,36 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$	$6,1 \pm 0,5$

TABLE 4.3 – Valeurs de sensibilité pour de la sonde à double capteurs recouverte d'une couche de 6 μm de parylène et sans recouvrement de parylène, pour trois sources cylindriques de rayon 5 mm et de hauteur 30 mm.

4.3.5 Conclusion

Nous avons utilisé des modèles Monte Carlo pour la conception de la sonde. Ils nous ont permis d'optimiser un des paramètres de performances les plus important, la sensibilité, en associant plusieurs capteurs. Nous avons pu notamment montrer que dans une source homogène de ^{11}C de rayon 5 mm, deux sondes dos-à-dos permettent une amélioration de 54 % de la sensibilité à la détection directe des β^+ , tout en maintenant le rapport des sensibilités directe sur indirecte à 11.7.

Nous avons également pu vérifier l'influence sur les propriétés de détection de l'amincissement du capteur et du recouvrement par une fine couche de parylène. Dans ces deux cas nous avons démontré l'absence d'influence majeure de ces étapes potentielles de conception sur les propriétés de détection, ce qui nous permet de les envisager en tenant compte de leur difficulté technique de réalisation ou de leur apport à la biocompatibilité de sonde, sans être limités par un compromis sur les propriétés de détection.

À la lumière de ces simulations et des autres paramètres de conception nous avons donc décidé de fabriquer une sonde à partir de deux capteurs, dos-à-dos, non amincis et recouverts d'une couche de parylène. Nous allons maintenant décrire les étapes qui ont mené à la conception de cette sonde et du dispositif de mesure qui l'accompagne.

4.4 Conception de la sonde MAPSSIC et du système associé

4.4.1 Sonde intracérébrale



FIGURE 4.6 – Photographie de la sonde MAPSSIC. La sonde est constituée de deux éléments : deux capteurs dos-à-dos qui contiennent les matrices de pixels et une carte de connexion des capteurs et de maintien pendant l'implantation. La carte de connexion s'étend par une partie souple qui permet la connexion au microcontrôleur.

La figure 4.6 présente la sonde MAPSSIC. Elle est fabriquée à partir de deux capteurs joints dos-à-dos et montés sur un circuit imprimé dédié intégrant un connecteur souple. Voici le détail des différents éléments qui la compose.

Adaptation des capteurs IMIC

Les capteurs IMIC ont été fabriqués dans une plaque de silicium. Nous avons du les transformer dans un format compatible avec l'implantation. Pour cela, nous avons fait appel à un prestataire spécialisé dans le traitement des circuits microélectroniques. Afin d'étudier la faisabilité des sondes moins épaisses, nous avons d'abord procédé à

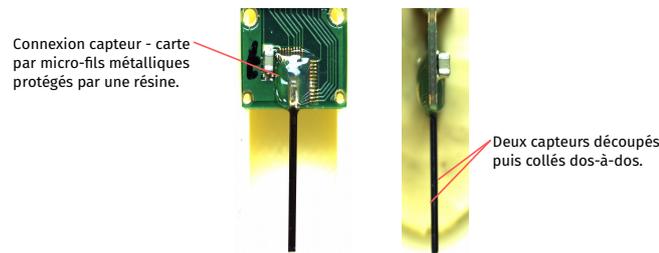


FIGURE 4.7 – Les deux capteurs IMIC collés dans la carte de connexion.

des tests d'amincissement des circuits. Ces tests se sont montrés concluants et nous avons pu obtenir des blocs amincis jusqu'à $200\ \mu\text{m}$. Pour la fabrication de nos premiers prototypes, nous avons privilégié une épaisseur totale de $560\ \mu\text{m}$ pour des raisons de robustesse de la sonde et d'une meilleure facilité de montage, mais il reste envisageable de réduire son épaisseur totale à $400\ \mu\text{m}$ selon les potentiels futurs besoins de l'application.

On aperçoit sur la figure 4.6, à l'extrémité gauche de la photographie, les deux capteurs. Ceux-ci ont été sciés dans le bloc de silicium avec précaution et joints dos-à-dos avec une faible épaisseur de colle.

Cartes de maintien et de connexion au système autonome

Ces deux capteurs ont ensuite été collés dans une encoche d'un circuit imprimé dédié qui forme la carte de connexion, présentée sur la figure 4.7. Cette carte carrée, de côté $1\ \text{cm}$, a deux rôles : assurer la connexion des capteurs au système d'acquisition et maintenir mécaniquement la sonde pendant l'implantation. On distingue sur la photographie la résine transparente qui protège les micro-fils métalliques de connexion et les 4 trous pouvant être utilisés pour le maintien de la carte.

Polymère biocompatible de protection

Une fois les implants réalisés, nous les avons fait recouvrir d'un revêtement de $6\ \mu\text{m}$ de parylène par un prestataire industriel. La couche de parylène est déposée par dépôt du matériau évaporé et pyrolysé sous vide, permettant ainsi une grande précision de l'épaisseur déposée. Cette épaisseur est contrôlée à l'aide d'échantillons placés avec les sondes dans la chambre de dépôt.

Encapsulation

La photographie de la figure 4.8 présente les boîtiers d'encapsulation. Après l'implantation dans les tissus, l'emplacement de la craniotomie est obstrué à l'aide d'un ciment dentaire. Afin de protéger la carte de connexion et le haut des capteurs, ils sont encapsulés dans ce boîtier de protection. Nous avons conçu un boîtier en ABS par impression 3-D adapté à la sonde et aux dimensions imposées par la chirurgie.

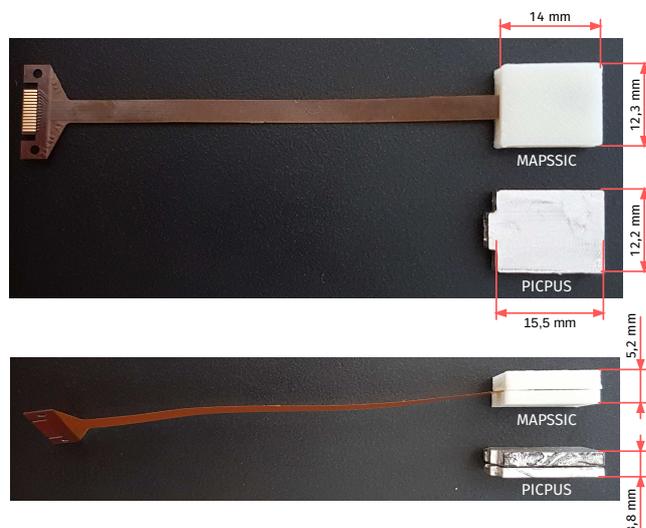


FIGURE 4.8 – Sonde MAPSSIC encapsulée dans un boîtier en ABS. Pour comparaison le boîtier d’encapsulation de la carte de PIXSIC, PICPUS est présenté.

