



HAL
open science

Imagerie corrélative : autoradiographie - tomographie par émission de positons : application à l'imagerie cérébrale dans le lupus

Truong Nguyen Pham

► **To cite this version:**

Truong Nguyen Pham. Imagerie corrélative : autoradiographie - tomographie par émission de positons : application à l'imagerie cérébrale dans le lupus. Médecine humaine et pathologie. Université de Strasbourg, 2019. Français. NNT : 2019STRAE027 . tel-03166817

HAL Id: tel-03166817

<https://theses.hal.science/tel-03166817>

Submitted on 11 Mar 2021

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

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

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE Physique et Chimie-Physique (ED182)

IPHC/UMR 7178

THÈSE présentée par :

Truong Giang NGUYEN PHAM

soutenue le : 13 Novembre 2019

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

Discipline/ Spécialité : **Physique/Imagerie Moléculaire**

**Imagerie corrélative : autoradiographie - tomographie
par émission de positons
Application à l'imagerie cérébrale dans le lupus**

THÈSE dirigée par :

Monsieur Patrice LAQUERRIERE

Professeur des Universités, UNISTRA, Strasbourg

RAPPORTEURS :

Madame Franca CASSOL BRUNNER

Ingénieure de recherche, CPPM, Aix-Marseille

Monsieur Philippe LANIÈCE

Directeur de recherche, IMNC, Orsay

EXAMINATEUR :

Monsieur Jérôme BAUDOT

Professeur des Universités, UNISTRA, Strasbourg

Remerciements

Cette thèse est le fruit de 3 ans passés au sein l'IPHC (Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien) dans le groupe DRHIM (Département Radiobiologie, Hadronthérapie et Imagerie Moléculaire). Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse *Patrice Laquerriere* qui a été mon enseignant depuis mon master I et le master PRIDI pour m'avoir donné cette passion pour la physique des détecteurs.

Je remercie en premier lieu les membres du jury (*Mme. Franca Cassol Brunner*, *M. Philippe Lanière* et *M. Jérôme Baudot*) pour avoir évalué le travail de cette thèse et d'avoir donné leur avis scientifique sur ce manuscrit.

De manière logique, je remercie *Michel Pellicioli*, le responsable du cyclotron Cyréc qui doit se lever très tôt pour activer la machinerie avec *Jacky Schuler* que je tiens aussi à remercier pour les emprunts de matériels. Sans ces deux messieurs, il n'y aura pas de production du fluor, du cuivre et du zirconium pour les manipulations.

Je remercie ensuite *Patrice Marchand* pour fournir les radiotraceurs, les solutions pour faire les caractérisations ou les injections chez les souris. Il est un peu chiant parfois mais c'est pour la bonne cause et pour ses idées ingénieuses. Je remercie *Ali Ouadi* et son thésard *Florian Moulin* pour les solutions radioactives avec le zirconium et de leur bonne humeur.

Je souhaite remercier *Lionel Thomas* et *Bruno Jessel*, le duo de choc qui s'occupe des animaux, des injections, des acquisitions avec le système TEP. Merci pour ces bons moments de discussions dans votre bureau avec *Jean-Michel Gallone*, l'informaticien du groupe. Merci pour les dépannages sur Linux, les comptes informatiques et pour les vieux écrans cathodiques pour démagnétiser mes montres.

Je voudrais exprimer ma gratitude envers les personnes du groupe PICSEL, *Mathieu Goffe*, pour les dépannages (sur place ou à distance depuis le Japon) quand les capteurs Mimosa-28 refusent de fonctionner. Je remercie aussi *Gilles Claus*, *Kimmo Jaaskelainen* et *Michal Szelezniak* pour leur intervention quand Mathieu est absent. Je remercie aussi *Maciej Kachel* pour son aide dans les tests du capteur Piper avec le fluor 18. J'espère qu'un jour il y aura le même capteur mais avec une surface plus grande pour faire de l'autoradiographie.

Merci à *Christian Finck* pour son aide précieuse pour la reconstruction des amas, les dépannages de ROOT/Qapivi et les explications sur les phénomènes engendrés par les particules dans le capteur.

Tu seras DR un jour, mais pas grâce à moi dans tous les cas. Merci à *Marie Vanstalle* pour m'aider à calculer le DeDx et les discussions/les fous rires tout au long de l'année avec les thésards et les stagiaires sur les séries télévisées, les anecdotes dans la recherche et d'autres subtilités.

Je remercie également *Virgile Bekaert* pour m'avoir expliqué le principe de la reconstruction MLEM et pour créer les matrices de reconstruction en intégrant mon programme de modélisation du capteur dans l'algorithme de reconstruction.

Je remercie *David Brasse* pour ses conseils et les problématiques sur la résolution spatiale et les octaves en musique. Merci à *Frédéric Boisson* pour sa bonne humeur et les bons moments passés à la conférence au Vietnam.

Je souhaite exprimer ma gratitude envers *Jean-Daniel Fauny* pour les images optiques ainsi que *Valeria Zeter* et l'atelier mécanique d'IPHC pour m'aider dans la conception du support pour l'appareil photo avec le vibratome.

Ensuite, je remercie ceux qui ont partagé le même bureau avec moi durant ma thèse :

- *Benjamin Auer*, merci pour les explications sur l'algorithme de reconstruction
- *Julie Constanzo*, merci pour sa bonne humeur et les bons conseils pour la thèse
- *Yusuf Karakaya*, merci pour les discussions sur le traitement d'images et la photographie
- *Kajal Aggarwal*, thank you Kajal to discuss with me about the PET scan and your good humour
- *Alexandre Secher*, merci pour son énergie, ses blagues et les moments épiques
- Les stagiaires : *Nicolas, Alex, Irmina, les deux Manon*

Enfin je tiens à remercier tout le département DRHIM (*Nicolas Chevillon, Laurent Daeffler, Nathalie Dick Schuler, Xiaochao Fang, Christian Fuchs, Bernard Humbert, Cédric Mathieu, Marc Rousseau, Jacky Sahr, Rachid Sefri*) et le personnel administratif au bâtiment 27 pour leur application indirecte dans ma thèse et de leur chaleureux accueil. Je remercie spécialement à *Fabienne Hamel* et *Régine Sommer* pour leur efficacité.

En dehors de cette thèse, une pensée à mes amis (*Kostantine Katcko* et *Alexandre Pinon*) où nous avons combattu ensemble les examens à l'université, les entre-aides pour mieux comprendre la physique et les moments de soulagement après l'annonce des résultats. Je remercie profondément mes enseignants pour le partage de leur savoir et de leur amour à enseigner dans les meilleures et les pires conditions en classe depuis le CE1 jusqu'au master.

Je remercie au final ma mère qui m'a formé et à devenir l'homme d'aujourd'hui. Je remercie ma femme pour son soutien et sa gentillesse.

Table des matières

1	Autoradiographie	13
1.1	Principe de fonctionnement et l'utilisation	14
1.2	Difficultés	17
1.2.1	Physiques	17
1.2.2	Expérimentales	18
1.3	Le cahiers des charges	19
1.4	Les techniques d'autoradiographie	20
1.4.1	Les films à émulsion	20
1.4.2	Les imageurs phosphorescents	22
1.4.3	Les détecteurs gazeux	25
1.4.4	Les détecteurs scintillants	28
1.4.5	Les détecteurs micro-canaux	32
1.4.6	Le capteur CCD	32
1.4.7	Le capteur CMOS-APS	34
1.4.8	Le capteur à micro-piste	37
1.5	Conclusion et discussions	37
2	Le capteur Mimosa-28 et sa caractérisation	41
2.1	Interaction interactions rayonnement-matière	42
2.1.1	Interaction des photons	42
2.1.2	Interaction des électrons	45
2.1.3	Interaction des positons	47
2.2	Les détecteurs semi-conducteurs	48
2.2.1	Physique des semi-conducteurs	48
2.2.2	Jonction PN	49
2.2.3	Transistor MOS	50

2.2.4	Fonctionnement d'un transistor	50
2.3	Capteur CMOS-APS Mimosa-28	51
2.3.1	Présentation générale	51
2.3.2	Principe de fonctionnement	51
2.3.3	Électronique de lecture	53
2.3.4	Recherche des centroïdes d'amas	53
2.4	Caractérisation du capteur	55
2.4.1	Bruit	55
2.4.2	Mesure de la température de fonctionnement	57
2.4.3	Linéarité et efficacité	58
2.4.4	Résolution spatiale	67
2.5	Conclusion	73
3	Autoradiographie avec la TEP	75
3.1	Radiotraceurs	76
3.2	TEP IRIS d'Inviscan	77
3.2.1	Principe de fonctionnement de la tomographie par émission de positons TEP	77
3.2.2	Caractéristique du système TEP IRIS	80
3.3	Recalage et fusion des images	81
3.4	Mesure de la performance du recalage	83
3.5	Autoradiographie avec une feuille de rose avec une solution $K^{18}F$	83
3.5.1	Matériels et méthodes	84
3.5.2	Résultats et discussions	84
3.5.3	Conclusion	86
3.6	Autoradiographie cérébrale avec la TEP avec le ^{18}F -FDG chez la souris	87
3.6.1	Matériels et méthodes	87
3.6.2	Résultats et discussions	91
3.6.3	Conclusion	95
3.7	Autoradiographie cérébrale avec la TEP avec le ^{64}Cu -P140 chez la souris	96
3.7.1	Matériels et méthodes	96
3.7.2	Résultats	100
3.7.3	Discussions et conclusion	103
3.8	Conclusion	106

4 Simulation et reconstruction d'image	109
4.1 Simulation Monte-Carlo	109
4.1.1 Présentation de GATE	110
4.1.2 Architecture de GATE	111
4.1.3 Validation de la simulation	113
4.1.4 Importation du système dans GATE	113
4.1.5 Modélisation de la réponse du capteur	114
4.1.6 Création de la matrice système	115
4.2 Reconstruction de l'image	116
4.2.1 Algorithme MLEM	116
4.2.2 Évaluation des performances de reconstruction	118
4.3 Résultats et discussion	120
4.3.1 Validation de la simulation	120
4.3.2 Performance de reconstruction	121
4.3.3 Reconstruction de l'image	127
4.4 Conclusion	129
Conclusion générale et perspective	131

Introduction

L'imagerie moléculaire offre une possibilité pour la recherche et le clinique de visualiser *in-vivo* un métabolisme au sein d'un patient ou d'un rongeur. L'autoradiographie est une méthode d'imagerie fonctionnelle utilisant la radioactivité. Dans ce mot, nous avons *aútos* venant du grec pour signifier le soi-même, du latin *rădiús* pour le rayonnement et du grec *graphís* pour écrire. La technique repose sur le fait que les rayonnements soient internes au sein de l'objet contrairement à la radiographie où le rayonnement est émis depuis une source externe et traverse le tissu avant d'être détecté. L'autoradiographie permet d'obtenir une cartographie de la distribution d'une molécule radio-marquée au sein d'un échantillon biologique en 2 dimensions. Le rayonnement est généralement composé de particules alpha, de bêta (électron et positon) ou des photons. Leur faible parcours dans la matière restreint l'utilisation de l'autoradiographie à des coupes fines. Initialement utilisée avec des films à émulsion, la coupe contenant l'émetteur de particules bêta est posée directement sur le film. Les particules ionisent le film pour former une image latente qui sera visible après un développement chimique. Cette technique est largement utilisée en biologie et en pharmacologie pour étudier la distribution des médicaments, des protéines au sein de l'organisme. Mais la quantification absolue nécessite une bonne linéarité et une plage dynamique large que les films à émulsion n'ont pas. De nouvelles technologies pour la détection des particules émergent pour améliorer les inconvénients des films à émulsion : les détecteurs par phosphorescence, par scintillation, les détecteurs gazeux et les capteurs semi-conducteur.

Au sein de l'IPHC (L'Institut pluridisciplinaire Hubert Curien), l'équipe PICSEL conçoit des capteurs semi-conducteurs pour étudier la physique des hautes énergies. Les particules interagissent avec le capteur peut enregistrer entre autres la position de l'interaction. Des capteurs alignés forment un trajectographe qui peut alors reconstruire la trajectoire de ces particules. Ces capteurs offrent une résolution de l'ordre d'une dizaine de micromètres avec une efficacité à 100% avec des pions à 120 GeV. Cette résolution nous intéresse pour nos travaux sur la distribution du radiotracer dans une coupe cérébrale chez la souris atteinte du lupus.

L'équipe de Sylviane Muller, à Strasbourg, étudie le lupus depuis les années 2000. Le lupus est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire secrète des messagers ayant pour mission

de détruire les cellules saines. Lorsque le système nerveux est atteint, on parle de neuro-lupus. Des médicaments existent pour limiter la maladie comme les corticoïdes et les immunosuppresseurs mais ils présentent des effets secondaires indésirables à long terme comme la fragilité du système immunitaire face à d'autres infections. Une des découvertes de l'équipe est le peptide nommé P140 qui permet d'améliorer la qualité de vie des patients lupiques et prolonge la durée de vie des souris ayant des symptômes du lupus. Cependant sa localisation dans le cerveau reste à déterminer.

Le travail de cette thèse consiste en la caractérisation du capteur semi-conducteur Mimosa-28 en utilisant les isotopes ^{18}F , ^{64}Cu et ^{89}Zr pour étudier la possibilité de faire l'autoradiographie avec ce capteur. Ensuite, nous utilisons ce capteur pour faire de l'autoradiographie pour localiser le médicament P140 avec la TEP (tomographie par émission de positons) avec l'utilisation de l'isotope ^{64}Cu . En parallèle, des simulations Monte-Carlo ont été réalisées pour reconstruire l'objet en utilisant la méthode MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization) afin d'améliorer la qualité de l'image en supprimant les effets de diffusion et en améliorant la résolution spatiale.

Cette thèse est composée en 4 grandes parties. Le premier chapitre présente l'autoradiographie, le cahier de charge, les difficultés et les systèmes de détection permettant de mettre en œuvre l'autoradiographie dont nous mentionnons les caractéristiques.

Le deuxième chapitre présente le capteur Mimosa-28, les méthodes pour le caractériser afin de mesurer la linéarité, la plage dynamique, l'efficacité de détection, la résolution spatiale et le bruit de fond. Le capteur se présente avec deux types de résistivité dans la zone sensible de détection. Nous allons voir les changements au niveau des caractéristiques en fonction de la résistivité du capteur.

Le troisième chapitre présente les expériences pour faire l'autoradiographie avec une feuille de rose pour tester les performances du capteur. Ensuite nous faisons de l'autoradiographie cérébrale chez les souris blanches normales (BALB/c), les souris ayant des symptômes du lupus (MRL lymphoprolifération strain) et nous présentons les procédures pour obtenir l'image (injection, biodistribution, obtention des coupes, etc). Nous montrons aussi comment mettre en œuvre une manipulation pour créer un modèle de souris avec une destruction temporaire de la barrière hémato-encéphalique dans une moitié du cerveau (hémisphère). En parallèle avec l'autoradiographie, nous utilisons le détecteur TEP pour avoir une image de la biodistribution post-mortem afin de comparer avec l'autoradiographie. Une imagerie optique via un appareil photo équipé d'un objectif macro est obtenue pour avoir une image anatomique de la coupe pour mieux identifier les zones cérébrales après l'autoradiographie.

Le quatrième chapitre traite de la simulation Monte-Carlo afin de modéliser notre capteur et de voir les paramètres qui peuvent influencer la résolution spatiale. La simulation sert à créer la matrice du système pour la reconstruction de l'objet. Cette matrice sera incorporée dans l'algorithme de reconstruction MLEM afin d'améliorer les images autoradiographies. Nous testerons plusieurs fantômes

pour étudier la performance du programme de reconstruction.

Chapitre 1

Autoradiographie

Sommaire

1.1	Principe de fonctionnement et l'utilisation	14
1.2	Difficultés	17
1.2.1	Physiques	17
1.2.2	Expérimentales	18
1.3	Le cahiers des charges	19
1.4	Les techniques d'autoradiographie	20
1.4.1	Les films à émulsion	20
1.4.2	Les imageurs phosphorescents	22
1.4.3	Les détecteurs gazeux	25
1.4.4	Les détecteurs scintillants	28
1.4.5	Les détecteurs micro-canaux	32
1.4.6	Le capteur CCD	32
1.4.7	Le capteur CMOS-APS	34
1.4.8	Le capteur à micro-piste	37
1.5	Conclusion et discussions	37

Nous assistons à l'essor de l'imagerie fonctionnelle non invasive depuis 50 ans. En 1952, la première scintigraphie a été réalisée par Hal Anger en étudiant les tumeurs in-vivo marquées avec de l' ^{131}I [Wagner 03]. Cette technique permettait d'observer le fonctionnement de l'organisme sans pour autant recourir à la chirurgie. L'organisme est un ensemble composé de cellules dans lequel les cellules collaborent les unes avec les autres pour se reproduire, se développer et de se préserver. Pour assurer ces fonctions principales, les cellules échangent en permanence des protéines, des molécules comme le glucose dans le cycle de Krebs pour transformer le glucose en énergie ATP (Adénosine triphosphate).

L'imagerie fonctionnelle permet ainsi de suivre ces processus biologiques en localisant la biodistribution des molécules ou des peptides dans l'organisme. Mais une molécule non radio-marquée ne peut pas être vue par le détecteur. La solution consiste à marquer cette molécule avec un atome radioactif émettant des particules alpha, bêta ou gamma. Ce marquage permet de créer un radiotraceur. Il est possible aussi de suivre un atome seul. Cet atome que nous voulons suivre peut-être substituer à un même atome mais radioactif comme dans le cas du suivi de l'iode par exemple. Enfin le marquage ne doit pas modifier le fonctionnement de la molécule initiale au sein de l'organisme.

En parallèle, la recherche ne cesse de développer des techniques afin d'améliorer les appareils pour mieux visualiser les molécules en améliorant l'efficacité de détection ou la résolution spatiale. Ces recherches permettent aujourd'hui aux cliniciens d'avoir le choix pour faire de l'imagerie fonctionnelle. Par exemple, nous avons la TEP (Tomographie par Emission de Positron) ou la TEMP (Tomographie par Emission Mono-Photonique). La TEP offre une résolution spatiale de l'ordre du millimètre avec une sensibilité à l'ordre du picomole. Cette imagerie permet d'obtenir une cartographie en 3D de la biodistribution d'une molécule marquée par un émetteur de positons.

Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous intéresser particulièrement à l'autoradiographie qui permet de visualiser avec une résolution spatiale inférieure au millimètre la distribution des molécules radio-marquées dans une coupe ex-vivo.

1.1 Principe de fonctionnement et l'utilisation

L'autoradiographie pourrait remonter en 1857 [de St. Victor 57]. Lors des séances de l'académie des sciences, Niepce de Saint-Victor présenta ces travaux avec une gravure exposée au soleil pendant un quart d'heure. Cette gravure fut ensuite mise en contact avec un papier photographique très sensible à la lumière dans le noir. Il remarqua que le papier photographique se noircissait sous l'action de la gravure. En 1904 [London 04], London présenta une autoradiographie biologique pour la première fois. Une grenouille fut mise en présence du radium par émanation. Elle fut ensuite placée sur une plaque photographique pour faire de l'autoradiographie, figure 1.1.

Aujourd'hui, l'autoradiographie (AR) est une méthode d'imagerie fonctionnelle permettant d'obtenir une cartographie en 2D de la distribution d'une substance radioactive au sein d'une coupe d'épaisseur inférieure au millimètre, figure 1.2. Dans cet exemple [Waldron 15], l'autoradiographie permet de localiser et de quantifier la captation du $[^{14}\text{C}]2\text{-DG}$, un analogue du glucose, dans une souris. Durant ces 50 dernières années, cette technique permet ainsi de développer des médicaments en étudiant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME) [Solon 14].

Récemment, l'autoradiographie a été utilisée pour des applications plus diversifiées que biologique.



FIGURE 1.1 – Autoradiographie d'une grenouille en 1904. Les zones claires représentent les lieux de désintégration du radium.

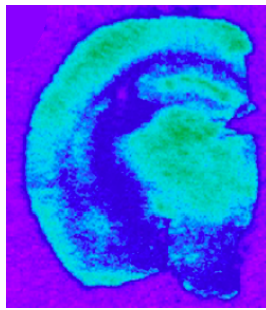


FIGURE 1.2 – Autoradiographie d'une coupe cérébrale (hémisphère gauche) chez une souris avec une captation du $[^{14}\text{C}]2\text{-DG}$, un analogue du glucose, [Waldron 15]. 148 kBq injecté par intrapéritonéal, épaisseur $20\mu\text{m}$, exposition sur film à émulsion pendant 4 jours.

La géologie ou l'analyse des échantillons nucléaires issus des centrales nucléaires donnent de l'importance à l'autoradiographie. [Parsons-Davis 18] utilise l'autoradiographie pour observer la distribution de l'activité dans un échantillon pour l'analyse médico-légale nucléaire en utilisant un détecteur phosphorescent. [Sardini 16] observe la distribution des particules alpha émises depuis une coupe d'un rocher et quantifie l'activité de l'uranium grâce à un détecteur gazeux BeaverTM system.

Pour mieux comprendre le principe de l'autoradiographie, nous pouvons le séparer en 3 acheminements : l'émission des particules au sein du tissu, la détection des particules et la reconstruction des positions de l'interaction pour la visualisation de la distribution.

- Lorsque le radiotraceur se trouve dans l'organisme. Une extraction d'une coupe biologique fine est alors nécessaire grâce à un vibratome, un microtome ou un cryostat. Cette dernière est posée à plat en contact sur la surface de détection. Le noyau de l'isotope est instable et présente un excès en énergie. Le noyau retourne rapidement à l'état stable avec l'émission d'une particule. La radioactivité d'une coupe ou d'une solution contenant un radiotraceur est définie par le nombre de désintégrations par unité de temps. Elle suit une loi de décroissance exponentielle et s'exprime en Becquerel (Bq, une désintégration par seconde).

A est une activité en Bq

$$(1.1) A(t) = A(0)e^{-\lambda t} \quad , \text{Où } t \text{ est le temps en sec}$$

λ la constante de temps de l'isotope

Les particules vont traverser le tissu avant d'arriver sur le détecteur. On parle d'imagerie d'émission car le signal est généré depuis la coupe. Par rapport à la radiographie, on parle d'imagerie de transmission où le signal est externe et est modifié par le tissu lors de la traversée.

- le détecteur enregistre la position où il y a eu lieu l'interaction de la particule avec la surface de détection. Après un temps d'exposition, nous pouvons visualiser une cartographie des lieux d'interaction par accumulation. Cette image pourra être interprétée pour mieux comprendre le métabolisme, la localisation du radiotracer et la quantification relative dans cette coupe.
- pour avoir une quantification absolue, un étalonnage du capteur est primordial pour avoir une relation entre l'activité dans la coupe et le signal reçu. Il y a trois étapes pour calibrer le détecteur pour pouvoir faire de la quantification. La première consiste à utiliser une source radioactive calibrée ayant le même isotope que pour faire l'autoradiographie. [Cabello 07a] utilise une échelle de sources radioactives ^{14}C pour faire la calibration par exemple. Deuxièmement, il faut établir le niveau minimum sans source pour définir le zéro. Et troisièmement, pour les films à émulsion par exemple, la visualisation nécessite une numérisation du film. Il faut alors faire correspondre la valeur du pixel par rapport à l'activité [Charon 98].

L'autoradiographie utilise particulièrement des isotopes émettant les particules bêta (électron et positon). Mais il est aussi possible de faire l'AR avec des émetteurs de particules alpha comme l'astate 211 [Bäck 10]. Les isotopes utilisés en autoradiographie sont par exemple le ^3H , ^{14}C , ^{18}F , ^{32}P , ^{64}Cu . Nous résumons dans le tableau ci-dessous 1.1 les caractéristiques physiques des isotopes avec d'autres isotopes radioactifs non mentionnés.

Nous pouvons constater une large gamme d'isotopes émetteurs bêta soit uniquement des électrons ou des positons. Le cuivre 64 a la particularité d'émettre les deux types de particule bêta. Le temps de demi-vie varie de plusieurs minutes à plus de 5000 ans avec des énergies cinétiques des particules émises de la dizaine de keV à 2 MeV avec le gallium 68. Les isotopes émettant des particules bêta avec des énergies cinétiques suivent un spectre continu. L'explication est que la décroissance bêta émet 3 particules : l'atome fils, la particule bêta et un neutrino. Ce spectre peut être approximé par la théorie de Fermi pour la décroissance bêta. Un exemple du spectre du fluor 18 est montré ci-dessous 1.3.

Rayonnement	Iso- tope	Temps de demi-vie	Énergie max (keV)
β^- pur	^3H	12,31a	18,60
	^{14}C	5700a	156,47
	^{32}P	14,28j	1710,66
	^{33}P	25,38j	248,5
	^{35}S	87,25j	167,33
β^- et γ	^{99m}Tc	6,00h	γ : 140,51 et 2,17 , e^- : 1,6 à 436 selon % d'émission
	^{111}In	2,80j	γ : 171,28 et 245,35 , e^- : 3,4 à 3,8 selon % d'émission
β^+ principal	^{11}C	20,36min	960,5
	^{13}N	9,97min	1198,45
	^{15}O	2,04min	1735
	^{18}F	109,8min	633,9
	^{68}Ga	67,83min	1899,1
β^+ et β^-	^{64}Cu	12,7004h	579,4 e^- et 653,1 e^+

TABLE 1.1 – Isotopes utilisés en autoradiographie avec leurs caractéristiques. Source *nucleide.org*

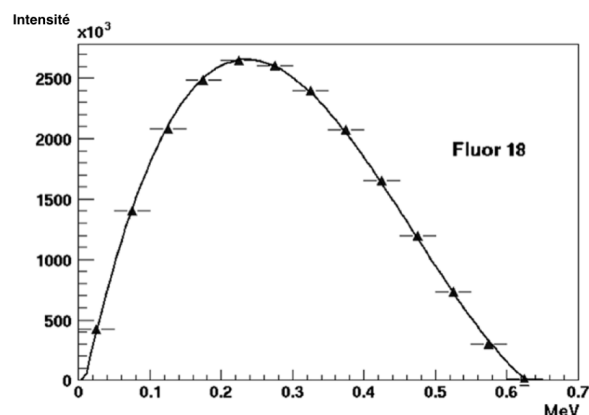


FIGURE 1.3 – Spectre de l'énergie des positons émis par le fluor 18. L'énergie moyenne est de 255keV et l'énergie maximum est de 633,5keV [Jan 05].

1.2 Difficultés

1.2.1 Physiques

Avec les caractéristiques des isotopes, nous venons aux difficultés de l'autoradiographie. À cause des énergies de l'ordre du keV jusqu'au MeV, le libre parcours projeté des particules bêta dans l'eau peut être de 10 μm à 1 cm selon l'énergie cinétique de la particule. Nous résumons les distances projetées des particules bêta émises par les isotopes dans l'eau dans cette figure 1.4. Le calcul des distances est effectué en utilisant les données d'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) report 37, *the Stopping Powers for Electrons and Positrons*. La masse légère des électrons ou les positons augmente la probabilité de diffusion dans le tissu et dans le milieu de détection ce qui résulte une trajectoire tortueuse des particules comme le montre la figure 1.5. La simulation montre les trajectoires des positons dans de différents milieux sachant qu'ils sont émis perpendiculairement par

rapport à la surface du milieu. Chaque collision avec le noyau d'un atome ou d'un électron entraîne un changement de direction et résulte de la perte en énergie cinétique. Selon la densité du milieu, le cône englobant les trajectoires des positons est plus ou moins large. La diffusion influence directement la résolution spatiale de l'image. La position initiale de l'émission ne correspond plus à la position de détection. Ce phénomène intervient de même dans le milieu de détection. En effet [Cabello 10] montre une dégradation de la résolution spatiale lorsque l'épaisseur de détection augmente via la simulation Monte-Carlo.

Ensuite, le faible parcours de certaine particule oblige à faire des coupes fines afin de maximiser les chances qu'une particule bêta s'échappe de la coupe et parvienne jusqu'au détecteur. Le signal perdu est causé par l'absorption des particules bêta dans le tissu. Les interactions des particules avec la matière seront plus développées au chapitre 2.

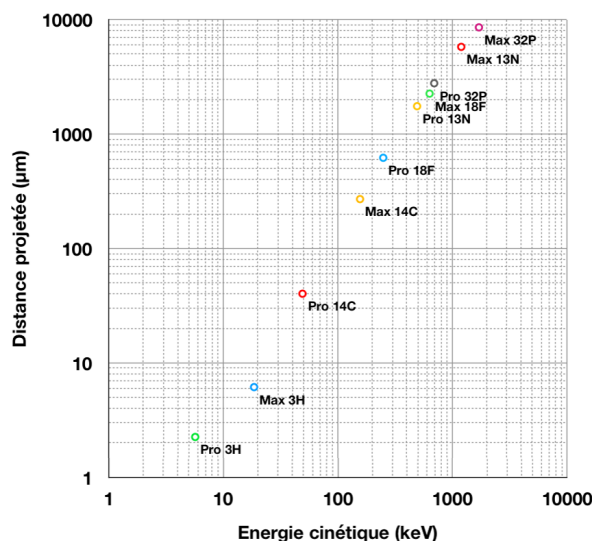


FIGURE 1.4 – Distance projetée en fonction de l'énergie cinétique des particules émises par des isotopes dans l'eau. Pro = énergie la plus probable, Max = énergie maximale.

1.2.2 Expérimentales

Ces conditions nous contraignent à utiliser des appareils pour obtenir des coupes fines de l'ordre d'une dizaine de micromètres. Nous pouvons citer le plus sophistiqué comme les cryostats où l'organe est refroidi à -50°C puis est découpé en tranches pouvant atteindre $10\ \mu\text{m}$. D'autres appareils comme le vibratome permettent d'obtenir des coupes de $50\ \mu\text{m}$ à $400\ \mu\text{m}$ sans avoir à refroidi l'organe où des paramètres comme la vitesse d'avancement de la lame et l'amplitude doivent être optimaux pour obtenir de fines coupes pour ces types d'appareil [Mattei 15]. Ces paramètres lors de la découpe s'applique pour le cryostat. Il en est de même pour le système de détection des particules émises depuis la coupe. L'épaisseur sensible doit être réduite afin de diminuer la diffusion au sein de la couche sensible des

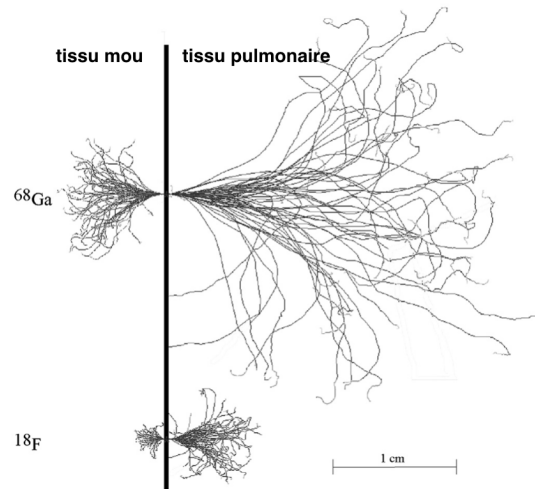


FIGURE 1.5 – Simulation Monte-Carlo des trajectoires des positons émis par le gallium 68 et le fluor 18 dans le tissu mou à gauche et dans le tissu pulmonaire à droite [Sanchez-Crespo 13].

particules pour y gagner en résolution spatiale. Mais le détecteur y perdrait en efficacité de détection.

La réduction de l'épaisseur de tissu diminue naturellement l'activité. Cette réduction oblige l'utilisateur à augmenter la durée d'exposition ou à injecter une concentration volumique plus élevée afin de pallier cette diminution. Il en est de même pour le détecteur. Une épaisseur sensible faible diminue la probabilité d'interaction et le dépôt d'énergie pour générer un signal. La conséquence sera un manque de statistiques et un rapport signal sur bruit faible. L'énergie cinétique des particules va contraindre à utiliser un détecteur plus ou moins épais pour optimiser le signal en diminuant la diffusion dans la zone de détection. Il y a ainsi une relation étroite entre l'épaisseur de coupe, la résolution spatiale et l'activité.

La réduction de l'épaisseur amène à des difficultés de manipulation de la coupe qui peut se replier sur lui-même lors du dépôt sur le capteur. Enfin, l'autoradiographie étudiée à un temps donné l'état de l'animal. Cette méthode ne permet pas le suivi longitudinal d'un processus chez un seul animal.

1.3 Le cahiers des charges

La difficulté de la technique nous amène à concevoir un cahier des charges pour satisfaire la demande des biologistes. Un détecteur pour faire l'autoradiographie doit répondre à des critères précis pour pouvoir être utilisé [Charon 98] :

- une surface de détection supérieure à la surface de la coupe afin de visualiser l'ensemble de la coupe.
- une uniformité surfacique de la réponse du détecteur sans présence de zones mortes. Quel que soit le lieu d'interaction, la réponse doit être la même. Ce qui peut poser des problèmes de

- quantification si une zone de la surface est plus ou moins sensible par rapport à une autre zone.
- une linéarité du détecteur. Pour une activité donnée, le capteur doit être linéaire pour donner une réponse proportionnelle par rapport à cette dernière.
 - une plage dynamique large. La réponse du détecteur doit exister pour une activité sur plusieurs ordres de grandeur. Une plage courte peut provoquer comme en photographie une sous-exposition ou une saturation dans l'image. Cette caractéristique permet de distinguer les zones à forte concentration d'activité par rapport aux zones à faible concentration dans une même coupe.
 - une résolution spatiale suffisante afin de pouvoir distinguer les objets étudiés. Les parties du cerveau chez la souris ont des dimensions d'une centaine de micromètres.
 - une efficacité de détection qui est une mesure de combien de particules émises sont détectées par le capteur. Cette quantité est exprimée par plusieurs façons [Cabello 09] : $e^-/\text{pixel}/\mu\text{Ci}$, $\text{c}/\text{mm}^2/\text{kBq}/\text{g}$, cps/kBq , $\text{cps}/\text{mm}^2/\text{kBq}/\text{g}$ etc...

1.4 Les techniques d'autoradiographie

Dans cette partie, nous allons détailler les différentes techniques existantes et employées pour faire l'autoradiographie. Les systèmes peuvent se distinguer en deux catégories. D'une part, il y a des systèmes qui stockent de l'énergie reçue comme les films à émulsion et la phosphorescence. D'autre part, il y a des compteurs comme le détecteur gazeux, le détecteur à scintillation inorganique et les détecteurs à base de semi-conducteur. Tous ces détecteurs ont pour but de localiser le lieu d'interaction de chaque particule issue d'un tissu biologique.

1.4.1 Les films à émulsion

L'autoradiographie réalisée avec les films à émulsion est la plus ancienne et la plus utilisée par les biologistes grâce à sa simplicité depuis les années 50. Les films sont composés de cristaux d'halogénure (chlore, brome, iode) d'argent [Barthe 07]. Lorsque le film est exposé directement face au tissu. Les rayonnements émis depuis le tissu atteignent le film et ils déposent partiellement leur énergie. Ce dépôt permet la réduction de l'halogénure avec une émission d'un électron. L'énergie nécessaire est d'environ 7 eV pour permettre cette réduction [Zuo 00]. Cette réduction crée des ions Ag^+ qui sont chargés positivement. La capture d'un électron par un ion Ag^+ permet de générer de l'argent métallique à l'endroit de la capture. La conséquence est la création d'une image latente. L'étape de révélation permet d'enlever les cristaux n'ayant pas interagi avec les particules et de garder les métaux d'argent en place. La distribution d'agrégat d'argent restant sur le film après la révélation forme l'image définitive.

L'intensité de noir, qui correspond au nombre de métallisations à un endroit, est proportionnelle à la dose déposée.

L'utilisation des films a un avantage majeur qui est la résolution spatiale intrinsèque équivalente aux tailles des cristaux qui ont des diamètres entre 0,1 à 3 μm . La densité des cristaux est de 10^9 à $10^{12}/cm^2$. L'épaisseur de la zone sensible est de 10 à 30 μm et est protégée généralement en sandwich par des couches en polyester de l'ordre d'une centaine de micromètres, figure 1.6. La résolution spatiale dépend de la taille des cristaux et aussi de l'épaisseur totale du film. La particule subit des diffusions le long de sa trajectoire. La position initiale à l'entrée de la surface du film et le lieu où il y a l'émulsion ne correspond pas obligatoirement. Cette distance représente la limite de résolution et dépend de l'énergie cinétique de la particule incidente. Plus la particule est énergétique, plus sa distance est élevée avec une trajectoire chaotique, plus la résolution spatiale en sera mauvaise. Les biologistes privilégient souvent l'utilisation du tritium qui est un émetteur de β^- avec une énergie cinétique maximale de 18 keV. L'électron perd rapidement l'énergie et s'arrête plus rapidement. Un autre avantage des films est le prix qui n'est pas élevé et le film peut être coupé pour avoir une taille adaptée à l'expérience.

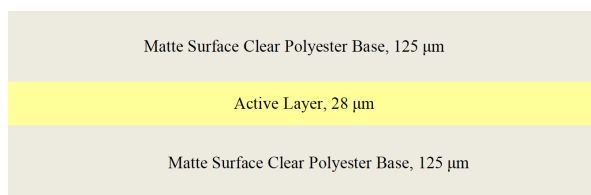


FIGURE 1.6 – Profil d'un film à émulsion GAFChromic EBT-3 avec les deux couches qui protège la zone active.

Mais l'utilisation des films est limitée par une mauvaise réponse linéaire, une plage dynamique inférieure à 3 ordres de grandeur, une mauvaise sensibilité qui nécessite des expositions de plusieurs heures (^{18}F avec 185 MBq) [Yamada 90] à plusieurs jours (3H avec 5,6 MBq, ^{14}C avec 3,3 MBq) [Duncan 87] selon l'isotope et l'activité afin d'obtenir un bon rapport signal sur bruit. La mauvaise sensibilité peut s'expliquer par le fait que les cristaux ont des petites tailles (0,1 à 3 μm). La probabilité ou la section efficace qu'une particule interagit avec un cristal est alors très faible. La plage dynamique faible s'explique par le fait qu'une fois le cristal a interagi avec la particule, la particule suivante n'aura plus aucun effet à cet endroit. Le film est alors à saturation. Malgré ces inconvénients, le film reste une bonne technique pour faire l'autoradiographie avec une bonne résolution spatiale comme montre [Yamada 90] avec la possibilité de visualiser la captation du ^{18}FDG au niveau des cellules en observant le film au microscope. Pour observer les images données par le film, il est possible de regarder directement le film avec un microscope et d'enregistrer les images [Prieto 11] : on appelle la micro-autoradiographie. De même, les films peuvent être scannés par un scanner pour les numériser. Cette étape peut dégrader l'image en fonction de la qualité du scanner.

Nous retenons que la résolution spatiale dépend de l'épaisseur du film, de la taille des cristaux, de l'énergie cinétique et de la granularité et enfin de la résolution du scanner.

1.4.2 Les imageurs phosphorescents

L'introduction des détecteurs phosphorescents permet de corriger les inconvénients des films. Ils viennent combler le manque d'efficacité, de linéarité et de dynamique des films en se basant sur le principe de la phosphorescence, figure 1.7. Pour de faibles activités, le film donne un signal plus faible par rapport au détecteur phosphorescent. Pour les activités élevées, le film arrive rapidement à saturation du signal alors que le détecteur phosphorescent répond de manière linéaire. Introduite dans les années 80 par Kodak et Fuji, la zone active est composée de cristaux de fluorobromide de baryum dopés à l'euporium ($\text{BaFX}:\text{Eu}^{2+}$) de taille en moyenne $5 \mu\text{m}$. L'élément X peut représenter soit un chlore, un brome ou un iode. [Rowlands 02].