4.4.2 Système d’acquisition associé

Modules microcontrôleur

Le module embarquant le micro-contrôleur sur le dos du rat doit être capable de commander en temps réel les capteurs, de les configurer correctement, de recevoir leurs signaux de détection et de les transmettre sans fil vers la station d’acquisition. Dans le mode de fonctionnement actuel de nos capteurs, nous avons besoin de 14 entrées-sorties et 10 kbits de mémoire. Nous avons choisi le module XBee, présenté sur la figure 4.9, pour sa légèreté et sa faible consommation électrique, son fonctionnement a été validé sur le capteur unique. Ce module possède suffisamment d’entrées-sorties pour contrôler jusqu’à deux capteurs. La lecture des deux capteurs est simultanée et les trames obtenues correspondent au même intervalle de temps. Dans le cas des procédures *in vivo* ou l’on compare la concentration du traceur dans une région d’intérêt à celle dans une région de référence, deux sondes sont nécessaires, nous utiliserons donc deux modules.

La communication sans-fil est assurée par un micro-contrôleur dédié à cette fonction intégré dans le module XBee. Le protocole de communication est le protocole Zigbee, choisi pour sa faible consommation et sa fiabilité. Pour créer une communication point à point nous utilisons deux modules XBee, le premier est connecté aux sondes et le second est connecté à la station d’acquisition. Nous avons testé la communication sans-fil sur une distance d’environ 10 m, en intérieur. La fiabilité de la liaison a été validée par une session de 10 h de communication sans observer de perte des paquets de données transmis.

Pour l’utilisation autonome dans les conditions de l’animal éveillé et libre de ses mouvements, nous anticipons l’utilisation d’une batterie LiPo de 600 mAh qui, associée à des régulateurs de tension, devrait fournir l’énergie au fonctionnement de l’ensemble pour une durée supérieure à 3 h, largement supérieure au temps typique des sessions d’étude du comportement d’environ 1 h maximum. Ce développement est en cours et tous les tests de validation physique ont été effectués avec une alimentation



FIGURE 4.9 – À gauche une photographie de la sonde MAPSSIC et d’un module XBee dédiée au contrôle des capteurs, à leur lecture et à la communication sans-fil. À droite une représentation schématique de l’animal portant un module de communication et une sonde intracérébrale.

stabilisée.

Nous prévoyons d’embarquer l’ensemble électronique et la batterie sur un harnais porté sur le dos de l’animal. Le poids maximum de l’ensemble de doit pas dépasser 10 % du poids de l’animal soit environ 35 g. Un module XBee 3 g, la carte associée qui permet de gérer l’alimentation électrique et les connecteurs d’entrée-sortie pèse 4 g, une batterie LiPo de 600 mAh pèse 13 g, soit une masse totale de 27 g. La conception de la carte électronique intégrant l’ensemble de ces éléments est en cours. La validation du dispositif complet sera réalisée à la suite de la première validation *in vivo* chez l’animal anesthésié.

4.5 Validation expérimentale

4.5.1 Introduction

La sonde étant conçue et le dispositif d’acquisition étant prêt pour contrôler deux capteurs simultanément, nous avons mis en place une expérience de validation expérimentale du montage présenté précédemment. L’objectif était de valider le fonctionnement combiné de tous les éléments de la chaîne de mesure dans des conditions proches d’une expérience *in vivo*. C’était également notre première occasion d’utiliser la sonde basée sur deux capteurs IMIC immergée dans l’eau et donc, de valider le fonctionnement des capteurs dans ces conditions, tous les tests précédents ayant été effectués hors de l’eau. Enfin, ces conditions nous permettent d’évaluer la sensibilité de la sonde dans des conditions de référence, déjà utilisées pour nos simulations Monte Carlo ou la validation expérimentales de PIXSIC. Contrairement aux mesures expérimentales d’une source radioactive liquide distante, présentées précédemment, immerger la sonde nous permet de réduire très fortement l’influence du positionnement des capteurs ou encore l’évaporation de la source. Nous contrôlons également plus facilement l’activité volumique mesurée ou la température du capteur.



FIGURE 4.10 – Pot en aluminium et couvercle associé. Le couvercle dispose d'un bloc de maintien de la sonde. Une fois sécurisée dans ce bloc, la sonde peut être immergée dans la source liquide. Les dimensions ont été choisies de manière à placer les matrices de pixels des capteurs au centre du volume d'eau.

4.5.2 Source radioactive, banc de test et méthode d'analyse

Source radioactive

La source radioactive est une solution liquide de ^{18}F -FDG d'activité volumique initiale $1,5 \text{ MBq} \cdot \text{cm}^{-3}$. Elle est contenue dans un récipient cylindrique en aluminium conçu spécifiquement pour l'expérience. Le volume intérieur de ce pot est un cylindre de 30 mm de hauteur et 23 mm de rayon, identique aux modèles de sources cylindriques utilisés pour la validation expérimentale de PIXSIC et pour une partie des simulations Monte Carlo, afin de permettre aisément la comparaison. Le grand volume de la source, devant le volume de haute efficacité aux β^+ , permet de réduire l'influence du positionnement sur le taux de comptage. Celui-ci est d'ailleurs principalement dépendant de l'activité volumique de la source contrairement à la mesure d'une source distante où le taux de comptage dépend de l'activité totale et de la géométrie de la source.

La sonde est maintenue immergée par un couvercle posé sur le haut du cylindre dans lequel un support adapté à cette dernière a été créé. Le couvercle est en ABS opaque pour minimiser un éventuel effet de la lumière visible. La figure 4.10 est une photographie de l'ensemble.

Afin de représenter au mieux les conditions expérimentales de la mesure *in vivo*, nous avons placé les capteurs à une température proche de celle des tissus cérébraux du rat. Pour cela, le cylindre en aluminium est plongé dans un cristalliseur, posé sur une plaque chauffante, afin de maintenir la température de la source à 37°C . La température de la plaque est maintenue constante par un thermostat et un thermomètre, plongé dans le cristalliseur, permet de mesurer l'évolution de la température de l'eau. La source et le cristalliseur ont été couverts d'un film plastique alimentaire afin de réduire l'évaporation de l'eau. Le montage complet est présenté sur la figure 4.11.

Sonde et dispositif d'acquisition

La sonde est constituée de deux capteurs IMIC dos-à-dos et d'une carte support. Elle a été placée dans la source, sécurisée sur le couvercle du pot. Elle est reliée par une liaison filaire à un microcontrôleur. La sonde est alimentée par un générateur de tension continue. Pour assurer la liaison point à point entre le microcontrôleur et la station d'acquisition, un second microcontrôleur est placé à plusieurs mètres du premier. Il est relié au port série du PC par USB. Les deux modules communiquent par une liaison radio ZigBee. La station d'acquisition est un ordinateur portable, sur