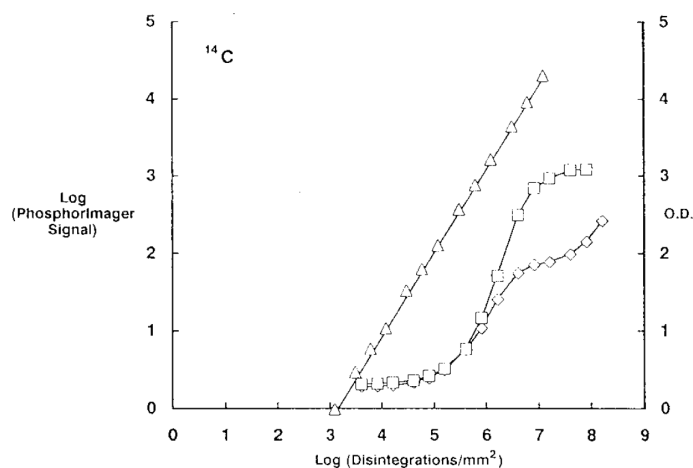


FIGURE 1.7 – Signal vu par le détecteur phosphorescence Phosphor-Imager (Δ) et le film Kodak X-AR à différentes températures ($\square = -70^\circ\text{C}$, $\diamond = 20^\circ\text{C}$) en fonction de l'activité du ^{14}C .

Lorsque la plaque est exposée à des rayonnements durant l'acquisition d'image par autoradiographie, l'élément Eu^{2+} est oxydé en Eu^{3+} et libère un électron vers la bande de conduction. En moyenne, il faut apporter une énergie de 6 eV pour exciter un électron de la bande de valence vers la bande de conduction [Zuo 00]. Ensuite, il existe des états énergétiques où un électron dans la bande de conduction reste piégé et ne peut pas se désexciter vers la bande de valence. Cet état est dit "piège" car la transition de l'électron de la bande de conduction vers la bande de valence est interdite. Plus il y a de rayonnements arrivant sur une même zone de la plaque, plus il y a des électrons piégés dans cette zone. Ce phénomène crée une image latente dans la plaque. Cette image latente a une durée de vie limitée. La similitude par rapport à l'image latente initiale est de 75% après 8h et 50% après 2 mois respectivement. Pour obtenir une image visible, un laser hélium-néon fournit de l'énergie de libération à ces électrons pour qu'ils puissent redescendre vers la bande de valence. La désexcitation des électrons

vers la bande de valence émet des photons de longueur d'onde compris entre 400 et 500 *nm* selon le type de plaque, figure 1.8. Les photons sont captés et sont convertis en électrons par un photomultiplicateur (PM) pour donner un signal électrique. Les photons optiques sont redirigés par un système optique afin de mieux focaliser vers le PM. La quantification est possible à condition, comme les films, d'avoir calibré le détecteur avec une source radioactive connue.

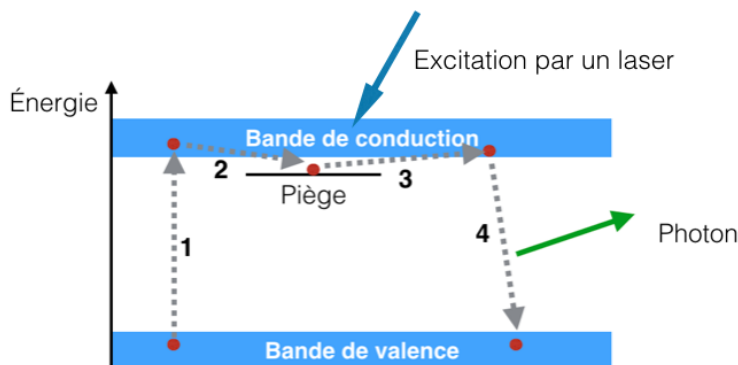


FIGURE 1.8 – Schéma du principe de thermoluminescence. 1 : excitation par un rayonnement, l'électron passe de la bande de valence vers la bande de conduction. 2 : désexcitation vers des états piègeurs. 3 : apport d'une énergie pour libérer les électrons. 4 : désexcitation vers l'état fondamental en émettant un photon.

Malgré des innovations apportées pour améliorer les défauts des films, des inconvénients existent. La résolution spatiale est dégradée au détriment de la linéarité, l'efficacité et le dynamisme. Le détecteur est sensible à la température. Les électrons piégés dans l'état intermédiaire peuvent se désexciter en gagnant de l'énergie thermique. La durée de vie des électrons dans un état piègeur est donnée ci-dessous, équation (1.2) [Lapraz 90]. L'utilisateur est obligé de travailler à température constante pour ne pas influencer le signal et avoir des erreurs lors de la quantification causés par le bruit thermique.

τ est la durée de vie de l'état piègeur

s est le facteur de fréquence en s^{-1}

$$(1.2) \quad \frac{1}{\tau} = s e^{\frac{-E}{kT}} \quad , \text{Où} \quad E \text{ profondeur du piège en eV}$$

k est la constante de Boltzmann

T la température en Kelvin

La résolution du système dépend de la taille du faisceau du laser et de son pas de déplacement, de l'isotope utilisé et des caractéristiques de la plaque (taille cristaux, épaisseur de la couche sensible). [Noguchi 01] montre par expérience que la résolution spatiale se dégrade avec l'augmentation de l'énergie cinétique des positons émis par différents isotopes, figure 1.9.

De même, la perte en résolution est causée par l'épaisseur de la couche sensible de 133 μm du

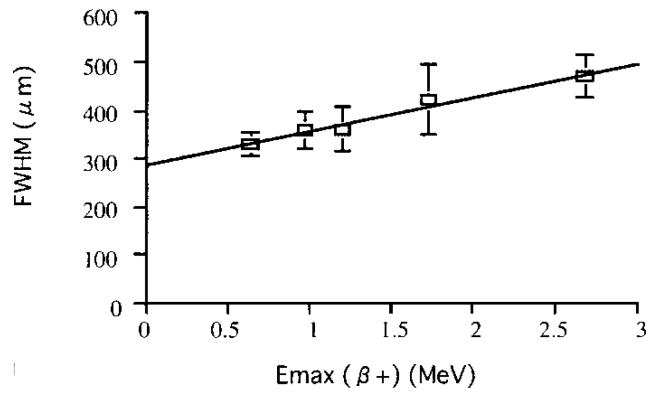


FIGURE 1.9 – La largeur à mi-hauteur FWHM en fonction de l'énergie cinétique maximale du positon émise par différents isotopes.

phosphore ce qui induit une augmentation de la diffusion des particules. En remarque, la diffusion des photons émis après la désexcitation joue un rôle dans la résolution spatiale [Barthe 12]. [Noguchi 01] démontre aussi une diminution de l'efficacité quand l'épaisseur de coupe augmente. En effet, le phénomène d'absorption n'est plus négligeable pour des tissus avec une épaisseur supérieure à $300 \mu\text{m}$. Une particule en profondeur aura plus de difficulté à atteindre la surface de la coupe et d'interagir avec le capteur. Avec le ^{18}F , la résolution spatiale du système est de $330 \pm 24 \mu\text{m}$ avec le détecteur phosphorescent BAS-UR 127 en utilisant le scanner BAS3000 [Noguchi 01]. En remarque, un aspect pratique des plaques est la possibilité de réutiliser la même plaque pour de nouvelles expériences. Il suffit d'exposer la plaque au laser pour libérer tous les électrons piégés.

Les systèmes d'autoradiographie mentionnés précédemment sont des détecteurs à exposition aveugle. Les images autoradiographiques sont observables après la révélation par un bain chimique pour les films ou par un balayage du laser pour les plaques phosphorescentes. Les résultats peuvent être une surexposition ou sous-exposition comme en photographie pour les films à émulsion à cause du manque de dynamisme pour des études préliminaires où la captation n'est pas connue, figure 1.10. La saturation arrive lorsque le système ne permet plus de stocker de l'énergie fournie par les particules issues de la coupe. Tous les cristaux ont subi la réduction dans le cas du film ou tous les électrons sont présentes dans la bande de conduction.

Pour améliorer la résolution spatiale de l'autoradiographie avec l'utilisation du détecteur de phosphore, [Chen 08], [Chen 09] utilise une plaque ultrafine de $3 \mu\text{m}$ d'épaisseur recouverte par deux films de Mylar de $3 \mu\text{m}$. La plaque émet des photons lors des interactions avec les électrons ou les positons. Par un jeu de lentilles, les photons sont dirigés vers une caméra CCD. La résolution spatiale est de $69 \mu\text{m}$ avec une source de ^{18}F dans une pastille de diamètre $5 \mu\text{m}$. L'efficacité est de 0,005 coups/dpm/mm² avec une linéarité sur une plage de dynamisme de 4 ordres de grandeur. Le champ de vue est de 25 mm x 25 mm qui correspond à la taille de la caméra CCD. Ce système est utilisé pour



FIGURE 1.10 – Exemple d’illustration d’un système avec une plage dynamique faible. A gauche, l’image est sous-exposée causé par le manque de sensibilité et une durée d’exposition très courte. Au mieux, l’image est équilibrée. A droite, l’image est surexposée à cause d’une durée exposition longue qui sature le capteur. Source : <http://www.plferrer.photos>.

visualiser la distribution du ^{18}F -FDG chez la souris ayant eu une implantation d’une tumeur humaine, figure 1.11.

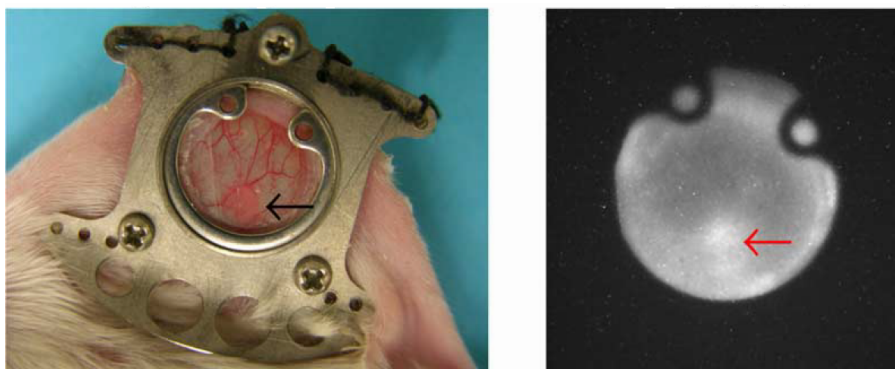


FIGURE 1.11 – A gauche la photo d’une tumeur humaine implantée dans la peau d’une souris. A droite, l’image de la distribution du ^{18}F -FDG de la même zone photographiée avec 10 min d’exposition avec 48 MBq/100 μL .

1.4.3 Les détecteurs gazeux

L’apparition des détecteurs gazeux pour faire l’autoradiographie permet d’avoir une imagerie en temps réel [Charon 98]. Ce genre d’imagerie permet de voir une prévisualisation de la distribution et corriger les problèmes si nécessaires comme le positionnement de la coupe biologique. Développer au CERN dans les années 80 par Georges Charpak, le détecteur utilise le principe de l’avalanche dans la chambre à gaz pour détecter les particules. Sous le nom de MWPC (multiwire proportional chamber), le détecteur contient du gaz (gaz noble avec ajout de l’éthane, méthane, etc...), une cathode plane et des anodes collectrices [Barthe 12]. Le principe est de poser l’échantillon en contact sur la cathode plane. Les rayonnements β^+ , issus de la coupe, vont créer des paires électrons-ions au sein de la chambre à ionisation en déposant partiellement leur énergie. L’énergie d’ionisation de l’argon est de 15,7 eV [Knoll 10] chapitre 5. Ces électrons dérivent et sont accélérés par un champ électrique vers l’anode. Durant la dérive, les électrons créent à leur tour des électrons secondaires dont le nombre augmente

de manière exponentielle dans la zone à avalanche. Le gain est de l'ordre de 10^6 à 10^8 selon le type de gaz et l'intensité du champs électrique [Cabello 09], [Grupen 08]. Les anodes collectent les charges et donnent la localisation de l'interaction. Le signal est proportionnel à la quantité d'électrons collectés. La résolution spatiale est limitée par l'espacement entre les anodes et cette limite est physique car il y a une distance minimale (1 mm) entre deux anodes qu'il faut respecter. Un autre type de détecteur est créé : le détecteur PPAC (parallel plate avalanche chamber). Il est composé d'une anode plane et d'une cathode plane où un champ électrique règne entre les deux plans, figure 1.12. Le principe reste le même que pour le MWPC en matière d'interaction entre la particule et le gaz ainsi que la collection.

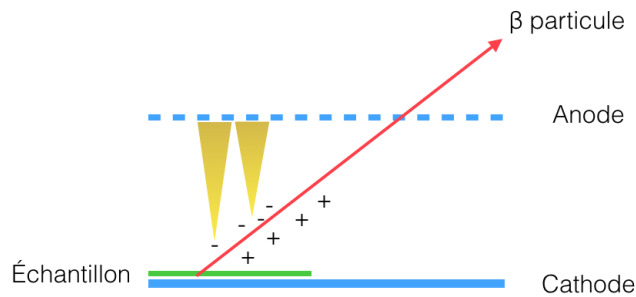


FIGURE 1.12 – Schéma du principe de fonctionnement du PPAC (parallel plate avalanche chamber).

Aujourd'hui, ce système est commercialisé sous le nom de β -Imageur pour faire de l'autoradiographie. Ce détecteur se base sur le principe du PPAC avec la présence d'une anode en grille pour avoir une localisation en X et Y. Le détecteur utilise du gaz scintillant (mélange d'argon et un gaz scintillant : la triéthylamine). La lecture de la position des particules ionisantes peut être aussi réalisée de manière optique. En effet, le gaz est scintillant. Les collisions des électrons avec le gaz émettent des photons UV de 260 nm à 300 nm grâce aux éléments scintillants. Un convertisseur convertit les photons UV en photons optiques. Un système optique focalise ces photons visibles vers la caméra CCD, figure 1.13.

La résolution est de $150 \mu m$ avec le fluor 18 [Barthe 04]. L'avantage de cette technique est que la sensibilité est proche de 100% pour les positons ce qui permet de faire des acquisitions plus courtes, 10 à 50 fois plus rapide par rapport à un film émulsion. La plage dynamique a un ordre de grandeur 10^4 . Le fluor 18 n'est pas utilisé par cette méthode pour faire de l'autoradiographie. Par contre, l'autoradiographie a été faite au technétium, figure 1.14. Des autoradiographies montrent une meilleure sensibilité du β -Imageur par rapport aux films avec le tritium. Une exposition pendant 12h suffit pour avoir une image de qualité pour le β -Imageur alors qu'il faut 12 semaines pour le film [Langlois 01]. La surface de détection est de $20 \times 25 \text{ cm}^2$ ce qui permet de faire l'autoradiographie de plusieurs coupes cérébrales en même temps.

Un des avantages de cette technique est de pouvoir distinguer deux isotopes différents au sein d'une même coupe biologique lors de l'autoradiographie [Barthe 04]. En se basant sur la morphologie

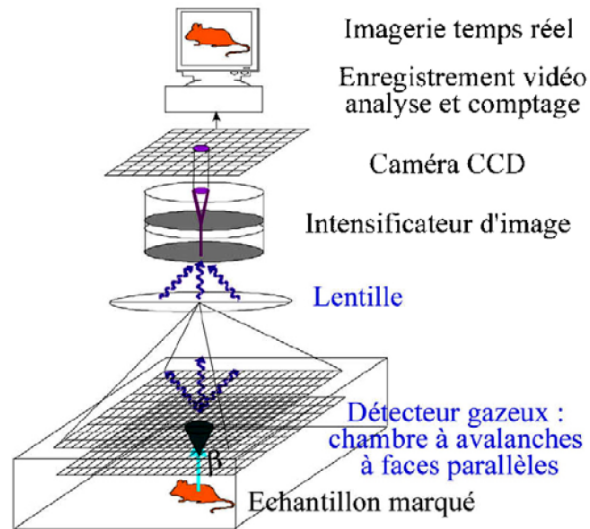


FIGURE 1.13 – Schéma du principe de fonctionnement du β -Imageur [Barthe 07].



FIGURE 1.14 – Image d'une coupe rénale d'un lapin marquée au ^{99m}Tc -DMSA.

du spot lumineux sur la caméra CCD (aire, l'intensité lumineuse, le périmètre, l'ellipticité etc...), figure 1.15, il est possible ainsi de connaître quel est l'isotope à l'origine du spot grâce à un algorithme. La condition est que la paire d'isotope doit avoir des énergies cinétiques la plus éloignée : ^3H ($E_{max} = 18 \text{ keV}$) et ^{14}C ($E_{max} = 156 \text{ keV}$), ^3H et ^{35}S ($E_{max} = 167 \text{ keV}$), figure 1.16.

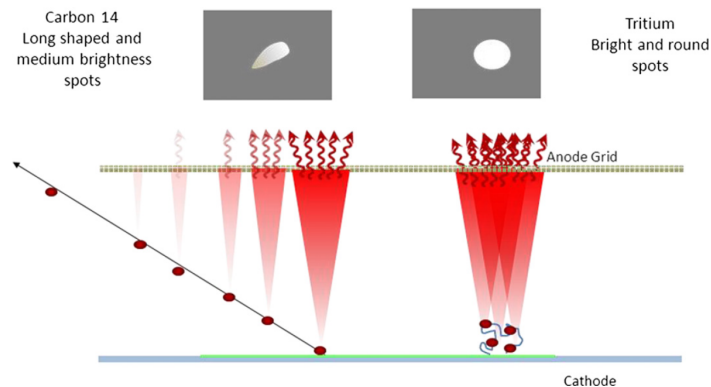


FIGURE 1.15 – Schéma présentant le principe de séparation de deux isotopes (^{14}C et ^3H) en se basant sur la forme de la tâche lumineuse vue par la caméra CCD [Barthe 12].

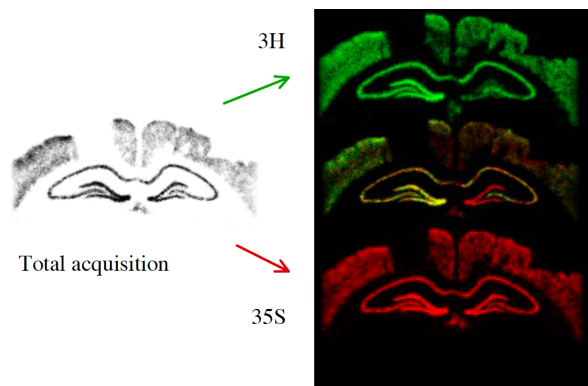


FIGURE 1.16 – Autoradiographie d'une coupe cérébrale avec un double marquage ^3H et ^{35}S sur des oligonucléotides avec le μ -Imageur.

De plus, il est possible de séparer le signal en se basant sur le temps de décroissance des isotopes. Par exemple, les deux isotopes ayant la même activité initialement mais avec un temps de décroissance différente donnent plus ou moins de signal dans une durée d'exposition. L'isotope avec un temps de décroissance court donne plus de signal au début de l'acquisition qu'un isotope avec un temps de décroissance longue, figure 1.17 partie 1. Pour obtenir le signal venant de l'isotope à période longue, il suffit alors de faire l'acquisition lorsque l'activité de l'isotope à période courte est quasi nulle, figure 1.17 partie 2. Les deux signaux peuvent se chevaucher au début de l'acquisition la séparation en énergie, expliquée précédemment, intervient pour discriminer les deux isotopes. Les conditions sont que le rapport des temps de demi-vie entre les deux isotopes doit être supérieur à 2. Le temps d'acquisition doit être plus long que la demi-vie de l'isotope ayant la période la plus longue.

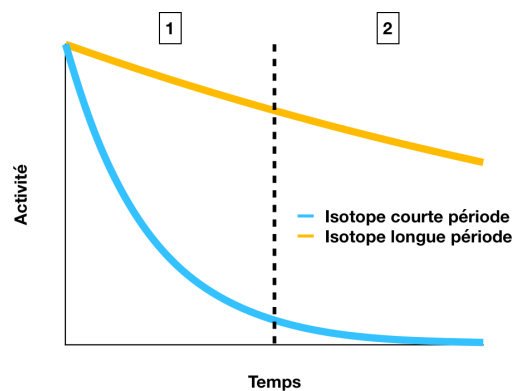


FIGURE 1.17 – L'activité en fonction du temps avec deux isotopes ayant des périodes de décroissance différentes.

1.4.4 Les détecteurs scintillants

Pour détecter les rayonnements issus de la coupe, le détecteur scintillant plastique est aussi utilisé. Qu'il soit sous forme d'un film ou de fibres, le principe est de convertir les positons ou les électrons

en photons lumineux visibles puis de les collecter via un microscope ou avec une caméra CCD. Les particules interagissent avec le détecteur et déposent partiellement leur énergie pour exciter les électrons de l'état fondamental S_0 vers des états excités singlets S_1 , S_2 et S_3 [Knoll 10] chapitre 8, figure 1.18. L'énergie nécessaire est de 3 à 4 eV pour exciter les électrons. Les électrons se dés excitent en émettant des photons par fluorescence ou par phosphorescence.

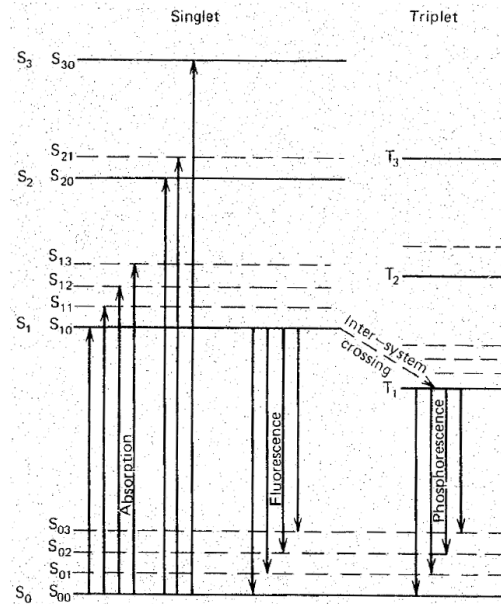


FIGURE 1.18 – Les états énergétiques des électrons dans un scintillateur [Knoll 10].

Les fibres scintillantes sont apparues en 1988 à Orsay [Leblanc 88]. Les fibres de $500 \mu m$ de diamètre sont disposées de manière à créer une grille de fibres de taille $26 \times 26 \text{ cm}^2$. Chaque interaction de la particule avec la fibre engendre des photons optiques. Les fibres sont connectées à des PM pour donner un signal électrique. La disposition en grille permet de localiser l'interaction en X et Y avec une résolution spatiale $1,5 \text{ mm}$ pour l'axe X et 5 mm pour l'axe Y en utilisant l'isotope ^{32}P . La différence de résolution entre X et Y s'explique par le fait que la particule interagit d'abord avec la fibre X puis la fibre Y après avoir traversé une épaisseur de $500 \mu m$. L'efficacité est de $0,3\%$. Une amélioration du détecteur a été faite plus tard avec une amélioration de la résolution spatiale qui passe à $600 \mu m$ avec une efficacité de 8% [Bendali 91]. En parallèle, une équipe américaine met au point un détecteur à fibres scintillantes avec une surface de $106 \times 106 \text{ mm}^2$ [Gordon 92]. Mais la résolution est de $1,5 \text{ mm}$ avec des fibres de 1 mm de diamètre en utilisant l'isotope ^{32}P . Plus récemment, [Yamamoto 18] utilise des fibres $\text{GdAlO}_3 : \text{Ce}(\text{GAP})/\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ de $1 \mu m$ de diamètre empilés ensemble pour former une plaque de $3,0 \text{ mm} \times 2,5 \text{ mm} \times 0,5 \text{ mm}$, figure 1.19. La particularité est la présence du GAP (gadolinium aluminum perovskite) et du $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ autour des fibres qui permettent de réduire la propagation de la lumière dans les autres fibres. La conséquence est une diminution de la dégradation de la résolution

spatiale dans le milieu de détection.

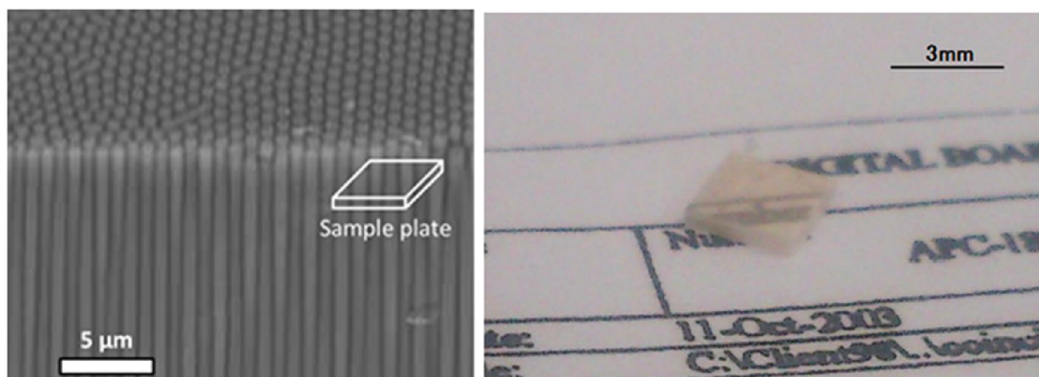


FIGURE 1.19 – A gauche, l’image au microscope de la plaque composée de fibres scintillants. A droite, la photo de la plaque.

La plaque est couplée à un cône de fibres optiques pour agrandir l’image. Ensuite le système est couplé à des lentilles pour focaliser vers la caméra CCD. Ce système permet d’avoir une résolution spatiale de $25 \pm 1 \mu\text{m}$ avec des particules alpha de 5,5 MeV. Cette technique permet de visualiser la trajectoire des particules beta venant du ^{90}Sr ou ^{90}Y avec des énergies maximales de 546 keV et de 2,28 MeV respectivement. La surface sensible est de 3,0 mm x 2,5 mm, une application autoradiographique n’est pas envisageable à moins d’agrandir la surface scintillante pour faire des images cérébrales.

En parallèle des détecteurs à fibres scintillantes, [Charon 90] développe un détecteur pour la biologie en se basant sur des films scintillants. Les films scintillants NE102A d’épaisseur $10 \mu\text{m}$ sont enrobés d’une couche de poudre ZnS(Ag) pour augmenter l’efficacité. Ce détecteur est aujourd’hui commercialisé par Biospace Lab sous le nom de μ -Imageur. Le principe reste le même que pour le β -Imageur. Le détecteur gazeux est remplacé par un film scintillant. L’échantillon radioactif est placé directement sur le film de dimension $24 \times 32\text{mm}^2$, le rayonnement interagit avec le milieu scintillant en émettant des photons lors des collisions. La lumière émise, par le scintillateur, est ensuite amplifiée par un intensificateur de photons avec un gain de 10^6 . Puis, les photons sont captés par un capteur CCD, figure 1.20a. La résolution spatiale est inférieure à $20 \mu\text{m}$ avec le fluor 18 [Barthe 07] [Maskali 05]. Cette méthode permet aussi de détecter plusieurs particules ayant des énergies différentes en se basant sur la morphologie du spot lumineux, les énergies et les temps de décroissance comme expliqué avec le β -Imageur. Mais le champ de vue est plus petit par rapport au β -Imageur et l’efficacité de détection est de 56% avec ^{35}S , 26% avec ^{32}P et 25% pour ^3H avec une plage dynamique de l’ordre 10^4 .

Un autre système [Pratx 13] basant sur la combinaison d’un film scintillant CdWO_4 et un microscope permet de reconstruire les traces des positons émis dans le tissu grâce à la localisation des lieux d’interaction. En effet, en traversant le milieu scintillant, le positon laisse des photons optiques le long de la trajectoire. Ces photons optiques sont vus par l’objectif du microscope. Grâce à ces

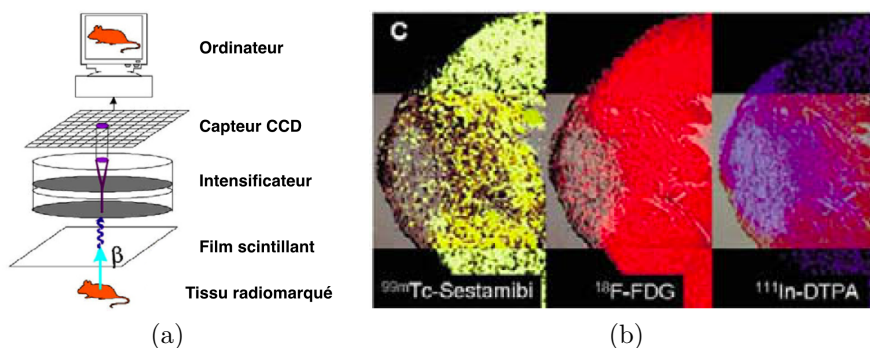


FIGURE 1.20 – (a) Schéma de la technique d’imagerie par film scintillant, μ -Imageur. (b) Image d’une coupe de coeur d’un rat marquée avec 3 traceurs : de gauche à droite : ^{99m}Tc - Sestamibi, ^{18}F -FDG, ^{111}In -DTPA.

photons optiques, l’algorithme ORBIT (Optical Reconstruction of the β -Ionization Track) est alors capable de reconstruire la trajectoire du positon et de savoir quelle cellule a émit le positon en faisant la correspondance entre l’image microscopique et l’autoradiographie. L’expérience consiste à incuber des cellules cancéreuses avec le ^{18}F -FDG, de poser les cellules sur le film scintillant, figure 1.21. Avec l’image microscopique, ORBIT peut déterminer le point d’origine de la trajectoire en supposant que la cellule est le point d’émission. La résolution est de $86\ \mu\text{m}$ avec le fluor 18 avec un tissu d’épaisseur de $100\ \mu\text{m}$.

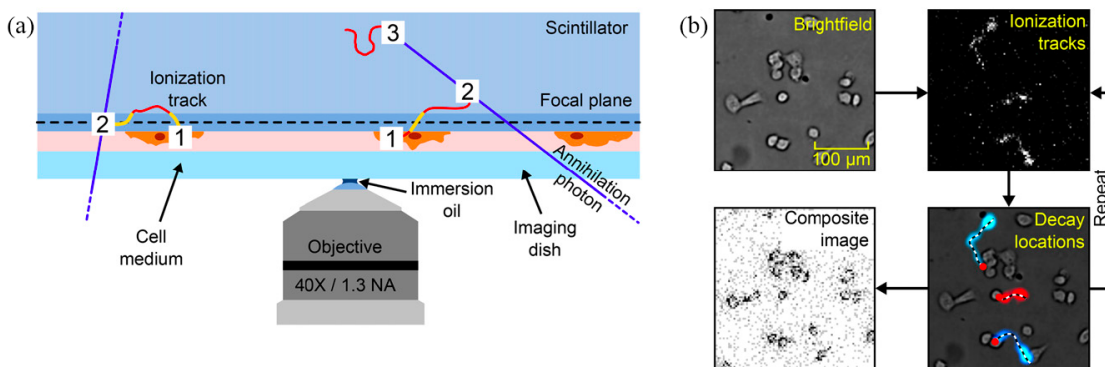


FIGURE 1.21 – (a) Schéma du système d’acquisition avec des cellules émettant des positons dans le milieu. Un microscope avec son objectif focalise à une certaine profondeur dans le film scintillant. Les lignes rouges représentent la trajectoire où la particule interagit avec le film pour produire des photons optiques. (b) Dans le sens horaire : image microscopique, image des photons optiques, trajectoire des positons avec les points rouges comme le début de la trajectoire, image recomposée.

Enfin, un système basant sur une sonde scintillante permet de faire l’autoradiographie [Zaman 15]. La sonde est composée d’une lentille ($4,9\ \text{mm} \times 3,6\ \text{mm}$) grand angle permettant de capter la lumière sur 180° , figure 1.22. La lentille est couplée avec un ballon scintillant CaF_2 :Eu avec une épaisseur de $100\ \mu\text{m}$. Lorsque le positon issu du ^{18}F -FDG interagit dans le ballon, l’énergie déposée est convertie en photons visibles. La lumière est guidée vers une caméra CMOS en passant par des fibres optiques. Le capteur CMOS est refroidi à -40°C pour minimiser le bruit. Le capteur est composé de 2160×2560

pixels avec un pas de $6,5 \mu m$. La sonde fait un échantillonnage de 4×4 pixels. La résolution spatiale est de $1,2 \mu m$ en se basant sur le calcul de la fonction de transfert de modulation.

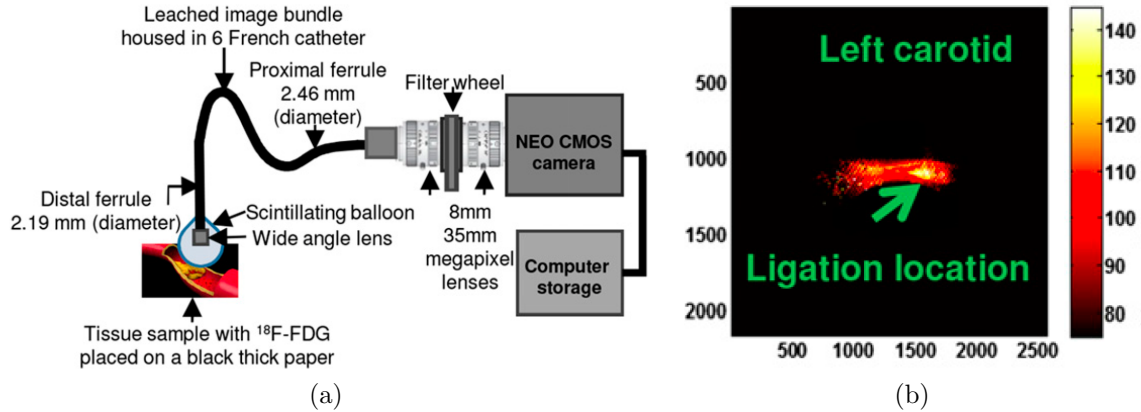


FIGURE 1.22 – (a) Schéma du dispositif de détection, (b) Autoradiographie de la carotide gauche chez une souris marquée au FDG (axe X et Y, la distance en pixel, axe Z, l'intensité).

1.4.5 Les détecteurs micro-canaux

Pour la détection des particules bêta, la technologie basant sur des micro-canaux (Micro-Channel Plate (MCP) en anglais) est utilisée pour faire de l'autoradiographie. Le détecteur micro-canaux a une forme d'un disque composé d'une grille de pores (canaux). Le canal est sous une tension afin de créer un champ électrique uniforme dans le canal. Lorsqu'une particule bêta ou un photon traverse le canal, elle va interagir avec la paroi du canal et génère les électrons primaires. Ces électrons dérivent dans le canal et engendrent d'autres électrons secondaires. La lecture des électrons peut se faire avec une anode segmentée pour connaître la position. [Ljunggren 90] utilise le MCP pour faire de l'autoradiographie avec des isotopes émetteurs de particules bêta. Un film scintillant est placé entre la source et le MCP pour convertir les particules bêta en photons optiques. La résolution spatiale est de $0,9 \text{ mm}$ en utilisant un tube de $0,5 \text{ mm}$ imprégné de ^{14}C avec des canaux de $12 \mu m$ de diamètre. [Lees 98] montre une résolution de $60 \mu m$ avec des photons gamma de $0,28 \text{ keV}$. Plus tard, [Lees 02] montre une amélioration du détecteur en réduisant la taille des pores et en englobant la surface du MCP par du CsI. Ces modifications permettent d'atteindre une efficacité de $4,3\%$.

1.4.6 Le capteur CCD

Le capteur CCD (Charge Coupled Device) est conçu à la fin des années 60 par George Smith and Willard Boyle (prix Nobel de physique 2009). Lorsque les charges sont créées et collectées par la jonction PN, elles sont ensuite stockées dans un puits de potentiel. C'est l'étape d'intégration et de stockage. La quantité est limitée par la capacité. Selon les capteurs, le capteur peut stocker 10000 à

200000 électrons en attendant le transfert. Ensuite, vient l'étape de transfert des charges pixel à pixel vers le lecteur horizontalement. Le capteur transfère une même ligne de pixels vers un registre. Puis ce registre transfère les charges vers la sortie pixel par pixel, figure 1.23. En sortie, un convertisseur convertit les charges en signal numérique et amplifie le signal. En remarque, le capteur a besoin que tous les pixels fonctionnent pour que le transfert soit possible.

La limite du capteur CCD est que durant le temps de transfert, le capteur ne peut plus gérer les interactions avec les particules, le signal est ainsi perdu. Ce temps est en général de 0,1 s. Le stockage des charges est limité par la capacité présente dans le pixel. Il se peut que la capacité arrive à la limite de stockage et ne peut plus en stocker d'autres. Il y a ainsi le phénomène de saturation. La capacité du pixel définit alors la dynamique du capteur. De plus, lorsque le nombre de charges stockées est trop important. Les charges peuvent déborder sur les pixels adjacents, c'est l'effet blooming [F].

Mais d'un autre côté, la lecture des charges et la conversion se trouvent en dehors de la zone sensible, le taux de remplissage est quasi à 100% ce qui permet d'éviter les zones mortes dans le pixel et offre une meilleure sensibilité [Janesick 02].

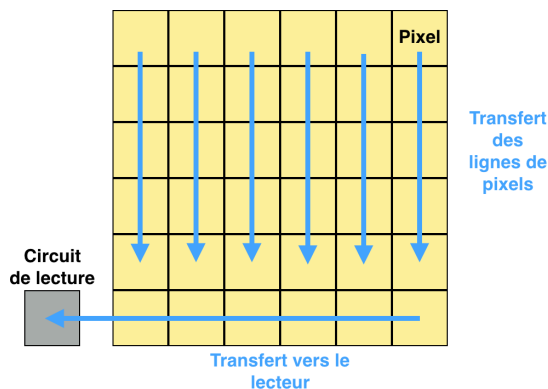


FIGURE 1.23 – Schéma du fonctionnement du capteur CCD en mode full frame, intégration et stockage des charges dans les pixels, transfert des charges par méthode full frame vers la sortie.

En autoradiographie, comme nous avons vu plus haut avec les scintillateurs, les détecteurs phosphorescents, les capteurs CCD servent généralement à détecter les photons issus de la scintillation ou de la phosphorescence. [Ott 00] utilise le capteur CCD05-20 de surface sensible 17,3 mm x 25,9 mm avec des pixels de 22,5 μm et une épaisseur sensible de 20 μm pour une détection directe. Il est utilisé pour faire de l'autoradiographie avec différents isotopes émetteurs de photons (^{241}Am) et de particules bêta (^{35}S , ^{14}C , ^{18}F et ^{32}P) directement avec le capteur. La résolution spatiale est de 35 μm avec les isotopes émetteurs de particules bêta en utilisant des fibres de 10 μm de diamètre imprégné. L'efficacité est mesurée avec une source de ^{14}C et est de 8,4% en tenant en compte d'une émission à 4π sr. Une autoradiographie est faite avec du ^{14}C -DG, un analogue au glucose, chez la souris. Par rapport aux films, la sensibilité est meilleure, pour une même coupe, il faut 24h pour avoir une image exploitable avec

le CCD par rapport à 3 semaines d'exposition pour le film. De plus le manque de dynamique du film ne permet pas de distinguer correctement la distribution du glucose contrairement au capteur CCD, figure 1.24. Une version améliorée du capteur CCD05-20 est faite en réduisant l'épaisseur sensible à $13 \mu m$ [Cabello 07a].

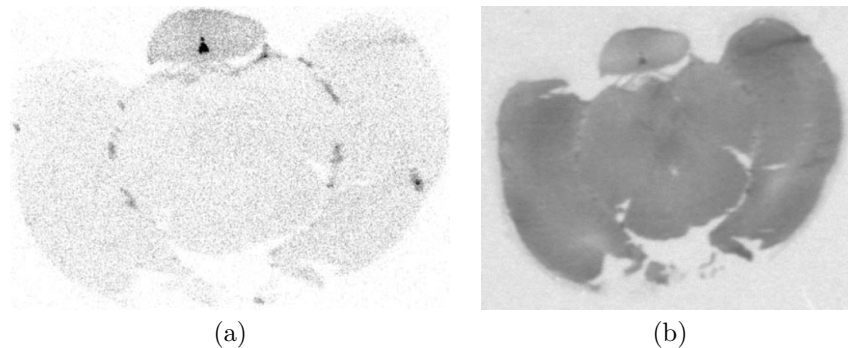


FIGURE 1.24 – (a) Autoradiographie d'une coupe de $20 \mu m$ avec le capteur CCD05-20 au bout de 24h, (b) Autoradiographie de la même coupe avec le film au bout de 3 semaines.