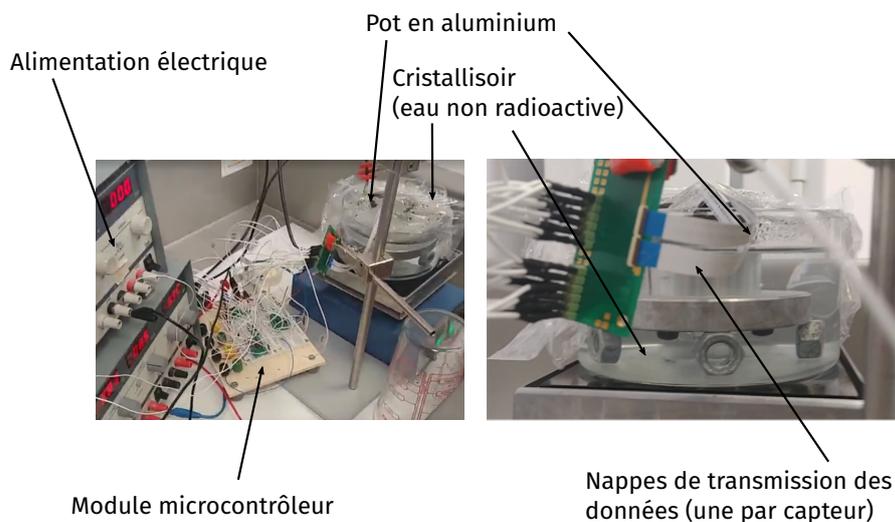


FIGURE 4.11 – Photographies du montage expérimental. La sonde est placée dans un pot en aluminium. Le pot est dans un bain-marie créé à l'aide d'un cristalliseur et d'une plaque chauffante avec agitation magnétique. La sonde est reliée à un module microcontrôleur et alimentée par un générateur de courant continu stabilisé.

lequel un programme d'acquisition lit en continu les données envoyées sur le port série. Il les enregistre et fournit une visualisation des événements détectés en temps réel.

Acquisition et analyse des données

Le microcontrôleur a été configuré pour commander une lecture de chaque capteur simultanément avec un temps d'intégration de 225 ms par trame. Les images des deux capteurs acquises ont été enregistrées ainsi que l'heure et la date mesurée par l'horloge interne du microcontrôleur. Les images enregistrées ont ensuite été analysées suivant les méthodes décrites au chapitre 3. Nous avons calculé le taux de comptage au cours du temps et vérifié sa linéarité avec l'activité de la source. Nous avons calculé la sensibilité associée à chaque capteur et comparé les résultats à des simulations Monte Carlo reproduisant l'expérience. Enfin, nous avons évalué l'uniformité de la réponse des pixels des deux capteurs.

4.5.3 Résultats

Acquisition des données et description des trames

Nous avons observé des trames pour les deux capteurs dans les conditions qui ont été décrites. L'acquisition a duré environ 7 h au cours desquelles l'activité volumique de la source de $^{18}\text{F-FDG}$ a varié de $195 \text{ Bq} \cdot \text{mm}^{-3}$ jusqu'à $13 \text{ Bq} \cdot \text{mm}^{-3}$. Cette large gamme d'activité correspond aux valeurs que l'on attend dans les conditions des mesures *in vivo* [2]. L'activité de la source a été contrôlée à l'aide d'un activimètre.

Par la suite, pour les différencier, on nommera les deux capteurs *capteur 1* et *capteur 2*. La figure 4.12 représente deux trames acquises avec les deux capteurs. Les amas de pixels activés, visibles sur cette figure, ont la forme caractéristique des événements

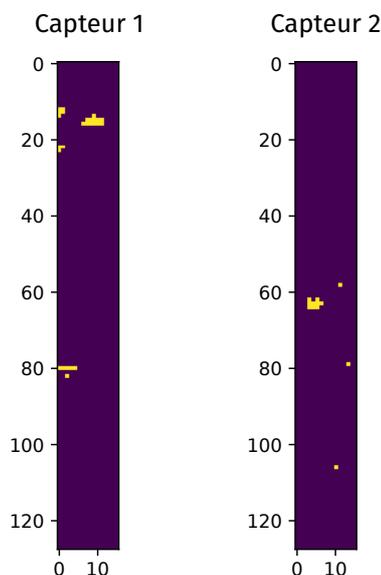


FIGURE 4.12 – Exemples de trames mesurées avec chacun des capteurs en début d'acquisition. Les 128×16 pixels dans chaque trame ont pour valeurs 0 ou 1. On remarque des amas caractéristiques de la détection des particules chargées.

créés par les sources β^+ qui avaient été observée hors de l'eau. La trame où le nombre d'amas le plus élevé a été détecté en contient 19 et a été obtenue avec le *capteur 1*. Avec le *capteur 2* nous avons identifié jusqu'à 14 amas par trame. Ce taux de comptage, inférieur à 20 amas par trame, nous permet d'utiliser la méthode de détection des amas avancée pour compter le nombre d'évènements, conformément aux résultats présentés dans le chapitre 3.

La durée moyenne entre le début de l'initialisation du capteur et le début de l'envoi des données a été mesurée par l'horloge du microcontrôleur à 448,5 ms en moyenne, avec un minimum à 447 ms et un maximum à 449 ms. On en déduit le temps moyen d'intégration des évènements par trame de 224 ms. Pour rappel, les trames des deux capteurs sont acquises simultanément. La durée moyenne d'un cycle complet de lecture (initialisation, attente, lecture, attente, envoi des données) a été mesurée à 779,3 ms, avec un écart-type de 22,5 ms. 99,2 % des valeurs sont situées entre 770 et 787 ms. Dans 0,8 % des cas, on a mesuré des durées pouvant atteindre jusqu'à 1620 ms. Ces variations, imputables aux fluctuations de la durée de la communication point à point, n'ont pas d'incidence sur les résultats des mesures. Pour cette expérience de validation physique, le mode de lecture choisi dédie un intervalle de temps, hors communication, pour l'intégration du signal. Cela nous permet de réduire le temps par trame mais, en contrepartie, une partie importante du signal est perdu puisque nous ne l'intégrons pas pendant la communication. Au final, nous ne mesurons le signal que 224 des 779 ms du temps total du cycle de lecture. Pour les expériences *in vivo*, nous avons prévu un protocole de lecture sans phase d'initialisation (la lecture réinitialise aussi les valeurs des pixels) pour mesurer le signal sur toute la durée du cycle de lecture. Nous montrons ici que ce cycle de lecture, ne souffrira pas d'importantes variations liées au temps de communication.

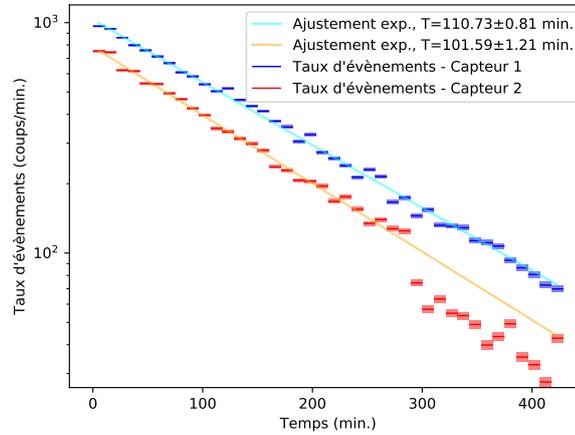


FIGURE 4.13 – Taux de comptage au cours du temps pour les deux capteurs étudiés. Les courbes ont été ajustées par une loi exponentielle décroissante, les périodes obtenues sont précisées dans la légende.

Décroissance du taux de comptage et linéarité de la sensibilité avec l'activité de la source

La figure 4.13 présente le taux de comptage (en coups/min) au cours du temps, mesuré par la méthode avancée de détection des amas, pour chacun des deux capteurs. Chaque point correspond à la moyenne des taux de comptage estimés pour l'ensemble des trames acquises dans un pas de temps d'environ 10,7 min (soit en moyenne 825 trames).