1.4.7 Le capteur CMOS-APS

Contrairement aux capteurs CCD qui doivent transférer les charges vers une sortie pour amplifier et convertir en signal numérique, les capteurs CMOS-APS (Active Pixel Sensor) le font au sein du pixel. En effet, dans le pixel, il y a la zone sensible comme chez le capteur CDD pour convertir le dépôt d'énergie des particules en charge. Les charges migrent vers la jonction PN où elles sont collectées. Un convertisseur analogie/numérique présent dans le pixel convertit les charges en signal numérique. Il y a ensuite la présence d'un circuit d'amplification qui permet d'amplifier le signal. Un circuit de sélection du pixel permet de marquer les coordonnées du signal (X,Y) et d'envoyer le signal vers la sortie avec la conservation de la coordonnée du pixel, figure 1.25.

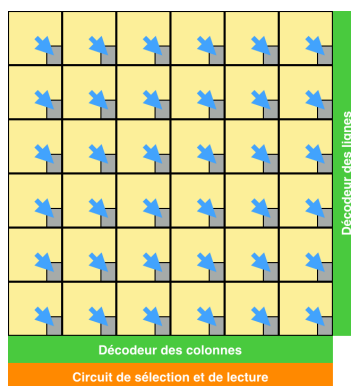


FIGURE 1.25 – Schéma du fonctionnement du capteur CMOS avec son circuit d'amplification et de sélection du pixel. Chaque pixel (jaune) collecte les charges et envoie vers un circuit amplification et de sélection du pixel qui envoie vers la sortie (gris), des circuits externes permettent de décoder le signal et d'envoyer vers l'ordinateur.

L'avantage majeur du capteur CMOS par rapport aux capteurs CCD est la vitesse de lecture du fait qu'il n'y a pas besoin de transférer des charges vers la sortie, figure 1.26. Mais cet avantage a un prix, le fill factor n'est pas à 100%. Les zones mortes contiennent le circuit et sont insensibles aux particules. Pour des applications optiques, pour améliorer la sensibilité, des microlentilles de focalisation permettent de focaliser la lumière vers la zone sensible directement 1.27.

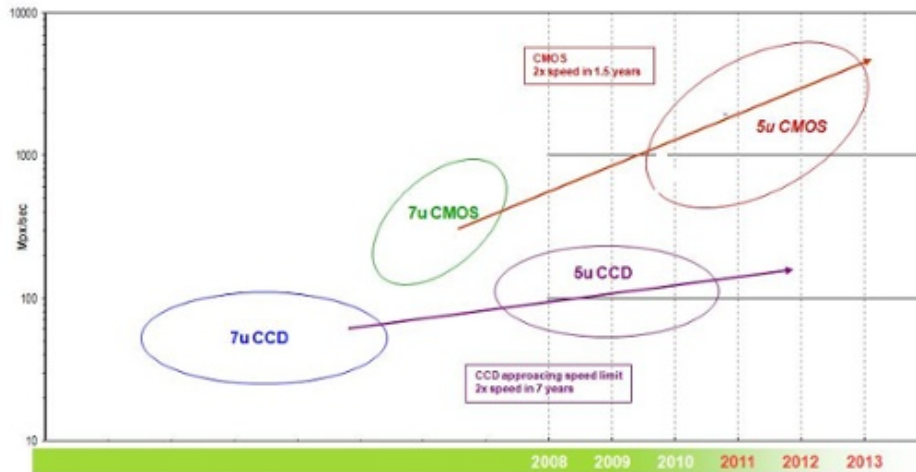


FIGURE 1.26 – Vitesse de lecture en fonction des années entre les capteurs CMOS et CCD. Source : www.adimec.com

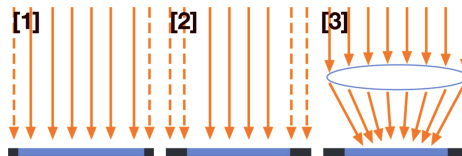


FIGURE 1.27 – Schéma représentant des pixels avec 75% de taux de remplissage [1], 50% de taux de remplissage [2] et 50% de taux de remplissage avec une lentille de focalisation. Les rayonnements optiques visibles par les pixels sont en trait plein. Source : www.pco-tech.com

Une comparaison entre les deux types de capteurs en autoradiographie montre des performances similaires [Cabello 07a]. Les capteurs ont des tailles de pixel proche (CCD : $22\mu\text{m}$, CMOS : $25\mu\text{m}$). La sensibilité est de $6,1.10^{-3} \text{ cps.mm}^{-2}.\text{kBq}^{-1}.\text{g}$ pour le capteur CCD et $5.10^{-3} \text{ cps.mm}^{-2}.\text{kBq}^{-1}.\text{g}$ pour le capteur CMOS. La différence provient de la différence du taux de remplissage entre les deux types de capteurs ou de l'épaisseur de détection. Mais l'autoradiographie montre des résultats similaires entre les deux types de capteurs avec l'utilisation du ^{35}S dans des conditions expérimentales similaires, figure 1.28. Malgré une caractérisation de la sensibilité, de la linéarité, du bruit de fond, il manque une caractérisation de la résolution spatiale pour pouvoir les comparer. De même la sensibilité exprimée en $\text{cps.mm}^{-2}.\text{kBq}^{-1}.\text{g}$ n'est pas évidente à comprendre. Il faut rechercher la masse de la source et la surface pour l'exprimer en % qui serait plus simple et de pouvoir comparer par rapport aux autres capteurs.

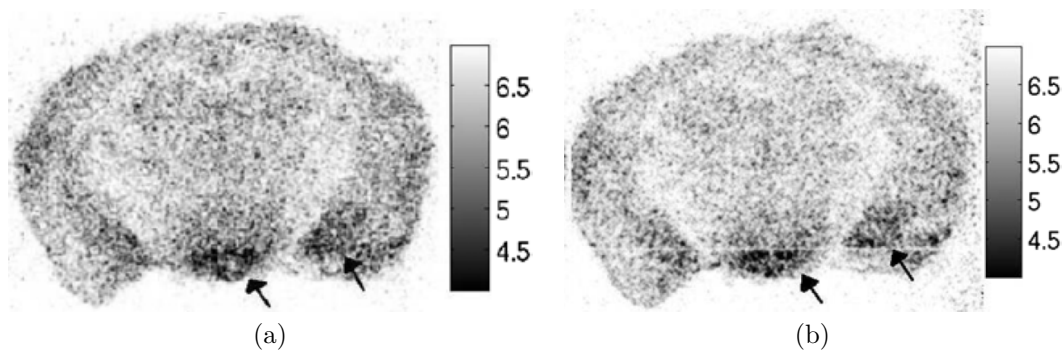


FIGURE 1.28 – Autoradiographie d'une coupe cérébrale de souris au niveau du caudate (Bregma 0,38 mm) avec le $^{35}\text{SGTP}\gamma\text{S}$ après 16h d'exposition avec le capteur CCD (a) et le capteur CMOS (b) [Cabello 07a].

[Russo 08] utilise le capteur CMOS Medipix2 digital avec des pixels de $55\ \mu\text{m}$ d'épaisseur $300\ \mu\text{m}$ pour faire l'autoradiographie avec du ^{18}F -FDG. La caractérisation donne une efficacité de 38% en ne tenant pas compte du 4π sr. La résolution est de $230 \pm 6\ \mu\text{m}$ en utilisant la méthode *absorption edge* où une plaque en aluminium est utilisée pour modéliser une fonction "step". Cette fonction donne la valeur de la largeur à mi-hauteur pour quantifier la résolution spatiale. Avec une coupe de $10\ \mu\text{m}$ d'épaisseur, le capteur Medipix2 donne une distribution du FDG avec une exposition de 16 min et une injection de 90 MBq. L'image est améliorée en utilisant un algorithme pour reconstruire le barycentre du signal, figure 1.29.

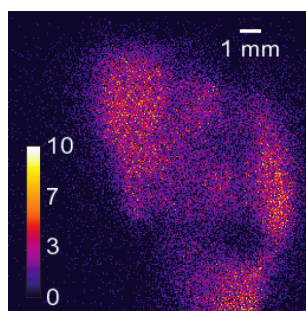


FIGURE 1.29 – Autoradiographie avec le capteur CMOS Medipix2 pour une coupe cérébrale chez le rat avec le ^{18}F -FDG. 16 min d'exposition, 90 MBq et $10\ \mu\text{m}$ d'épaisseur.

Le Timepix, une version améliorée du capteur Medipix2, est un capteur CMOS analogique. Chaque pixel peut échantillonner la quantité de charge reçue. Grâce à un algorithme pour reconstruire la position initiale de l'impact de la particule bêta en se basant sur la trace déposée et l'énergie, le capteur atteint une résolution spatiale de $132,3 \pm 3,5\ \mu\text{m}$ avec le ^{18}F avec la même expérience pour le Medipix2 [Wang 15]. L'efficacité est de 35%.

1.4.8 Le capteur à micro-piste

Le capteur à micro-piste [Örbom 15] se base sur la création des électrons-trous avec une collection des charges vers les anodes dans une couche de silicium. Les particules bêta traversent la couche de silicium sensible de $300\ \mu\text{m}$ et génèrent les paires électrons-trous. Les anodes et les cathodes parallèles espacées de $50\ \mu\text{m}$ sont disposées en haut (position X) et en bas (position Y) de la couche sensible permettent de collecter les charges afin de localiser le lieu d'interaction, figure 1.30(a). La résolution spatiale est de $154 \pm 15\ \mu\text{m}$ avec ce système contre $344 \pm 14\ \mu\text{m}$ avec un détecteur phosphorescent en utilisant un fil radioactif ^{58}Co (14,9% d'émission de positon d'énergie la plus probable 201,1 keV) de $18\ \mu\text{m}$ de diamètre suivant la norme NEMA NU-2012, figure 1.30(b). L'efficacité est de $69,9 \pm 0,58\%$ avec ^{18}F . L'autoradiographie a été fait avec un tissu tumoral marqué au ^{131}I -T84.66 avec le capteur à micro-piste, figure 1.31.

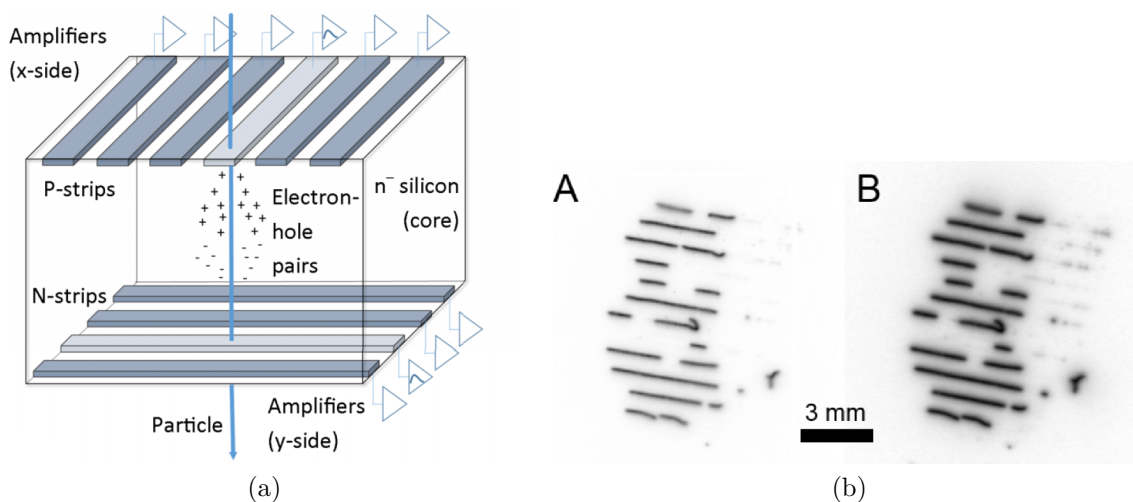


FIGURE 1.30 – (a) Schéma du détecteur à micro-piste. Lorsqu'une particule traverse la couche de silicium, elle génère des paires électrons-trous qui sont collectées par les anodes et les cathodes pour connaître la position de l'interaction. (b) Images autoradiographiques obtenues avec le capteur à micro-piste (A) et avec le capteur phosphorescent Cyclone Plus, Perkin Elmer, Wellesley, MA (B).

1.5 Conclusion et discussions

L'autoradiographie est une technique d'imagerie *ex-vivo* pour localiser un radiotracer dans une coupe biologique. Pour détecter les rayonnements issus de la coupe, de nombreuses techniques sont employées. Il y a d'abord des détecteurs à stockage d'énergie comme les films à émulsion et les détecteurs phosphorescents. Le film à émulsion présente la meilleure résolution spatiale intrinsèque grâce à la taille de ses cristaux. Mais l'exposition se fait à l'aveugle qui risque de donner une image sous-exposée ou saturée cause d'une plage dynamique restreinte. Le manque de linéarité hors de la plage dynamique a pour conséquence une difficulté à faire de la quantification dans l'image AR. Le manque de sensibi-

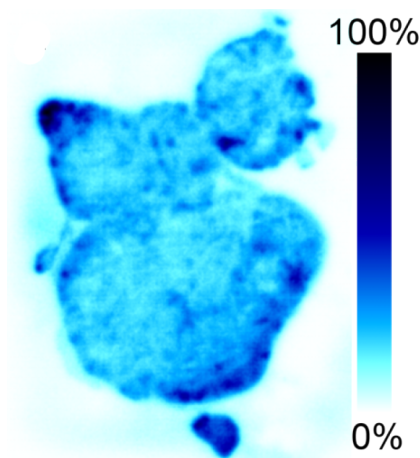


FIGURE 1.31 – Autoradiographie avec le capteur à micro-piste pour un tissu tumoral marqué au ^{131}I -T84.66.

lité oblige à faire des expositions longues, de durée 24h à des semaines. Le détecteur phosphorescent comble les inconvénients des films à émulsion. Mais en contrepartie, il perd en résolution spatiale. Les détecteurs à comptage forment une autre catégorie qui est composée des détecteurs gazeux, des détecteurs scintillants et des capteurs semi-conducteurs. Leur fonctionnement reste identique : interaction avec une particule, conversion de l'énergie en particules secondaires (paire électron-ion positif, photons lumineux, paire électron-trou) dans la zone sensible. Les charges sont collectées par les anodes dans le cas du détecteur gazeux, par un système optique ou par des jonctions PN pour les détecteurs semi-conducteurs. Ces détecteurs peuvent être analogiques où l'utilisateur possède l'information sur la quantité de charge collectée comme le β -Imageur, le μ -Imageur et le capteur Timepix ou peuvent être digitaux (1 ou 0) comme le Medipix2.

L'autoradiographie permet de visualiser la distribution avec une résolution spatiale de l'ordre d'une centaine de micromètre avec le ^{18}F . La résolution spatiale est influencée par la diffusion des particules dans la matière qui dépend étroitement avec l'énergie cinétique. Plus l'épaisseur de coupe est grande, plus l'épaisseur du détecteur est grande, plus l'énergie cinétique des particules est élevée, plus la résolution spatiale sera mauvaise.

Les épaisseurs des coupes sont entre 10 et 100 μm avec l'utilisation des cryostats, des microtomes et des vibratomes. Mais en contrepartie, plus l'épaisseur est faible, moins il y a d'activité dans la coupe. L'obtention et la manipulation de la coupe par l'utilisateur sont plus difficiles ainsi que la préservation durant l'acquisition sur le capteur. La réduction de l'épaisseur de détection permet d'améliorer la résolution au détriment de l'efficacité de détection. Des systèmes permettent d'amplifier le signal pour pallier ce manque comme des intensificateurs de photons chez le μ -Imageur.

En ce qui concerne la partie d'imagerie AR, la reconstruction de la position de l'interaction entre la particule et le capteur se résume à la reconstruction du centroïde pour les capteurs digitaux. Pour

les capteurs analogies comme le Timepix, β -Imageur et le μ -Imageur, la reconstruction de la position d'interaction se base sur l'énergie déposée. Le pixel ayant l'énergie la plus élevée est supposée être la position d'interaction de manière générale. [Wang 15] démontre par simulation que le pixel primaire n'a pas forcément l'énergie la plus élevée et il utilise un algorithme sur la reconnaissance des énergies déposées pour reconstruire la position.

Dans tous les cas, la restauration de l'image n'est pas abordée. Les utilisateurs s'arrêtent généralement après avoir obtenue une image AR. L'image finale est dégradée principalement par les effets de diffusion des particules et par le bruit. [Zhang 08] utilisa la déconvolution avec la méthode de Richardson-Lucy afin d'améliorer la visualisation des zones à fortes captations d'iode dans l'image autoradiographique. Pour l'autoradiographie, la restauration sera mise en œuvre dans cette thèse grâce à l'utilisation d'une matrice système et d'une méthode itérative MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization) que nous verrons au chapitre 4.

Dans le tableau 1.2, nous résumons les caractéristiques générales des détecteurs en mentionnant la résolution spatiale, l'efficacité et le bruit et les temps d'exposition en fonction de l'activité injectée. Malheureusement, ce tableau n'est qu'à titre information. Il est difficile de comparer les caractéristiques entre les détecteurs car les auteurs utilisent des techniques de caractérisation différentes. Pour certains auteurs, ils mentionnent seulement la résolution intrinsèque. D'autres utilisent des capillaires ou des pastilles contenant la solution radioactive pour déterminer la largeur à mi-hauteur afin de quantifier la résolution spatiale. Enfin certains utilisent la méthode *absorption edge* pour déterminer la résolution d'un système. De plus, l'isotope utilisé pour mesurer la résolution spatiale est différent de celui utilisé pour faire l'autoradiographie dans certain cas.

Quant à l'efficacité de détection, les méthodes de détermination sont aussi différentes. Il y a l'utilisation de la goutte déposée sur le capteur, d'un fantôme plan contenant l'isotope avec une épaisseur et des sources calibrées sur un papier. Les différentes géométries des sources influencent la façon des particules à traverser le milieu et à arriver sur le détecteur. L'efficacité est alors influencée par ce facteur. Enfin, la détermination de l'activité de la source est faite par un compteur qui mesure de manière isotrope l'activité. Alors que le détecteur dédié à l'autoradiographie ne voit qu'une activité surfacique. L'efficacité varie selon la forme de la source. [Noguchi 01] démontra cette perte d'efficacité en augmentant l'épaisseur de la source.

Dans le chapitre suivant, nous allons présenter le capteur Mimosa-28 et les méthodes afin de le caractériser pour l'autoradiographie. Cette partie a pour but de donner une base, un standard pour caractériser le détecteur pour l'autoradiographie. Afin de mieux se comparer aux capteurs semi-conducteurs comme le Timepix ou le Medipix2, nous allons suivre les méthodes proposées mais en ajoutant d'autres mesures.

Type de détection	Résolution spatiale	Surface sensible	Épaisseur sensible	Efficacité	Activité par temps d'acquisition	Inconvénients
Film à émulsion [Yamada 90]	0,1 à 3 μm	variable	10 à 30 μm	2400 grains/Bq	47 MBq/h	Exposition aveugle
Plaque phosphorescence [Noguchi 01]	330 \pm 24 μm	variable	133 μm	-	-	Exposition aveugle
Ultrafin phosphore [Chen 08]	69 μm	variable	3 μm	0,005 coups/dpm/mm ²	40 MBq/h	-
β -Imageur [Barthe 12]	150 μm	10 x 25cm ²	-	100%	500 plus rapide que le film	Maintenance du gaz
μ -Imageur [Maskali 05]	20 μm	24 x 32mm ²	3 μm	-	-	-
Scintillateur ORBIT [Pratx 13]	86 μm	10 x 10mm ²	500 μm	-	132 MBq/h	-
Ballon scintillateur [Zaman 15]	1,2 μm	16 x 14mm ²	100 μm	-	50MBq pour 10s	-
CCD [Ott 00]	35 μm	17,3 x 25,9mm ²	20 μm	0,084 cps/Bq avec ¹⁴ C	-	-
CMOS Medipix2 [Russo 08]	230 \pm 6 μm	14 x 14mm ²	300 μm	0,38 cps/Bq	338 MBq/h	-
CMOS TimePix [Wang 15]	132,3 \pm 3,5 μm	14 x 14mm ²	300 μm	0,35 cps/Bq	-	-
Micro-piste [Örbom 15]	154 \pm 15 μm	32 x 64mm ²	300 μm	69,9 \pm 0,5%	-	-

TABLE 1.2 – Tableau résumant les techniques autoradiographiques avec leurs caractéristiques.