Puisque l'activité de la source décroît de façon exponentielle au cours du temps, on observe aussi une diminution du taux de comptage. Cependant, ce taux de comptage chute fortement pour le *capteur 2* à partir de 290 min. Puisque le *capteur 1* ne présente pas ce comportement, on peut supposer une cause extérieure aux variations de l'activité de la source. Par ajustement des courbes à une loi du type $C = C_0 \exp\left(-\frac{\ln(2)}{T} \times t\right)$ avec C le taux de comptage (coups/min), t le temps (min) et T la demi-vie (min), en utilisant la méthode des moindres carrés, on obtient les valeurs de C_0 et T présentées dans le tableau 4.4. Pour le *capteur 2*, la courbe a été ajustée sur la période de 0 à 289 min uniquement, antérieure à la chute brutale du signal observée.

	C_0 (coups/min)	T (min)
capteur 1	1029 ± 8	$110,7 \pm 0,8$
capteur 2	$785,3 \pm 7,8$	$101,6 \pm 1,2$

TABLE 4.4 – Résultats de l'ajustement, par méthode des moindres carrés, des taux de comptage à une loi exponentielle décroissante au cours du temps, pour les deux capteurs étudiés.

Ce résultat valide l'adaptation de la sonde pour la mesure de la concentration d'un traceur radioactif dans une large gamme d'activités. En effet, le *capteur 1* a permis de retrouver les variations de l'activité de la source avec une très bonne exactitude ($(110,7 \pm 0,8)$ min). En revanche, le *capteur 2* n'a pas été capable, à cause d'un

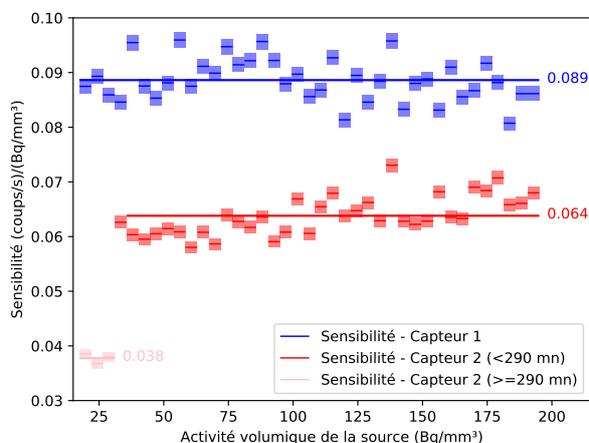


FIGURE 4.14 – Sensibilité des deux capteurs étudiés en fonction de l’activité volumique de la source. Pour le *capteur 2*, les données obtenues après 290 min sont séparées de celles obtenues avant. Les lignes horizontales représentent les valeurs moyennes.

dysfonctionnement propre au capteur, de mesurer ces variations. Il sera nécessaire de reproduire la mesure avec les prochains exemplaires de la sonde et la réponse de chaque capteur devra être validée scrupuleusement.

La sensibilité des capteurs est calculée en divisant le taux de comptage mesurée par l’activité volumique de la source. La figure 4.14 illustre les variations de la sensibilité en fonction de l’activité volumique de la source. Chaque point a été obtenu par l’intégration du signal sur une durée de plus en plus longue (de 64 à 800 s), correspondant à un nombre de désintégrations de la source le plus constant possible (environ $5,5 \times 10^4$ (Bqs)/mm³), ce qui nous permet de conserver les fluctuations statistiques liées à la détection des particules comparables.

Pour le *capteur 1*, la sensibilité moyenne mesurée est de $8,9 \times 10^{-2}$ cps/(Bq/mm³). Pour le *capteur 2*, avant son dysfonctionnement à $t = 290$ min, le sensibilité moyenne vaut $6,4 \times 10^{-2}$ cps/(Bq/mm³). L’incertitude-type des valeurs de sensibilité du *capteur 1*, calculées pour $5,5 \times 10^4$ (Bqs)/mm³, vaut $0,38 \times 10^{-2}$ cps · Bq⁻¹ · mm³, soit 4,3 % de la valeur moyenne. Nous avons également conduit des simulations Monte Carlo dans un modèle de cette expérience, avec un sonde à double capteur, un recouvrement de parylène et un pot en aluminium autour de la source. La sensibilité estimée pour chaque capteur est de $(1,10 \pm 0,02)$ cps/(Bq/mm³). On observe un écart d’un ordre de grandeur entre les simulations Monte Carlo et les résultats expérimentaux. Étant donné les écarts de sensibilité entre les deux capteurs (avec le *capteur 2* on atteint 71% de la sensibilité du *capteur 1* et 42% après 290 min), on ne peut pas attribuer complètement cet écart à l’exactitude du modèle Monte Carlo utilisé. Ici aussi, l’expérience nécessite d’être reproduite avec des capteurs différents pour vérifier ces résultats et donc, potentiellement, la validité du modèle Monte Carlo pour l’évaluation absolue de la sensibilité des sondes.

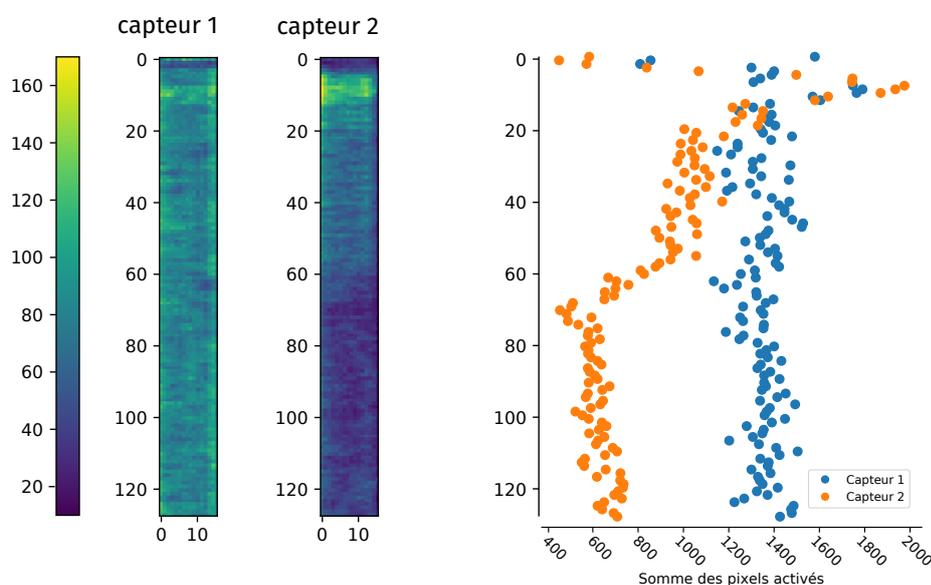


FIGURE 4.15 – Somme du nombre de pixels activés dans les trames des deux capteurs. Les images en niveaux de couleurs à gauche représentent le nombre d’activations de chaque pixel selon sa position dans la matrice, le graphique à droite présente les données sommées pour chacune des 128 lignes.

Uniformité des images

La figure 4.15 présente la somme des 33×10^5 trames acquises avec chacun des capteurs. On observe, pour les deux capteurs, une zone de forte non-uniformité entre la ligne 0 et la ligne 20. Cette hétérogénéité ayant été observée pendant toute la durée de l’acquisition et étant présente sur les deux capteurs, on peut faire l’hypothèse qu’il s’agit soit d’une variation spatiale locale de la concentration de la source, soit d’une caractéristique du système de détection. Les résultats obtenus sur un capteur unique (présentés dans le chapitre 3), en dehors de l’eau, n’ont jamais montrés cette hétérogénéité.

Nous avons identifié une seconde non-uniformité : la plus faible sensibilité d’une moitié, environ, du *capteur 2*. Il est possible de l’observer sur les images des trames cumulées (figure 4.15) où l’on aperçoit une différence relative pour les lignes 70 et supérieures du *capteur 2*. Cette variation est visible sur le graphique accompagnant cette figure, qui présente la somme des valeurs des pixels le long de chaque ligne de la matrice. La somme du nombre de pixels activés pour la première moitié des lignes (ligne 0 à 63) est égale en moyenne à 1087,31 contre 617 pour la seconde moitié (ligne 64 et suivantes). Contrairement à la zone de forte hétérogénéités sur les 20 premières lignes, celle-ci n’apparaît pas dès le début de l’acquisition. Ce résultats confirme le dysfonctionnement observé du *capteur 2*.

Ces résultats concernant l’uniformité de réponse des pixels sont cohérents avec l’étude de la sensibilité, un des capteurs ne fonctionne pas correctement mais ne remet pas en cause l’ensemble du dispositif. Cela confirme également la nécessité de vérifier en amont le bon fonctionnement de chaque capteur individuel en dehors d’une source liquide.

4.5.4 Conclusion

Nous avons pu mettre en place un montage expérimental de validation physique qui reproduit une partie des conditions de la mesure *in vivo*. Cette expérience a permis de valider le bon fonctionnement de l'ensemble des éléments de la chaîne d'acquisition réunis. Nous avons pu montrer que le dispositif était capable de mesurer correctement les variations de l'activité volumique d'une source de ^{18}F , avec un taux de comptage linéaire à l'activité volumique dans une gamme large de 250 à 25 Bq/mm³. L'uniformité des capteurs a montré une hétérogénéité et il sera nécessaire d'approfondir ces mesures par des tests hors de l'eau. Un des capteurs s'est montré non fonctionnel, cette constatation nous encourage à caractériser finement tous les capteurs qui seront utilisés pour les prochains modèles de la sonde. La sensibilité des capteurs apparaît plus faible que les résultats obtenus par les simulations Monte Carlo. Cependant, comme on l'a vu, il peut exister des variations fortes entre les capteurs qui devront être étudiées avec la fabrication puis le test d'un plus grand nombre de sondes.

4.6 Conclusion

Au cours de la conception de MAPSSIC, nous avons dû transformer un capteur simple, adapté à la détection des β^+ , en une sonde complète, pensée pour faire partie d'un dispositif embarqué sur la tête et le dos d'un animal éveillé et libre de ses mouvements.

D'abord, nous avons abordé quelques contraintes importantes à considérer afin de concevoir une sonde adaptée à l'application : la sensibilité et la biocompatibilité. Ces contraintes ont conduit une partie du développement puisqu'elles ont mené à la création d'un implant formé de plusieurs capteurs, une approche originale, et à son revêtement par une couche de parylène, polymère isolant protégeant la sonde et les tissus. De plus, par des simulations Monte Carlo nous avons démontré que la configuration à double sondes dos-à-dos permettait une amélioration notable de la sensibilité de la sonde, 54 % de détection directe supplémentaire. Les résultats de ces simulations nous ont également montré que nous pouvions optimiser la robustesse mécanique de la sonde en joignant deux capteurs de 280 μm d'épaisseur sans diminuer les performances de détection, par rapport à deux capteurs amincis à 200 μm . Nous avons également confirmé que le dépôt de parylène n'affectait pas la sensibilité des capteurs.

Les capteurs IMIC ont été découpés, collés et assemblés à une carte de connexion et de maintien pour former une sonde adaptée à son implantation dans les tissus cérébraux. Nous avons adapté le module de contrôle et de lecture d'IMIC pour en faire un élément central du dispositif. Il est désormais capable de commander jusqu'à deux sondes simultanément et de transmettre, sans fil, les données recueillies vers un second module branché à la station d'acquisition. Le module a été choisi pour sa faible consommation et son poids réduit qui nous permettent de l'envisager pour créer un système embarqué sur un harnais porté sur le dos de l'animal.

Enfin, nous avons pu valider, au cours de la mesure de la décroissance de l'activité volumique d'une source de ^{18}F , le fonctionnement de la sonde immergée et de tout le système associé, dans des conditions proches des premières expériences de validation *in vivo* qui suivront. Les capteurs IMIC ont montré des dysfonctionnements au cours de cette expérience mais ne remettent pas en cause le dispositif dans son ensemble. En particulier un des capteurs a montré un comportement anormal et variable au cours de

la mesure. La sensibilité du premier capteur à été évaluée à $8,9 \times 10^{-2} \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$ et la sensibilité de second à $6,4 \times 10^{-2} \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$ puis $3,8 \times 10^{-2} \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$ au cours des deux dernières heures de la mesure. Ces valeurs sont faibles par rapport aux estimations obtenues par simulations Monte Carlo ($(1,10 \pm 0,02) \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$ par capteur). De plus, si on les additionne, pour obtenir une valeur expérimentale de la sensibilité globale de la sonde, on obtient $1,5 \times 10^{-1} \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$, une valeur basse au regard des résultats obtenus avec PIXSIC. Dans une configuration expérimentale équivalente, la sensibilité moyenne de chacun des dix pixels de PIXSIC avait été évaluée à $8,1 \times 10^{-2} \text{ cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{mm}^3$. Cette sensibilité était suffisante pour établir des courbes activités–temps individuelles pour chaque pixel, mais dans le contexte de MAPSSIC, une sensibilité de cet ordre sur la sonde entière imposerait certaines contraintes sur les expériences de biologie comme d'utiliser des zones du capteur plus grandes pour les courbes activité–temps ou des activités injectés plus importantes. Cependant, ces résultats très préliminaires ne peuvent pas être interprétés comme une validation définitive des performances de détection du capteur IMIC en terme de sensibilité. D'autres exemplaires de la sonde sont en cours de construction et devraient rapidement confirmer ou infirmer ces résultats.