Chapitre 2

Le capteur Mimosa-28 et sa caractérisation

Sommaire

2.1 Interaction interactions rayonnement-matière	42
2.1.1 Interaction des photons	42
2.1.2 Interaction des électrons	45
2.1.3 Interaction des positons	47
2.2 Les détecteurs semi-conducteurs	48
2.2.1 Physique des semi-conducteurs	48
2.2.2 Jonction PN	49
2.2.3 Transistor MOS	50
2.2.4 Fonctionnement d'un transistor	50
2.3 Capteur CMOS-APS Mimosa-28	51
2.3.1 Présentation générale	51
2.3.2 Principe de fonctionnement	51
2.3.3 Électronique de lecture	53
2.3.4 Recherche des centroïdes d'amas	53
2.4 Caractérisation du capteur	55
2.4.1 Bruit	55
2.4.2 Mesure de la température de fonctionnement	57
2.4.3 Linéarité et efficacité	58
2.4.4 Résolution spatiale	67
2.5 Conclusion	73

2.1 Interaction interactions rayonnement-matière

Pour mieux comprendre le fonctionnement d'un capteur à semi-conducteur, dans cette partie, nous allons expliquer comment interagissent les particules avec la matière avant la détection. Il y a deux grandes catégories : les rayonnements non ionisants et les rayonnements ionisants. Les rayonnements non ionisants ne provoquent pas une ionisation lors de leur passage à travers la matière car leur énergie est inférieure à 10 eV. Ces rayonnements sont par exemple les champs électromagnétiques à basse fréquence (0 Hz à 100 kHz), l'ultraviolet, la lumière visible, l'infrarouge. Pour nos travaux et le capteur Mimosas-28, seuls les rayonnements ionisants sont intéressants. Ces rayonnements sont les particules alpha et bêta, les gamma, les rayons X et les neutrons.

2.1.1 Interaction des photons

Les photons se distinguent en deux catégories, les gamma et X. Les photons γ proviennent notamment de la dissipation de l'énergie au sein d'un noyau. Dans un cas particulier, l'annihilation émet deux photons γ lorsqu'un positon s'annihile avec un électron du milieu. Le photon γ est mono-énergétique et unique pour un noyau donné. La spectroscopie repose sur ce principe pour analyser les éléments. Les rayons X proviennent des réarrangements des électrons dans le nuage électronique après une éjection d'un électron. Ces rayons X trouvent leur application dans la fluorescence et dans les tubes à rayons X.

Atténuation des photons

Le flux de photons mono-énergétiques d'intensité I_o qui traverse un matériau d'épaisseur x va subir une atténuation de manière exponentielle selon la loi de Beer-Lambert [Knoll 10], chapitre 2. Le flux à la sortie du matériau est donné par l'équation suivante :

$$(2.1) \quad I(x) = I_o e^{-\mu_l x} \quad \text{Où } \mu_l (cm^{-1}) \text{ représente le coefficient atténuation linéique.}$$

Plus souvent, l'atténuation massique $\mu_m (cm^2/g)$ est utilisée ou encore la section efficace $\sigma_{tot} (cm^2)$ pour décrire le phénomène d'atténuation.

$$\mu_l = \frac{\mu_m}{\rho} = \sigma_{tot} N = (\sigma_{photoel} + \sigma_{Compton} + \sigma_{paire}) \frac{\rho N_A}{M} \quad (2.2)$$

L'atténuation est gouvernée par la somme des trois interactions qu'un photon peut subir au sein du milieu : l'effet photoélectrique, l'effet Compton et la création de paires. La probabilité qu'un photon interagisse selon un de ces 3 modes est donnée par la figure 2.1.

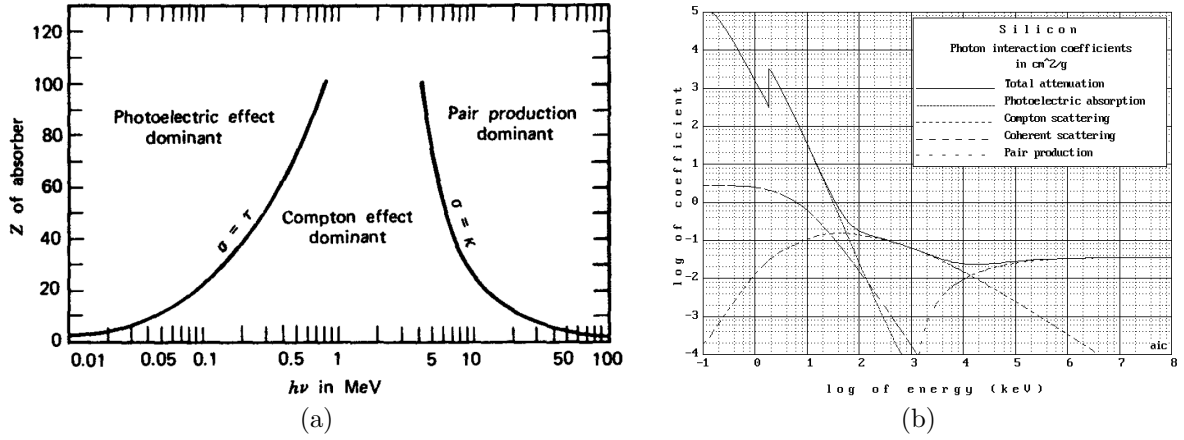


FIGURE 2.1 – (a) La prédominance des interactions selon l'énergie du photon et le numéro atomique Z du matériau traversé [Knoll 10]. Avec τ , σ et K sont respectivement les sections efficaces des interactions photoélectriques, effet Compton et la création de paires. (b) Le coefficient d'atténuation selon le type d'interaction en fonction de l'énergie du photon dans le silicium, source : *aries.ucsd.edu*.

La probabilité d'interaction avec le milieu traversé est donnée par cette équation (2.3) issue de la loi de Beer-Lambert. Cette probabilité est aussi appelée efficacité intrinsèque.

$$P = 1 - e^{-\mu x} \quad (2.3)$$

Dans le cas de la traversée du photon à travers plusieurs types de matériaux. Le coefficient d'atténuation d'effectif est la somme des coefficients d'atténuation avec leur poids d'importance :

$$(2.3) \quad \mu_{eff} = \sum_i w_i \mu_i \quad \text{Où} \quad \begin{array}{l} w_i, \text{ la fraction de l'épaisseur du matériau} \\ \mu_i, \text{ le coefficient d'atténuation de ce matériau} \end{array}$$

La section efficace d'un effet est généralement exprimée en cm^2 ou en $barn = 1.10^{-24}cm^2$. De manière plus explicite, la probabilité d'interaction avec le milieu peut être aussi calculée à partir de la section efficace :

$$(2.4) \quad P = \frac{\sigma \mathcal{N}_A \rho d}{A} \quad \text{Où} \quad \begin{array}{l} \sigma, \text{ la section efficace en barn/atome} \\ \rho, \text{ la densité en g/cm}^3 \\ d, \text{ l'épaisseur du milieu en cm} \\ A, \text{ la masse atomique} \\ \mathcal{N}_A, \text{ le nombre d'Avogadro} \end{array}$$

Effet photoélectrique

L'effet photoélectrique est majoritaire pour des photons d'énergie inférieure à 300 keV pour des matériaux ayant un numéro atomique $Z > 60$. En dessous, le phénomène touche particulièrement les photons d'énergie inférieure à 100 keV, figure 2.1(a). Ce phénomène apparait lorsqu'un photon donne entièrement son énergie cinétique à un électron lié à un noyau et l'éjecte de sa couche électronique. L'énergie cinétique de l'électron éjecté est définie par :

$$(2.4) \quad E_e = h\nu - E_b \quad \text{Où} \quad \begin{array}{l} h, \text{ la constante de Plank} \\ \nu, \text{ la fréquence du photon} \\ E_b, \text{ l'énergie de liaison de l'électron dans l'atome} \end{array}$$

La section efficace est donnée par :

$$\sigma_{photoel} \simeq 3.10^{12} \frac{Z^4}{E_\gamma^{3,5}} \quad (2.5)$$

La dépendance de la section efficace $\sigma_{photoel}$ en Z^4 et en $E_\gamma^{3,5}$ augmente cet effet pour des énergies basses et dans les matériaux denses. Lorsque le photon fait un effet photoélectrique avec un électron se trouvant dans une couche profonde, à proximité du noyau. Cet électron est éjecté et se nomme électron Auger. A la suite, il manque un électron à cette couche. Un électron de la couche supérieure vient combler ce manque. Il y a une émission d'un photon X avec une énergie qui représente la différence de potentiel entre les deux couches.

Effet Compton

Pour des photons ayant une énergie comprise entre 100 keV et 5 MeV, l'effet Compton est prédominant. Le photon incident cède partiellement son énergie à un électron et change de direction avec un angle θ par rapport à la direction initiale, figure 2.2. Par le principe de conservation de l'énergie et de la quantité du mouvement, l'énergie du photon ($h\nu'$) diffusée est :

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \frac{h\nu}{m_0c^2}(1 - \cos(\theta))} \quad (2.6)$$

La section efficace différentielle par unité d'angle solide est donnée par la formule de Klein-Nishida :

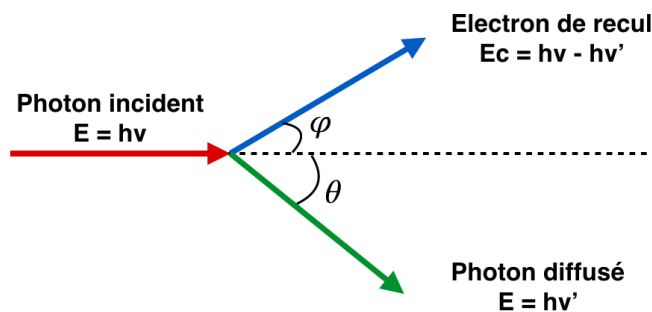


FIGURE 2.2 – Schéma illustrant l'effet Compton.

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

(2.6) Z , le numéro atomique du matériau

Où r_0 , le rayon d'un électron

$$\alpha = h\nu/m_0c^2$$

Le photon diffusé peut ensuite faire une autre diffusion Compton si son énergie le permet ou de faire un effet photoélectrique dans le milieu pour disparaître.

Création de paires

Pour des photons ayant une énergie supérieure à 1,022 MeV soit deux fois la masse de l'électron, le photon peut créer une paire électron-positon. La différence entre l'énergie initiale et l'énergie de 1,022 MeV est transférée en énergie cinétique pour le positon et l'électron. La création se produit au niveau du champ électrique du noyau ou d'un électron de l'atome selon l'énergie du photon.

— $h\nu > 1,022\text{MeV}$: interaction électronique.

— $h\nu > 2,044\text{MeV}$: interaction nucléaire.

La section efficace varie selon l'énergie du photon :

$$(2.6) \quad \begin{aligned} \sigma_{pair} &= 4r_0^2\alpha Z \left(\frac{7}{9}\ln(2\epsilon) - \frac{109}{54} \right) \text{ pour } 1 < \epsilon < \frac{1}{\alpha Z^{1/3}} \\ \sigma_{pair} &= 4r_0^2\alpha Z \left(\frac{7}{9}\ln \frac{183}{Z^{1/3}} - \frac{1}{54} \right) \text{ pour } \epsilon > \frac{1}{\alpha Z^{1/3}} \end{aligned}$$

Avec $\epsilon = E/mc^2$, $\alpha = e^2/\hbar c$ et Z le numéro atomique du noyau.

2.1.2 Interaction des électrons

Les électrons sont des particules plus légères que les particules alpha. Leur faible masse confère aux électrons une perte en énergie beaucoup plus faible que celle des particules alpha. La perte en énergie est causée notamment par des collisions et des ionisations suivantes la formule de Bethe :

$$-\left(\frac{dE}{dx}\right)_{collision} = \frac{2\pi e^4 N Z}{m_0 v^2} \left(\ln \frac{m_0 v^2 E}{2I^2(1-\beta^2)} - \ln 2(2\sqrt{1-\beta^2} - 1 + \beta^2) + (1-\beta^2) + \frac{1}{8}(1-\sqrt{1-\beta^2})^2 \right)$$

- (2.7) e , la charge élémentaire
 N , la densité numérique
Où Z , le numéro atomique
 v , la vitesse
 I , l'énergie moyenne d'ionisation
 $\beta = v/c$

Les électrons perdent aussi leur énergie à cause des interactions coulombiennes proche du noyau. La radiation émise par les électrons, sous le nom de *bremssstrahlung*, fait perdre de l'énergie à l'électron sous forme de rayonnement. L'électron est dévié par le champ électrique du noyau, change de direction et ralentit. Cette perte est définie suivant cette équation :

$$-\left(\frac{dE}{dx}\right)_{radiation} = \frac{NEZ(Z+1)e^4}{137m_0^2c^4} \left(4\ln \frac{2E}{m_0c^2} - \frac{4}{3} \right) \quad (2.8)$$

La perte en énergie totale est la somme des équations (2.7) et (2.8). La valeur de la perte est donnée dans ICRU Report 37 (International commission on radiation units and measurements) selon la charge de la particule bêta, l'énergie initiale et le matériau traversé.

Parcours des électrons

Contrairement aux particules lourdes comme les alpha, la trajectoire des électrons est plus tortueuse dans le matériau. Il existe une formule empirique pour estimer le parcours moyen donné par [Katz 52].

$$(2.8) \quad \begin{aligned} R &= 0,412E^{1,265-0,0954\ln(E)} \quad \text{pour } 10keV < E < 2,5MeV \\ R &= 0,530E - 0,106 \quad \text{pour } 2,5MeV < E < 20MeV \end{aligned}$$

Une expérience simple, figure 2.3, peut estimer le parcours des électrons. Le but est d'utiliser une source émettant des électrons mono-énergétiques qui vont traverser une certaine épaisseur du matériau et vont être détectés. La connaissance de l'intensité initiale, sans présence du matériau, et de l'intensité après avoir traversé le milieu absorbant permet d'avoir le graphique ci-dessous. Le parcours est R_e qui est le parcours extrapolé. Lorsque I/I_0 est nulle, la valeur de l'épaisseur correspondante représente l'épaisseur minimum nécessaire pour arrêter tous les électrons.

Pour des sources radioactives β^- , le spectre énergétique des électrons est continu. Les électrons de faibles énergies vont être arrêtés plus rapidement. La courbe I/I_0 en fonction de l'épaisseur ressemble

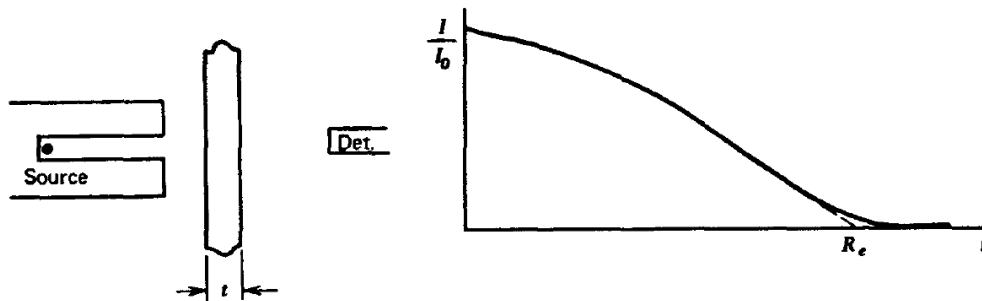


FIGURE 2.3 – Schéma illustrant l’expérience pour estimer le parcours de l’électron. Source : [Knoll 10]

en première approximation à une exponentielle décroissance avec une équation [Baltakments 70] :

$$\frac{I}{I_0} = e^{-nt} \quad \text{avec } n = 8Z^{0,28} E_m^{-1,4} \quad (2.9)$$

Où $n(\text{cm}^{-1})$ est le coefficient d’absorption, $t(\text{cm})$ l’épaisseur du matériau, Z le numéro atomique et $E_m(\text{MeV})$ l’énergie maximale du bêta.

Une autre approximation pour estimer le parcours est la CSDA (Continuous-Slowing-Down Approximation). Dans cette méthode, la perte en énergie de l’électron est considérée comme continue le long de sa trajectoire. Les valeurs du CSDA sont disponibles dans ICRU report 37 en fonction de l’énergie initiale et du milieu.

2.1.3 Interaction des positons

Le positon est l’antiparticule de l’électron, découvert par Deutsch en 1951 [Berko 80]. Il possède la même masse que l’électron mais la charge est positive. Les interactions du positon avec la matière sont équivalentes à celles des électrons malgré la charge opposée. Les positons se distinguent par rapport aux électrons par l’existence d’une interaction avec la matière : l’annihilation. En fin de parcours dans la matière, l’énergie cinétique du positon est proche de 0. Le positon se combine avec un électron du milieu dans un processus d’annihilation. L’annihilation donne naissance à deux photons de 511 keV de même direction avec un écart de $0,5^\circ$ près et de sens opposé. Ce processus peut être instantané ou peut se trouver dans un état intermédiaire où le positon et l’électron forment un positonium. La durée de vie de cet état est de l’ordre de la nanoseconde avant de donner deux photons de 511 keV.

La tomographie par émission de positons (TEP) repose sur la détection ces deux photons de 511 keV en coïncidence pour localiser le lieu d’annihilation du positon et donc de se rapprocher du lieu où se trouve le radio-isotope émettant ce positon. Nous donnerons plus de détails au chapitre 3.

2.2 Les détecteurs semi-conducteurs

Les détecteurs semi-conducteurs à base de silicium notamment sont présents dans notre quotidien (webcam, smartphone, caméra de surveillance etc...) ou dans la physique des hautes énergies comme au LHC (Large Hadron Collider). Les capteurs sont utilisés au sein du CMS (Compact Muon Solenoid) en tant que trajectographe. Lorsqu'une particule traverse plusieurs capteurs alignés le long d'un axe, elle laisse un point d'impact avec les coordonnées x et y dans chaque capteur. Avec les coordonnées des différents capteurs, la trajectoire de la particule est reconstruite afin d'étudier la caractéristique de la particule.

2.2.1 Physique des semi-conducteurs

Un matériau est dit semi-conducteur s'il possède une conductivité intermédiaire par rapport à un métal ou un isolant. La conductivité du semi-conducteur dépend des paramètres extérieurs comme la température ou des impuretés au sein du matériau. Dans le diagramme d'énergie, un semi-conducteur possède des niveaux d'énergie que l'on représente dans un diagramme de bandes d'énergie.

Il y a la bande de valence qui définit le spectre en énergie disponible pour les électrons liés au noyau, ces électrons forment le nuage électronique. Ensuite il y a la bande de conduction qui définit le spectre en énergie que les électrons doivent avoir pour contribuer à la conduction du courant. Entre ces deux bandes, il y a la bande interdite ou le gap, sa largeur équivaut à l'énergie E_{gap} . L'énergie du gap est de l'ordre de 1,12 eV pour le silicium à $T = 300$ K. C'est la différence énergétique entre le niveau le plus énergétique de la bande de valence et le niveau énergétique minimale de la bande de conduction. Selon le type de matériau, le gap peut être très large pour les matériaux isolants et inexistant pour les métaux. Pour diminuer ce gap au sein d'un semi-conducteur, le dopage permet de créer des états accessibles dans la bande interdite en introduisant des impuretés. La diminution du gap diminue l'énergie minimale à fournir pour faire passer un électron de la bande de valence vers la bande de conduction.