Bibliographie

- [1] Laure BALASSE *et al.*. « PIXSIC : A Wireless Intracerebral Radiosensitive Probe in Freely Moving Rats ». In : *Molecular Imaging* 14.9 (sept. 2015), p. 7290.2015.00020. ISSN : 1536-0121, 1536-0121. DOI : 10.2310/7290.2015.00020.
- [2] L. BALASSE *et al.*. « PIXSIC, a Pixelated β^+ -Sensitive Probe for Radiopharmacological Investigations in Rat Brain : Binding Studies with [18F]MPPF ». In : *Molecular Imaging and Biology* 17.2 (avr. 2015), p. 163–167. ISSN : 1536-1632, 1860-2002. DOI : 10.1007/s11307-014-0785-5.
- [3] Dorien GLORIE *et al.*. « MicroPET Outperforms Beta-Microprobes in Determining Neuroreceptor Availability under Pharmacological Restriction for Cold Mass Occupancy ». In : *Frontiers in Neuroscience* 11 (10 fév. 2017). ISSN : 1662-453X. DOI : 10.3389/fnins.2017.00047.
- [4] Eric G.R. KIM *et al.*. « A hybrid silicon–parylene neural probe with locally flexible regions ». In : *Sensors and Actuators B : Chemical* 195 (mai 2014), p. 416–422. ISSN : 09254005. DOI : 10.1016/j.snb.2014.01.048.
- [5] E.A. KIYATKIN et H.S. SHARMA. « Permeability of the blood–brain barrier depends on brain temperature ». In : *Neuroscience* 161.3 (juil. 2009), p. 926–939. ISSN : 03064522. DOI : 10.1016/j.neuroscience.2009.04.004.
- [6] Aziliz LECOMTE, Emeline DESCAMPS et Christian BERGAUD. « A review on mechanical considerations for chronically-implanted neural probes ». In : *Journal of Neural Engineering* 15.3 (1^{er} juin 2018), p. 031001. ISSN : 1741-2560, 1741-2552. DOI : 10.1088/1741-2552/aa8b4f.
- [7] J. MUTHUSWAMY, R. SAHA et A. GILLETI. « Tissue micromotion induced stress around brain implants ». In : *2005 3rd IEEE/EMBS Special Topic Conference on Microtechnology in Medicine and Biology*. 2005 3rd IEEE/EMBS Special Topic Conference on Microtechnology in Medicine and Biology. Oahu, HI, USA : IEEE, 2005, p. 102–103. ISBN : 978-0-7803-8711-9. DOI : 10.1109/MMB.2005.1548395.
- [8] Wynne K. SCHIFFER *et al.*. « Development of a simultaneous PET/microdialysis method to identify the optimal dose of ¹¹C-raclopride for small animal imaging ». In : *Journal of Neuroscience Methods* 144.1 (mai 2005), p. 25–34. ISSN : 01650270. DOI : 10.1016/j.jneumeth.2004.10.016.
- [9] Wynne K. SCHIFFER *et al.*. « Serial microPET measures of the metabolic reaction to a microdialysis probe implant ». In : *Journal of Neuroscience Methods* 155.2 (sept. 2006), p. 272–284. ISSN : 01650270. DOI : 10.1016/j.jneumeth.2006.01.027.
- [10] SPECIALTY COATING SYSTEMS. *SCS Parylene Properties*.

- [11] D.H. SZAROWSKI *et al.*. « Brain responses to micro-machined silicon devices ». In : *Brain Research* 983.1 (sept. 2003), p. 23–35. ISSN : 00068993. DOI : 10.1016/S0006-8993(03)03023-3.

Conclusion

L'imagerie du cerveau chez l'animal éveillé et libre de ses mouvements a mobilisé de nombreux efforts pour fournir des solutions instrumentales, principalement dans le domaine de l'imagerie ultrasonore, optique et radioisotopique. L'étude de l'animal éveillé répond toujours à deux objectifs : s'affranchir de l'anesthésie qui altère les fonctions cérébrales mesurées et permettre d'observer simultanément le comportement. Les sondes intracérébrales développées à IMNC font partie de ces solutions et proposent une approche originale pour la quantification des traceurs radioactifs β^+ *in vivo*. Si le principe d'une sonde à diodes de silicium autonome a pu être validée par PIXSIC, plusieurs limitations subsistaient et nécessitaient une modification importante de son système de détection. Les capteurs à pixels actifs pour la détection des particules chargés ont des qualités qui nous ont semblées particulièrement adaptées à l'application et c'est ainsi que le développement de MAPSSIC, une nouvelle sonde intracérébrale bêta+, a été initié.

Dans cette thèse, nous avons rapporté l'état de nos recherches portant la genèse de cet instrument. Après avoir présenté le contexte de la neuroimagerie moléculaire comportementale dans lequel s'inscrit MAPSSIC, nous avons détaillé quelles étaient les conditions nécessaires à la création de cette nouvelle sonde et nous avons montré comment les capteurs CMOS nous permettaient d'envisager ce développement. Nous avons ensuite présenté IMIC, notre première réalisation, un capteur CMOS pour la détection de positons *in vivo*. Nous avons caractérisé ses propriétés par des simulations Monte Carlo et des mesures expérimentales. Enfin, nous avons décrit l'ensemble du système MAPSSIC et comment nous avons validé son fonctionnement pour la mesure de l'activité d'une source radioactive liquide dans une large gamme d'activités volumiques.

Aujourd'hui, MAPSSIC est un dispositif complet. La sonde est constituée de deux capteurs adaptés pour l'application, elle a été conçue pour être manipulée lors de l'implantation et compatible avec le milieu biologique. Le système autonome, développé pour être porté sur le dos du rat, relaie avec succès les mesures depuis les capteurs vers la station d'acquisition. Une fois les données récoltées nous avons appris à traiter les images pour en extraire le taux de comptage et donc l'activité volumique au voisinage du capteur.

Les prochaines étapes du développement instrumental de MAPSSIC sont bien identifiées. Nous entreprenons actuellement la fabrication d'une douzaine d'exemplaires de la sonde à double capteurs afin de reproduire l'expérience de validation physique et mieux comprendre les propriétés de détection de capteur plongé dans une source liquide. Ces nouvelles sondes profiteront des derniers développements : une carte de connexion améliorée avec un circuit imprimé flexible, permettant de réduire le nombre de connecteurs et d'éléments mobiles et un nouveau logiciel pour le microcontrôleur et la station d'acquisition, visant à simplifier la procédure de com-

munication. Sur la base de l'expérience acquise lors de la fabrication des premiers prototypes, nous améliorons les processus de conception, par exemple la manipulation des sondes lors du dépôt de parylène. Nous avons initié la vérification de tous les aspects fonctionnels du système entier afin d'assurer sa qualité, un effort particulier est mis en place pour suivre les performances des capteurs à toutes les étapes de la fabrication. Une fois cette nouvelle série de sondes produite, elles seront d'abord caractérisées dans des sources liquides et permettront d'établir les propriétés de MAPSSIC en conditions de reproductibilité, mais également nous profiterons de la disponibilité de ces sondes pour l'évaluation de la consommation électrique et de la dissipation thermique des sondes dans des conditions très proche de l'expérience *in vivo*. De plus, nous avons joint à cette production la fabrication d'un ensemble de sondes factices à partir de capteurs non exploités. Elles seront à la base d'une nouvelle phase d'études concernant la robustesse des implants et leur implantation dans les tissus cérébraux.

Perspectives

Validation de la mesure in vivo

À l'image des travaux de validation de la sonde PIXSIC, nous souhaitons d'abord étudier la méthodologie de l'implantation et son impact chronique. Pour cela nous suivrons à proximité de la zone implantée plusieurs paramètres tissulaires caractéristiques de l'inflammation comme la population neuronale, l'activation microgliale ou astrocytaire qui nous permettront de statuer sur la biocompatibilité de la sonde. Il sera également pertinent de comparer la cinétique d'un radiotracer de référence dans le cerveau du rat, mesurée avec MAPSSIC, avec la microTEP simultanément et avec la microTEP avant l'implantation. Ces mesures permettront de valider la capacité de MAPSSIC à mesurer *in vivo* les évolutions de la fixation du traceur, d'explorer les spécificités de la sonde intracérébrale par rapport à la méthode de référence et de vérifier l'impact fonctionnel de l'implantation. Une fois que nous aurons garanti la confiance dans l'utilisation de MAPSSIC pour des mesures *in vivo*, nous pourrons orienter l'outil vers des études de neuroimagerie.

Première approche de la neuroimagerie comportementale

Nous pourrons alors démontrer la force de notre méthode pour la neuroimagerie comportementale. Parmi les nombreux sujets d'intérêt, un d'entre eux a un fort potentiel pour l'étude combinée du comportement avec MAPSSIC, il s'agit de la mesure de la libération de la dopamine consécutive des stimuli reliés à la cocaïne. L'imagerie TEP au ^{11}C -raclopride a permis de montrer, chez l'humain, que l'exposition à des indices, des stimuli, associés à la consommation de drogue, une augmentation des niveaux de concentration de dopamine dans le striatum comparable à celle se produisant lors de la consommation. Des études ont été menées pour étudier ce phénomène chez les rats, cependant, le modèle animal est difficile à comparer à l'humain. Les méthodes habituelles de mesure de la dopamine *in vivo* chez l'animal, comme la microdialyse, ne permettent pas d'obtenir des résultats comparables. La validité du modèle animal pour étudier le comportement dans ce contexte est en jeu puisque que rien ne permet alors d'assurer que son comportement est reproductible chez l'humain. Schiffer *et al.* [3] ont réussi à étudier la fixation spécifique du ^{11}C -raclopride dans le striatum grâce à l'étude séquentielle du comportement de l'animal libre de ses mouvements et des images microPET après anesthésie. Ils ont montré une augmentation de la libération de la dopamine lors de l'exposition aux stimuli, mais surtout ils ont pu étudier ses

variations lors de comportements complexes. En démontrant la reproductibilité chez le rat des résultats observés en clinique avec le ^{11}C -raclopride, les auteurs prouvent d'abord la validité du modèle. Leurs mesures du comportement et des variations de la libération de la dopamine associés chez le rat peuvent donc alors être exploités pour la compréhension des comportements de l'addiction au niveau clinique. L'apport d'un système comme MAPSSIC pour ces études serait très précieux. L'acquisition séquentielle de l'imagerie TEP après le comportement ne permet pas de mesurer la dynamique du signal en temps réel, souffre des limites liées à la faible activité du traceur et ne permet pas d'exclure l'anesthésie qui affecte la concentration mesurée du traceur. Reproduire ces travaux avec MAPSSIC contribuerait à la diffusion des méthodes d'imagerie de l'animal éveillé pour lesquelles il existe désormais plusieurs outils.

Comparaison des méthodes d'imagerie radioisotopiques de l'animal éveillé

En effet, les sondes intracérébrales ne sont pas la seule modalité pour étudier la fixation des traceurs radioactifs chez le rat éveillé. Le RatCAP a montré son intérêt pour la neuroimagerie comportementale et les développements en cours portant sur la correction des mouvements de l'animal dans le champ de vue d'un microTEP sont prometteurs. Pour démontrer l'intérêt de l'imagerie de l'animal éveillé, il paraît essentiel de comparer les différentes méthodes et des les utiliser de manière complémentaire. Par exemple, l'évaluation de l'impact des anesthésiants sur la mesure de la cinétique des traceurs bénéficierait de cette complémentarité afin de présenter des résultats les plus indépendants possibles des conditions expérimentales. L'enjeu est de montrer qu'il ne s'agit pas que d'une amélioration technique mais surtout d'une nouvelle association entre deux modalités qui ont une place déjà importante dans les neurosciences.

Variations autour des sondes β^+

L'association d'informations multimodales permettant de comparer les fonctions cérébrales sous différentes lumières est évidemment précieuse pour la compréhension des processus biologiques impliqués. Pour cela, nous pensons que les sondes intracérébrales peuvent devenir des plateformes pour l'observation simultanée de nombreux paramètres et les capteurs CMOS leur support. Leurs très bonnes propriétés de détection pour l'imagerie de la lumière visible dans le contexte de l'imagerie de la fluorescence nous permettent d'imaginer le couplage entre l'imagerie des traceurs radiomarqués et celle de l'activité des neurones, des potentiels membranaires ou de toutes les autres applications de l'imagerie optique au sein d'un même dispositif. Les capteurs CMOS nous permettent également d'entrevoir des évolutions en terme de dimensions et de caractéristiques mécaniques de l'implant. En particulier, les implants cérébraux basés sur des substrats flexibles permettent de réduire le stress sur les tissus [2] et certains développement des capteurs à pixels actifs vont dans ce sens [1].

Capteurs CMOS pour la détection des particules chargées dans le contexte biomédical

Le développement des capteurs à pixels actifs permet également de les envisager pour une gamme plus large d'applications dans le domaine de l'imagerie biomédicale des traceurs radioactifs. La détection directe des particules chargées offre de nombreux avantages par rapport à l'imagerie pour l'imagerie des tissus radiomarqués. La faible portée des positons dans les tissus mous conduit à une amélioration de la résolution spatiale, du rapport signal sur bruit et permet de construire des systèmes de détection

compacts en s'affranchissant des systèmes de collimation. Le laboratoire IMNC est engagé dans le développement de plusieurs caméras portables bêta+ miniaturisées pour assister le geste chirurgical. Elles permettent de délimiter avec précision les tumeurs solides lors de l'exérèse. Deux systèmes ont été conçus à IMNC pour l'imagerie per opératoire des tumeurs du sein et du cerveau. Les capteurs CMOS qui peuvent être adaptés à des configurations géométriques très diverses pourront faire bénéficier ces applications de leur sensibilité aux particules chargées, de leur résolution spatiale, de leur faible consommation électrique, de leur compacité et de l'étendue des possibilités des micro-circuits intégrés aux pixels.

Bibliographie

- [1] Georgios C. DOGIAMIS, Bedrich J. HOSTICKA et Anton GRABMAIER. « Investigations on an Ultra-Thin Bendable Monolithic Si CMOS Image Sensor ». In : *IEEE Sensors Journal* 13.10 (oct. 2013), p. 3892–3900. ISSN : 1530-437X, 1558-1748. DOI : 10.1109/JSEN.2013.2254474.
- [2] Aziliz LECOMTE, Emeline DESCAMPS et Christian BERGAUD. « A review on mechanical considerations for chronically-implanted neural probes ». In : *Journal of Neural Engineering* 15.3 (1^{er} juin 2018), p. 031001. ISSN : 1741-2560, 1741-2552. DOI : 10.1088/1741-2552/aa8b4f.
- [3] Wynne K. SCHIFFER *et al.*. « Cue-Induced Dopamine Release Predicts Cocaine Preference : Positron Emission Tomography Studies in Freely Moving Rodents ». In : *Journal of Neuroscience* 29.19 (13 mai 2009), p. 6176–6185. ISSN : 0270-6474, 1529-2401. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.5221-08.2009.