Le silicium est un élément du groupe IV dans le tableau périodique. Il a 4 électrons sur la dernière couche du nuage électronique sachant que cette dernière possède 8 états possibles pour placer les électrons. Pour être stable, l'atome du silicium va former des liaisons covalentes avec les autres atomes de silicium, le semi-conducteur est dit alors intrinsèque. Comme le silicium possède 4 électrons sur la dernière couche électronique, il tente de s'associer à d'autres atomes de silicium du milieu pour remplir la dernière couche en faisant un échange. Cet échange ne donne pas un excès de charge, il y a un nombre égal de trous et d'électrons.

Le dopage consiste à ajouter dans le matériau des atomes du groupe III (dopage du type P) ou du

groupe VI (dopage du type N). Le dopage N a pour but d'ajouter un excès d'électrons. En effet, les éléments du groupe VI, comme le phosphore P ou l'arsenic As, possèdent 5 électrons de valence sur leur couche externe. Les 4 électrons vont être liés avec le silicium, le dernier électron est alors libre, il est faiblement lié à son noyau, il peut être aisément excité vers la bande de conduction. Vu l'excès d'électrons, il y a création des états donneurs sous la bande de conduction.

Le dopage P, quant à lui, a pour but de créer un excès de trous. Les éléments du groupe III, comme le bore B, possèdent 3 électrons sur leur dernière couche. Par conséquent, au sein du matériau, il manque un électron pour former une des quatre liaisons covalentes, un trou se forme naturellement. Ce trou peut migrer librement dans la bande de valence, car chaque atome de silicium veut un électron, des sauts de trous peuvent apparaître dans le cristal. Il y a création des états accepteurs au-dessus de la bande de valence, voir figure 2.4.

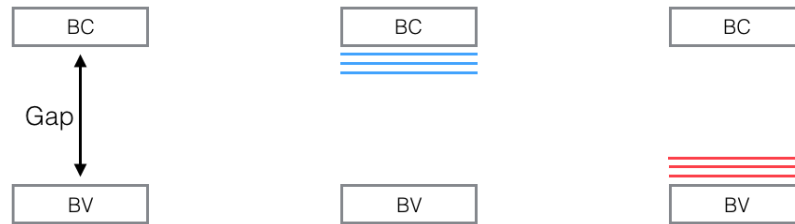


FIGURE 2.4 – Schéma des bandes dans un semi-conducteur, à gauche sans dopage, au milieu le dopage N, à droite le dopage P, les états donneurs sont en bleu, les états accepteurs sont en rouge.

2.2.2 Jonction PN

On appelle jonction P-N lorsqu'un semi-conducteur dopé N et un semi-conducteur dopé P sont juxtaposés. Les électrons en excès, dans le milieu dopé N, tendent à se diffuser vers le milieu dopé P. Les trous en excès dans le milieu P vont migrer vers le milieu dopé N, figure 2.5(a).

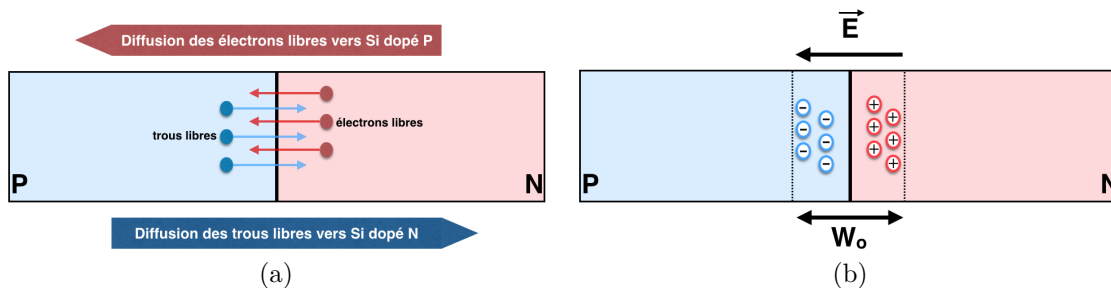


FIGURE 2.5 – Schéma d'une jonction P-N, (a) durant la mise en contact et (b) après la stabilisation des charges.

Au niveau de la zone de contact aussi appelée zone de charge d'espace, il y a l'apparition locale d'un champ électrique, figure 2.5(b). Autour de cette zone nommée zone de désertion, il y a un dépeuplement des électrons et des trous. À cause de ce manque de charges, il y a un champ électrique

local. Une différence de potentiel entre la région P et la région N est créée. Cette épaisseur W_o est quantifiable grâce à cette équation (2.10).

$$(2.10) \quad W_o = \sqrt{\frac{2\epsilon V_D}{e} \left(\frac{N_A + N_D}{N_A N_D} \right)}$$

Où

N_A , la concentration de dopants accepteurs

N_D , la concentration de dopants donneurs

V_D , la différence de potentiel initiale

e , la charge élémentaire d'un électron

ϵ , la valeur de la permittivité du semi-conducteur.

2.2.3 Transistor MOS

Les jonctions PN trouvent leur application dans les transistors de type MOS (Metal Oxyde Semi-Conductor). Le nom provient de l'empilement des couches de matériaux qui composent le transistor. Il existe deux types de transistors : les transistors de type P et de type N. Il y a un courant de trous ou d'électrons pour les transistors de type P et de type N respectivement. Les transistors de type N sont plus utilisés car l'agitation thermique et la mobilité des électrons sont plus grandes par rapport aux trous, $1350 \text{ cm}^2/Vs$ contre $480 \text{ cm}^2/Vs$. Un transistor est composé de 4 éléments. Il y a la source S, émettrice de charge, le drain D, collecteur de charge, la grille G qui impose une tension, entrée du signal et le substrat permettant de créer les zones de déplétion et de maintenir l'ensemble du transistor.

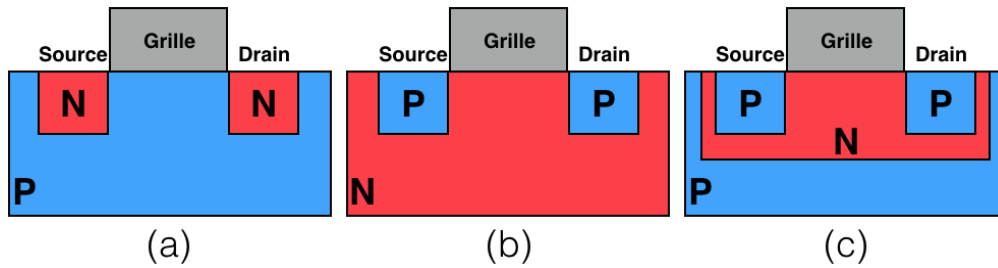


FIGURE 2.6 – Schéma d'une vue de profil d'un transistor de type N (a), de type P (b) et de type P avec l'utilisation d'un caisson dopé N (c).

2.2.4 Fonctionnement d'un transistor

Dans le cas d'un transistor de type N, lorsque la tension appliquée au niveau de la grille est nulle. Le transistor se comporte comme un circuit ouvert entre la jonction NP et la jonction PN. En appliquant une tension sur la grille, les électrons vont s'accumuler sous la grille et forment un canal qui devient un semi-conducteur dopé N. Le courant électronique peut alors passer de la source vers le drain.

Selon la tension appliquée à la grille. Le transistor de type N possède 3 modes de fonctionnement :

- Quand $V_{grille} < V_{seuil}$, il n'y a pas de courant entre la source et le drain. Le fonctionnement est en mode bloqué.
- Quand $V_{grille} > V_{seuil}$ et $0 < V_{drain/source} < V_{drain\ saturé} = V_{grille/source} - V_{seuil}$, le courant passe à travers le canal créé entre la source et le drain. Le fonctionnement est en mode linéaire.
- Quand $V_{grille} > V_{seuil}$ et $V_{drain/source} > V_{drain\ saturé} = V_{grille/source} - V_{seuil}$, le courant passe à travers le canal qui est pincé au niveau du drain car la tension appliquée est trop élevée. Le fonctionnement est en mode saturé.

2.3 Capteur CMOS-APS Mimoso-28

2.3.1 Présentation générale

Le capteur Mimoso-28 (Minimum Ionizing particle MOS Active pixel sensor) est conçu par l'équipe PICSEL de IPHC. Le capteur utilise une technique CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor). Cette technique intègre les deux types de transistors (N et P) au sein du même pixel. Ce capteur a été utilisé pour la physique des hautes énergies pour le détecteur STAR HFT [Valin 12]. Des caractérisations ont été fait avec des pions π^- de 120 GeV. La résolution spatiale était de $4\ \mu m$, avec ce type de particule, avec une efficacité proche de 100%.

Il est composé de 928 x 960 pixels avec une taille des pixels de $20,7\ \mu m$. La taille de la surface de détection est d'environ $4\ cm^2$ avec un temps d'intégration de $185,6\ \mu s$. Dans notre travail, nous définissons un événement comme une acquisition de $185,6\ \mu s$. 1 million d'évènements représentent alors une acquisition de 185,6 s soit environ 3 min. L'épaisseur totale du capteur est de $50\ \mu m$ qui contient une couche de métal de $6,4\ \mu m$ contenant la partie électronique. La couche sensible fait $14\ \mu m$ d'épaisseur qui est posée sur un substrat $30\ \mu m$. Cette couche n'est pas utile pour la détection. En ce qui concerne la couche sensible, nous disposons des capteurs Mimoso-28, figure 2.7, ayant deux types de résistivité au sein de la couche sensible : $400\ \Omega.cm$ et $10\ \Omega.cm$. Les caractéristiques du Mimoso-28 sont résumées dans ce tableau 2.1.

Surface de détection	Nombre de pixels	Taille du pixel	Épaisseur épitaxie	Temps d'intégration	$\gamma\ 511\ keV$ interaction
$\simeq 4\ cm^2$	928 x 960	$20.7\ \mu m$	$15\ \mu m$	$185.6\ \mu s$	0.0283%

TABLE 2.1 – Caractéristiques du capteur Mimoso-28.

2.3.2 Principe de fonctionnement

Dans un pixel, un caisson N se situe au centre du pixel au-dessus de la couche épitaxie dopée P légèrement, figure 2.8. L'interface entre le caisson N et la couche épitaxie forme une jonction PN.

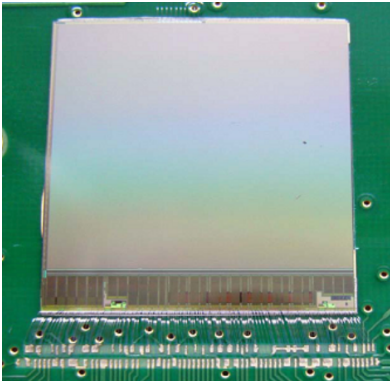


FIGURE 2.7 – Photo de la surface de détection du capteur Mimosa-28 [Valin 12].

Cette jonction permet de collecter tous les électrons créés par l'interaction avec une particule ionisante grâce à son champ électrique local. Le tout est posé sur un substrat dopé P fortement qui assure le rôle de barrière pour les électrons et de support physique pour l'ensemble du capteur. Les caissons P contiennent le transistor N-MOS pour la lecture du signal et ils se trouvent autour du caisson N. Le rôle de ce caisson P permet aussi de piéger les charges électroniques dans la couche épitaxie en complément avec le substrat dopé P. La seule sortie pour les électrons est la jonction PN.

Lorsqu'une particule chargée traverse le capteur, cette dernière ionise la couche épitaxie en déposant une partie de son énergie le long de sa trajectoire. Ce dépôt permet la création des paires électron-trou. L'énergie d'ionisation du silicium est de 3,6 eV pour créer une paire électron-trou. En remarque, l'énergie d'ionisation est supérieure à l'énergie du gap qui est de 1,12 eV. Cette énergie est la plus faible par rapport aux autres détecteurs mentionnés dans le chapitre 1 et donne un avantage au détecteur silicium pour avoir une bonne sensibilité aux particules qui déposent faiblement leur énergie. De même, la résolution en énergie est meilleure car le nombre de charges créé N_0 est supérieur à celui d'un détecteur à gaz ou d'un scintillateur. Les fluctuations statistiques sur le nombre de charge sont égales à \sqrt{N} . La limitation de la résolution en énergie est alors imposée par la statistique $\frac{1}{\sqrt{N}}$.

Les électrons vont ensuite diffuser à travers le milieu de manière thermique du fait que le champ électrique au sein de la couche sensible soit nul. Lorsqu'un électron passe à proximité de la jonction PN, il est attiré par le champ électrique local créé par la jonction PN. La collection a une efficacité entre 30 à 70 % avec l'utilisation des rayons X de 5,89 keV et de 6,49 keV du ^{55}Fe par exemple [Deptuch 05]. Le reste des charges non collectées est causé par la recombinaison d'un électron avec un trou du milieu ou par la capture dans un état piègeur. La taille d'un pixel est la distance entre deux caissons N.

Le capteur fonctionne en mode binaire, le pixel donne un signal si et seulement si les charges collectées atteignent un certain seuil fixé par l'utilisateur. À la température de 20°C, la valeur du bruit est inférieure à 15 électrons (1σ). Le seuil de déclenchement du pixel peut ainsi être N fois σ afin de diminuer le bruit. Pour un seuil fixé à 8σ , le pixel doit collecter au moins 120 électrons pour activer le

pixel par exemple.

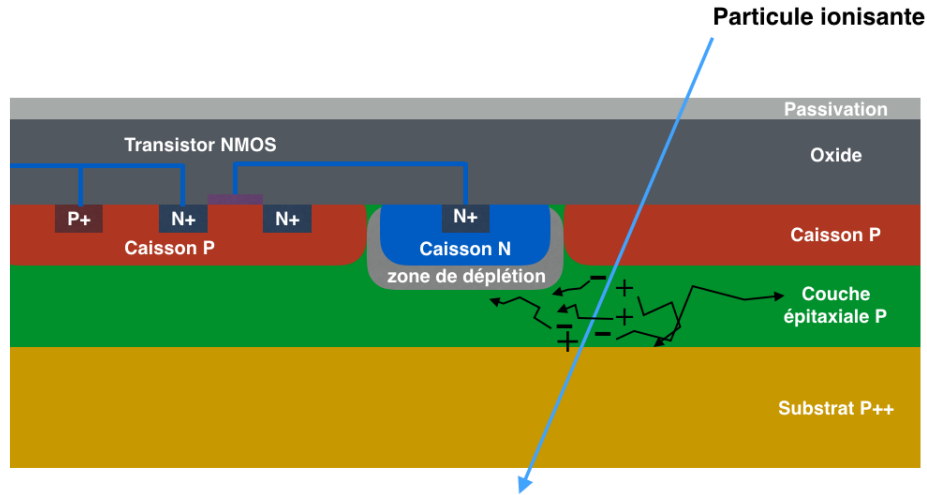


FIGURE 2.8 – Schéma d'une vue de profil d'un pixel avec ses différentes composantes. Les dimensions ne sont pas à l'échelle.

2.3.3 Électronique de lecture

La partie électronique de lecture se fait directement au niveau du pixel. Dans la figure 2.9, la diode D1 collecte des charges électroniques. Le signal est ensuite amplifié par les transistors M2 et M3 pour multiplier le signal par 2 en améliorant le ratio signal sur bruit. Le signal est ensuite décalé en tension et chargé dans la capacité M5 dans la partie CDS (correlated double sampling). Cette partie permet d'obtenir un signal vrai en faisant la soustraction entre le signal lorsqu'il y a une particule et le signal sans présence de la particule. Il y a ensuite la lecture de la valeur stockée dans M5 pour amener le signal vers le discriminateur, figure 2.10. Ce discriminateur envoie en sortie le signal binaire (1 ou 0) si le signal en entrée M5 dépasse le seuil σ que l'utilisateur impose. Pour des raisons de taille, le discriminateur se trouve en dehors de la zone de détection et la lecture se fait le long d'une ligne de pixel : la lecture en volet. La présence de deux mémoires permet le stockage du signal d'une ligne de pixel et la lecture du signal en même temps, figure 2.11.

2.3.4 Recherche des centroïdes d'amas

Au sein de la couche sensible, les charges sont créées le long de la trajectoire de la particule. Il est possible que pour une même particule, les charges puissent activer plusieurs pixels adjacents ce qui forme un amas, figure 2.12. Pour rappel, un détecteur dédié à l'autoradiographie a pour but de donner la position de l'interaction entre la particule et le détecteur. Dans notre cas, la position de l'interaction est représentée comme étant le centroïde de l'amas.

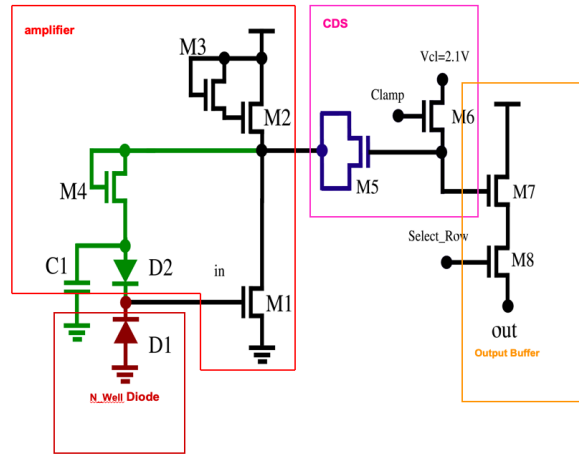


FIGURE 2.9 – Schéma du circuit électronique de lecture d'un pixel [Valin 12].

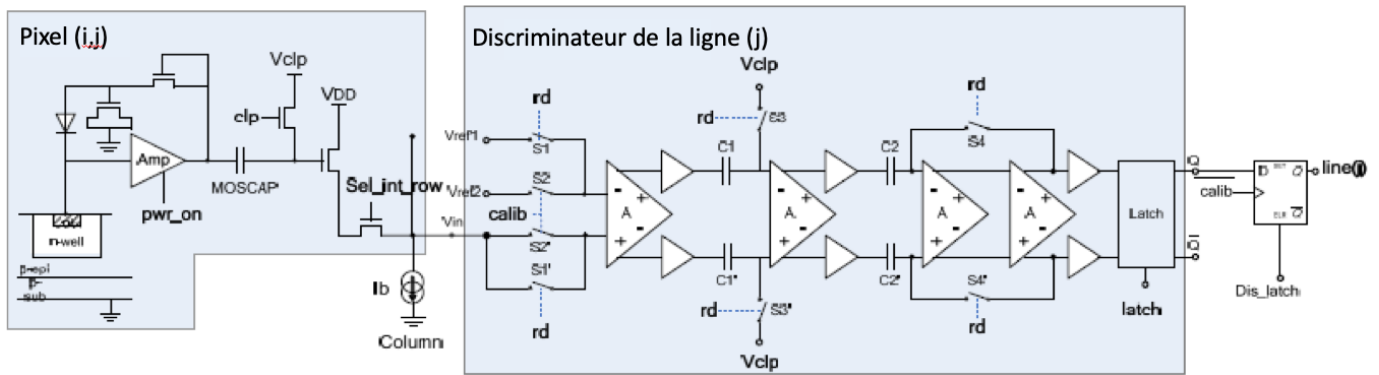


FIGURE 2.10 – Schéma du circuit électronique de lecture d'un pixel, figure 2.9, avec la présence d'un circuit de discrimination. Source : *groupe PICSEL*

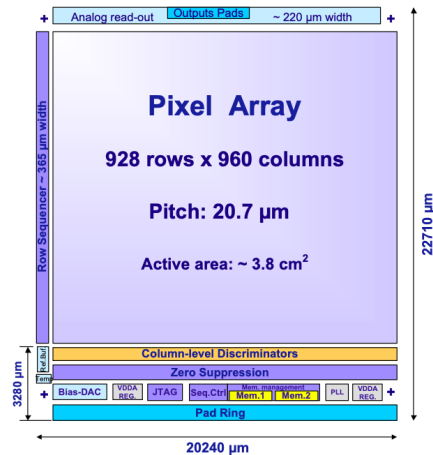


FIGURE 2.11 – Schéma du circuit vue dans son ensemble avec les différentes parties externes de la surface de détection. Source : *groupe PICSEL*

Pour la recherche des centroïdes d'amas, le programme est codé en langage C++ avec l'utilisation de ROOT [Rescigno 14]. Dans le programme de reconstruction, pour chaque évènement ou chaque

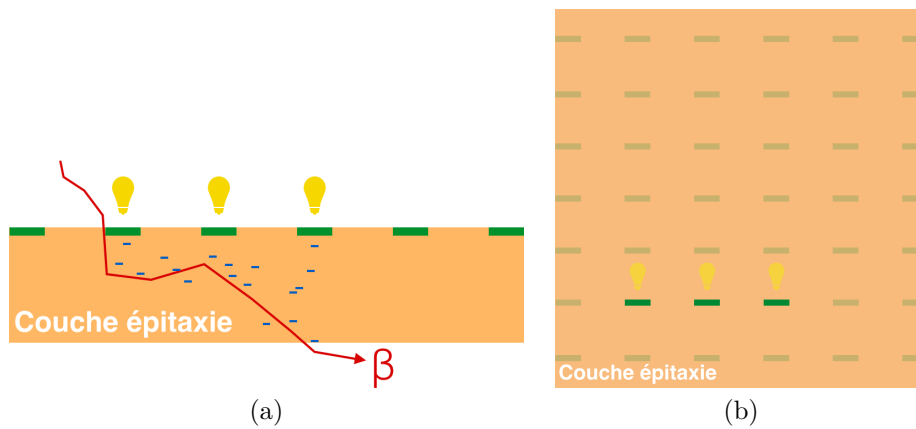


FIGURE 2.12 – (a) Schéma d’une vue de profil lors d’une interaction entre le capteur et la particule. Le long de la trajectoire, les charges sont créées et sont collectées par les pixels qui peuvent s’activer pour former un amas. (b) Schéma du capteur vu de haut avec les 3 pixels allumés.

histogramme 2D contenant tous les pixels activés durant le temps d’intégration, le programme va rechercher un pixel activé. À partir de ce pixel, il va rechercher autour de ce pixel si les 9 autres pixels sont activés. Si les pixels secondaires sont activés, le programme recherche si les pixels tertiaires sont activés et ainsi de suite. Le programme enregistre la forme finale de l’amas. Ensuite, le programme calcule le centroïde de l’amas et sauvegarde la position du centroïde dans un histogramme en 2D.