Titre : Développement d'une sonde intracérébrale à pixels actifs pour l'imagerie bêta du cerveau du rat libre de ses mouvements

Mots clés : imagerie TEP, instrumentation nucléaire, simulations Monte Carlo, sondes intracérébrales, neuroimagerie préclinique, études comportementales

Résumé : Au cours des 20 dernières années, de nombreux modèles animaux ont émergé, permettant le développement de nouvelles approches pour l'étude préclinique du cerveau sain et pathologique. Les rongeurs sont ainsi devenus des acteurs incontournables des avancées thérapeutiques. Dans ce contexte, l'imagerie radioisotopique, qui permet de quantifier des traceurs radioactifs avec une sensibilité excellente, constitue un outil de choix l'étude des processus cérébraux in vivo.

Mais, jusqu'à présent, les techniques de radioimagerie les plus courantes imposent l'anesthésie ou l'immobilisation de l'animal. Or, les anesthésiants affectent les processus biologiques étudiés. De plus, il existe un vif intérêt pour l'étude simultanée du comportement de l'animal. L'acquisition d'une image dynamique des processus cérébraux concomitante à la mesure du comportement de l'animal éveillé et libre de ses mouvements est une information précieuse pour l'étude de l'addiction, de la mémoire, etc.

À IMNC, nous avons abordé la neuroimagerie comportementale par une approche originale basée sur des sondes intracérébrales qui mesurent la concentration du traceur radioactif par détection directe des positons in situ. La sonde PIXSIC, basée sur un capteur pixelisé à diodes de silicium, a démontré leur pertinence dans le cadre d'études pharmacologiques chez l'animal totalement libre de ses mouvements. Toutefois, PIXSIC a montré quelques limitations pour son utilisation longitudinale : un niveau de bruit élevé dû aux perturbations électromagnétiques, une forte sensibilité au rayonnement gamma d'annihilation et une grande fragilité mécanique de l'implant aminci à 200 micromètres.

En nous appuyant sur l'avènement des technologies CMOS pour la détection des particules chargées en physique des hautes énergies, nous avons pour ambition de concevoir MAPSSIC, une sonde qui réponde aux difficultés mises en avant par PIXSIC. Les capteurs CMOS permettent d'inclure l'amplification au niveau des pixels, limitant ainsi le bruit

d'origine électromagnétique. Le volume sensible peut être réduit à une épaisseur de quelques dizaines de micromètres, réduisant ainsi fortement la sensibilité aux gammas et autorisant l'augmentation de son épaisseur totale pour assurer sa robustesse mécanique. Enfin, les capteurs CMOS nous permettent de concevoir un détecteur fortement pixelisé pour accéder à de nouvelles capacités d'imagerie.

Cette thèse a eu pour objectif de développer une version optimisée de la sonde. Pour cela, nous avons imaginé un premier prototype de capteur CMOS et nous avons développé un modèle Monte Carlo pour estimer ses propriétés de détection. Nous avons pu démontrer que ses performances le qualifiait pour l'usage prévu. Notamment en terme de sensibilité, de volume d'isoefficacité et d'énergie déposée. Nous avons également pu explorer plusieurs paramètres d'optimisation, les dimensions des pixels et l'épaisseur de la zone sensible, qui nous permettent de considérer MAPSSIC au delà du premier prototype.

Forts de ces bases théoriques nous avons conçu plusieurs exemplaires du capteur. Les développements qui ont été établis durant la thèse se sont ensuite focalisés sur un ensemble d'outils méthodologiques, logiciels et matériels afin de permettre la caractérisation physique du capteur à l'aide de sources radioactives. Nous avons pu établir l'uniformité de la réponse des pixels et la plage de taux d'évènements assurant la linéarité du taux de comptage.

Ces éléments nous ont permis de conclure sur la pertinence de ce capteur pour la conception d'un dispositif autonome d'imagerie. Celui-ci est constitué d'un implant fait de deux capteurs dos-à-dos, d'un système électronique assurant le contrôle des capteurs, la lecture du signal et la communication sans fil et d'une station d'acquisition. Dans le cadre de la thèse, nous avons montré son adéquation pour l'évaluation des variations de l'activité d'une source radioactive bêta+ liquide dans laquelle l'implant a été plongé.



Title : Development of an intracerebral probe with active pixels for beta imaging of the freely-moving rat brain

Keywords : PET imaging, nuclear instrumentation, Monte Carlo simulations, intracerebral probes, preclinical neuroimaging, behavioral studies

Abstract : Over the last 20 years, many animal models have emerged, allowing the development of new approaches for the preclinical study of the healthy and pathological brain. Rodents have become key players in therapeutic advances. In this context, radioisotope imaging, which quantifies radioactive tracers with excellent sensitivity, is a prime tool for the study of brain processes in vivo.

But so far, the most common radioimaging techniques require anesthesia or immobilization of the animal. However, anesthetics affect the biological processes studied. In addition, there is a keen interest in the simultaneous study of the behavior of the animal. The acquisition of a dynamic image of brain processes concomitant with the behavior of the awake and freely moving animal is valuable information for the study of addiction, memory, etc.

At IMNC lab, we have approached behavioral neuroimaging with an original method based on intracerebral probes that measure the concentration of the radioactive tracer by direct detection of positrons in situ. The PIXSIC probe, based on a pixelized sensor with silicon diodes, demonstrated their relevance in the context of pharmacological studies with completely freely moving animals. However, PIXSIC has shown some limitations for its longitudinal use: a high level of noise due to electromagnetic perturbations, a high sensitivity to annihilation gamma radiation and a high mechanical fragility of the implant thinned to 200 microns.

Based on the advent of CMOS technologies for the detection of charged particles in high energy physics, our ambition is to design MAPSSIC, a probe that responds to the difficulties highlighted by PIXSIC. CMOS sensors allows amplification at the pixel level,

thus limiting electromagnetic noise. The sensitive volume can be reduced to a thickness of a few tens of microns, thus greatly reducing the sensitivity to gammas and allowing the increase of its total thickness to ensure its mechanical robustness. Finally, CMOS sensors allows us to design a highly pixelated detector to reach new imaging capabilities.

This thesis aims to develop an optimized version of the probe. We imagined a first prototype CMOS sensor and we developed a Monte Carlo model to estimate its detection properties. We were able to show that his performances qualified it for the intended use, in terms of sensitivity, isoefficiency volume and deposited energy. We have also been able to explore several optimization parameters, the pixel dimensions and the thickness of the sensitive area, which allow us to consider MAPSSIC beyond the first prototype.

With these theoretical bases we have produced several copies of the sensor. The developments that were established during the thesis then focused on a set of methodological tools, software and hardware to allow the physical characterization of the sensor using radioactive sources. We have been able to establish the uniformity of the pixel response and the event rate range ensuring the linearity of the count rate.

These elements allowed us to conclude on the relevance of this sensor for the design of an autonomous imaging device. This consists of an implant made of two back-to-back sensors, an electronic system providing sensor control, signal reading and wireless communication and an acquisition station. In the context of the thesis, we have shown its suitability for the evaluation of the variations of the activity of a liquid beta+ radioactive source in which the implant was immersed.