2.4 Caractérisation du capteur

2.4.1 Bruit

Source du bruit

Avant la caractérisation de la linéarité, l’efficacité ainsi que la résolution spatiale, nous allons mesurer le bruit lié à différents facteurs. Nous pouvons d’abord citer le bruit thermique qui est lié à la température. Le capteur fonctionne à la température ambiante qui peut fournir de l’énergie nécessaire pour ioniser les charges dans la couche sensible. Ces charges peuvent ensuite activer un pixel durant l’acquisition. Il y a ensuite le *dark current*. Ce mot est à l’origine du fait que le capteur donne un signal sans présence de source extérieure.

L’intégration des charges et le *reset* du pixel peuvent engendrer des bruits électroniques. À la fin du temps d’intégration, la réinitialisation du pixel peut être incomplète ou désynchronisée par rapport au temps d’intégration. Ce phénomène laisse les charges dans le pixel. La prochaine intégration va prendre en compte ces charges qui engendrent un offset dans le pixel.

Mesure du bruit global

Pour mesurer le bruit, des acquisitions sont faites sans présence de sources dans une chambre noire à température ambiante. Le bruit est caractérisé en fonction du seuil de déclenchement du pixel et en fonction du temps d'acquisition. Le bruit est de même caractérisé en fonction de la résistivité du capteur, 400 et 10 $\Omega.cm$.

Pour faire la mesure du bruit en fonction du seuil de déclenchement, l'acquisition dure 30 min pour chaque seuil de déclenchement et nous répétons 6 fois l'expérience. Le capteur donne le nombre de coups détectés pendant ces 30 min. Le flux est ensuite normalisé pour une durée de 1 s et pour une surface de 1 mm^2 .

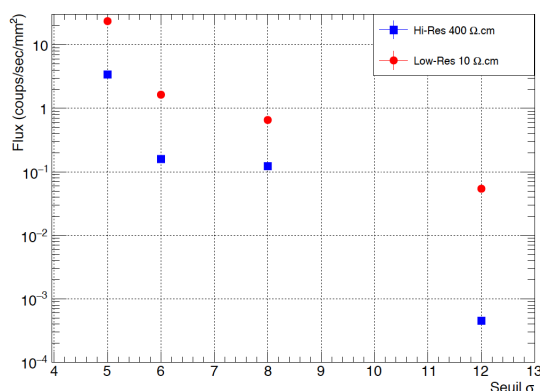


FIGURE 2.13 – Flux de bruit en fonction du seuil de déclenchement et en fonction de la résistivité dans la couche sensible. 400 $\Omega.cm$ en bleu et 10 $\Omega.cm$ en rouge.

D'après les mesures, le bruit est nettement plus faible pour le capteur ayant une haute résistivité par rapport à la basse résistivité pour un seuil donné, figure 2.13. L'explication est qu'un électron créé par l'énergie thermique a plus de difficulté à traverser la couche sensible et à arriver vers le pixel à cause de la résistivité du milieu. La densité de courant est inversement proportionnelle à la résistivité.

Pour un seuil de déclenchement de 12σ , le flux du bruit est de $4,5.10^{-4} \pm 1.10^{-5}$ coups/sec/ mm^2 et de $5,42.10^{-2} \pm 1.10^{-4}$ coups/sec/ mm^2 pour la couche sensible ayant la haute résistivité et la basse résistivité respectivement avec une acquisition de 30 min. Lorsque le seuil de déclenchement diminue, le pixel est plus sensible. Le bruit crée aléatoirement des faibles quantités d'électrons localement. Plus le seuil de déclenchement est faible, plus il y aura de forte chance qu'un pixel soit activé.

Des mesures du bruit en fonction du temps d'acquisition ont été faites avec le capteur à haute résistivité. Pour chaque temps d'acquisition, le nombre de centroïdes est relevé et est sommé. Le flux est normalisé par rapport à la surface de détection et le temps d'acquisition afin de comparer pour différentes durées d'acquisition accumulée.

Pour un seuil de 8σ , le flux se stabilise à partir de 15 min d'acquisition vers une valeur de $1,21.10^{-1} \pm 5.10^{-3}$ coups/sec/ mm^2 , figure 2.14. Pour un seuil de 12σ , le flux varie peu quelques soit le temps

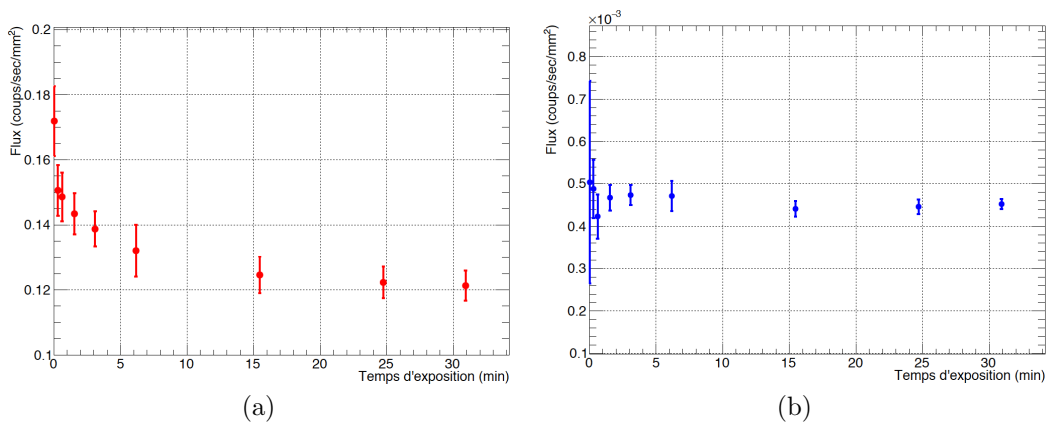


FIGURE 2.14 – Le flux du bruit en fonction du temps d’acquisition pour un seuil de déclenchement de 8σ (a) et de 12σ (b).

d’acquisition car les pixels ayant ce seuil sont moindres susceptibles d’être allumés. Les fluctuations en début d’acquisitions sont causées par le manque de statistique. Au bout de 15 min, il y a suffisamment de statistiques pour donner un flux moyen correct.

Les acquisitions sans présence de sources permettent aussi de repérer les pixels chauds, en anglais *Fixed-pattern noise*, au sein du capteur. Les pixels sont liés à un défaut de fabrication ou à un dysfonctionnement. Les coordonnées de ces pixels sont enregistrées afin de corriger dans les images et seront prises en compte lors de la reconstruction d’images, chapitre 3 et 4. Dans les images AR, la valeur du pixel chaud sera la moyenne des pixels adjacents.

En étudiant la taille des amas créés par le bruit, un bruit déclenche principalement un pixel. Pour supprimer le bruit, une possibilité est de reconstruire seulement les centroïdes des amas ayant au moins 2 pixels activés. Nous verrons, dans la partie 2.4.3, la réduction du signal si nous supprimons les amas ayant 1 pixel.

2.4.2 Mesure de la température de fonctionnement

Lors de l’acquisition, la température du capteur augmente. Pour mesurer la température, nous avons utilisé le thermomètre Omega HH40 avec une précision de $\pm 0,015$ C°. La sonde est posée directement en contact avec la surface de détection. La température est relevée toutes les minutes pendant une acquisition de 30 min. Nous faisons 4 fois la manipulation avec 2 min de pause entre deux acquisitions.

La température augmente et atteint une limite de fonctionnement entre 32°C et 33°C au bout de 10 min d’acquisition, figure 2.15. La première acquisition, avec la courbe en bleu, a les températures les plus basses car le capteur est à température ambiante initialement. Le capteur commence à se chauffer. Enfin, les acquisitions après la première acquisition ont des températures proches et plus élevée que la

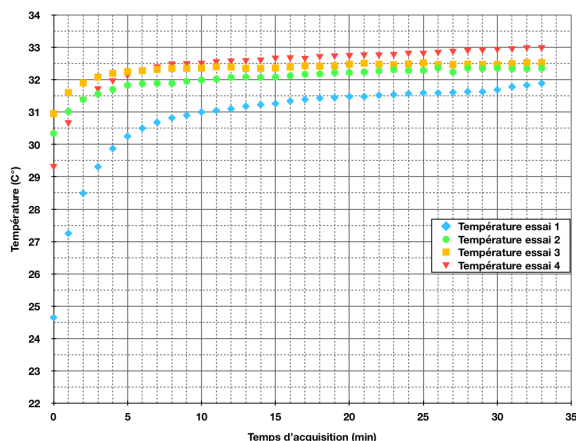


FIGURE 2.15 – Évolution de la température lors d’une acquisition de 30 min avec le capteur Mimosa-28 avec un seuil de déclenchement 8σ avec la couche haute résistivité.

température dans la première acquisition. La température n’a pas pu revenir à l’état initial durant le test.

2.4.3 Linéarité et efficacité

Isotopes utilisés

Pour nos expériences, le fluor 18, le cuivre 64 et le zirconium 89 sont utilisés pour mesurer la linéarité et l’efficacité du capteur. Le tableau 2.2 résume les caractéristiques physiques de ces isotopes [V.Chisté 02][M.M. Bé 01]. Le fluor 18 est produit au sein de Cyréc (CYclotron pour la ReCherche et l’Enseignement) par la réaction $^{18}O(p, n)^{18}F$. Le cuivre 64 est produit par la réaction $^{64}Ni(p, n)^{64}Cu$. Enfin l’isotope zirconium 89 est produit par la réaction $^{89}Y(p, n)^{89}Zr$ avec un faisceau de protons de 13 MeV.

Un isotope est caractérisé par son temps de demi-vie qui correspond le temps nécessaire pour que l’isotope perd la moitié de son activité. L’activité suit une loi exponentielle décroissance, équation (1.1).

Conditions expérimentales

Les isotopes, générés par le cyclotron de la plateforme Cyréc, sont en solution et sont absorbés par une feuille de papier de forme circulaire avec 5,5 mm de diamètre. Après l’absorption de la solution, l’activité de la feuille est mesurée à l’aide d’un compteur ISOMED 2010 avec une incertitude de 5% sur la mesure. La feuille est ensuite posée à la surface du capteur. La surface est protégée par un film alimentaire d’épaisseur environ $7 \mu m$. Ce film sert aussi à protéger la surface de détection de toutes contaminations radioactives et de protéger le circuit électronique. Les acquisitions sont faites tous les 30 min avec des temps d’acquisition de 3 min. Pour chaque acquisition, le nombre de coups

Nom	Temps de demi-vie	Émission
		(rapport d'embranchement, énergie probable, énergie maximale)
Fluor 18	1,82890 h	β^+ (96,86%, 249,5 keV, 633,9 keV)
		γ (193,72%, 511 keV)
Cuivre 64	12,7004 h	β^+ (17,52%, 278,21 keV, 653,1 keV)
		β^- (38,48%, 190,7 keV, 579,4 keV)
		e_{AK} (22,62%, 6 à 8 keV)
		γ (35,04%, 511 keV)
		$XK\alpha_1$ (9,56%, 7,47819 keV)
		$XK\alpha_2$ (4,90%, 7,46093 keV)
Zirconium 89	78,42 h	$XK\beta$ (1,99%, 8 keV)
		β^+ (22,8%, 395,7 keV, 902 keV)
		e_{AL} (79,5%, 1,27 à 1,89 keV)
		e_{AK} (19,4%, 12 à 17 keV)
		γ (45,6%, 511 keV)
		γ (99,03%, 909,97 keV)
		XL (2,36%, 1,686 à 2,347 keV)
		$XK\alpha_1$ (27,01%, 14,9585 keV)
$XK\alpha_2$ (14,08%, 14,8829 keV)		
		$XK\beta$ (6,78%, 17 keV)

TABLE 2.2 – Caractéristiques physiques des isotopes radioactifs utilisés

est normalisé en nombre de coups par seconde afin de comparer avec l'activité des bêta de l'isotope à cet instant.

Le taux d'évènement (coups/sec) est tracé en fonction de l'activité des bêta (Bq). Les données sont interpolées par une fonction linéaire pour montrer la linéarité entre le signal et l'activité. Le coefficient directeur permet de moyenner l'efficacité du détecteur pour ce type d'expérience. Les mesures sont faites avec les capteurs de haute résistivité et de basse résistivité. Les seuils de déclenchement sont de 8σ et 12σ .

Le choix de la géométrie de la source est primordial pour éviter d'induire des incertitudes dans la mesure de l'efficacité. L'utilisation d'une goutte contenant l'isotope a été envisagée mais sa géométrie est complexe. La distribution de l'activité projetée sur la surface de détection n'est pas uniforme. La hauteur de la goutte induit des atténuations des particules β . Le nombre de particules arrivant sur le capteur est amoindri. Par exemple, une particule émise depuis la surface opposée par rapport au capteur aura moins de chances d'arriver sur le capteur à cause de l'épaisseur de la solution qui peut faire 1 mm de hauteur. Alors qu'une particule émise au niveau de la zone de contact avec le capteur aura une plus grande possibilité d'être détectée. Le choix est alors d'utiliser un papier avec une forme géométrique simple : un disque. L'épaisseur est négligeable et l'émission se comporte de manière uniforme selon le point de vue du capteur.

Normalisation des activités

Pour la mesure en efficacité, l'activité prise en compte est l'activité des bêta. Pour une valeur de l'activité totale de la solution, cette valeur est multipliée par le rapport d'embranchement de l'émission d'une particule bêta, tableau 2.2. Cette normalisation donne une efficacité plus consistante par rapport à une efficacité en ne tenant compte seulement de l'activité totale. En effet, le capteur est sensible aux particules chargées. Par rapport aux photons, il y a une probabilité très faible d'atténuation. En utilisant la loi de Beer-Lambert, la probabilité d'atténuation d'un photon de 511 keV et de 910 keV à travers une épaisseur de 15 μm de silicium est de 0,03% et de 0,02% respectivement.

Les activités en bêta A_β sont calculées de la manière suivante avec l'activité totale de la source A :

- ^{18}F , $A_\beta = 0,9686A$
- ^{64}Cu , $A_\beta = (0,3848 + 0,1752)A$
- ^{89}Zr , $A_\beta = 0,228A$

Résultats et discussion avec l'isotope ^{18}F

Avec l'isotope ^{18}F , 4 manipulations ont été fait pour la mesure de la linéarité du capteur à basse résistivité avec des activités initiales différentes afin d'avoir une plage d'activité des bêta entre 1 MBq et 1 kBq par décroissance radioactive.

L'interpolation nous donne une fonction linéaire $ax + b$ avec $a = 4,70^{-1} \pm 2.10^{-3}$ et $b = -0,5 \pm 2$ coups/sec. L'efficacité est de $47,0 \pm 0,2$ % dans ces conditions expérimentaux avec un seuil de déclenchement à 12σ , figure 2.16.

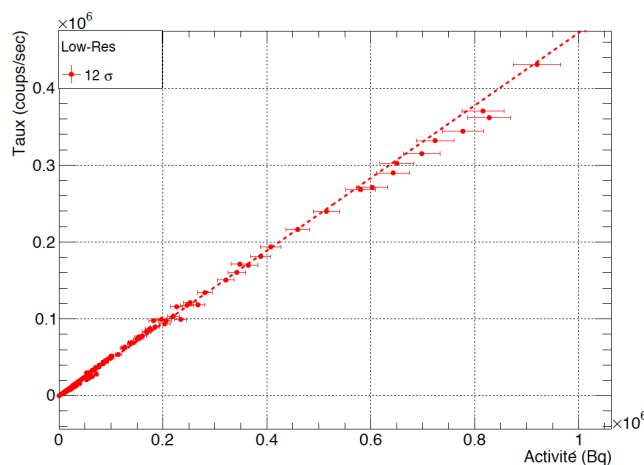


FIGURE 2.16 – Le taux (coups/sec) en fonction de l'activité A_β (Bq) avec un seuil de déclenchement de 12σ pour le capteur basse résistivité $10 \Omega.cm$ sans coupure du signal à un pixel avec l'isotope ^{18}F .

L'expérience est refaite avec le capteur à haute résistivité et avec deux seuils de déclenchement 8σ et 12σ . L'activité des bêta est entre 400 kBq et 1 kBq dans le papier. L'efficacité est de $44,2 \pm 0,4$

% avec l'ordonnée à l'origine $b = 0,5 \pm 4$ coups/sec et $44,0 \pm 0,4$ % avec l'ordonnée à l'origine $b = -2.10^{-6} \pm 2.10^{-2}$ coups/sec avec le seuil de déclenchement 8σ et 12σ respectivement, figure 2.17.

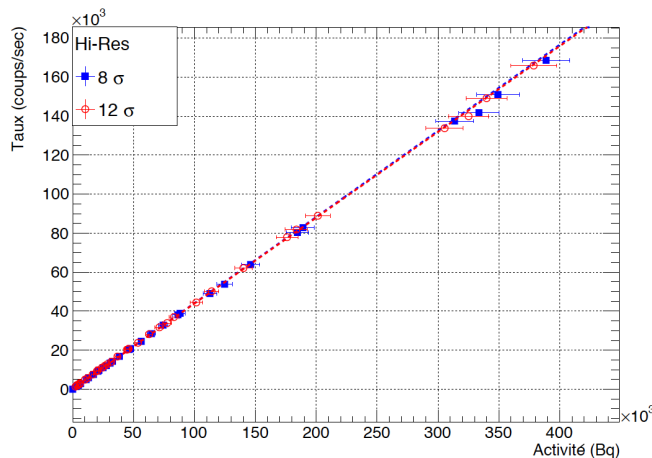


FIGURE 2.17 – Le taux (coups/sec) en fonction de l'activité A_β (Bq) avec un seuil de déclenchement de 8σ et 12σ pour le capteur haute résistivité $400 \Omega.cm$ sans coupure du signal à un pixel avec l'isotope ^{18}F .

De manière générale, nous notons une différence de 3% pour l'efficacité entre les deux types de résistivité. Cette différence est la conséquence de la différence du flux du signal venant du bruit entre les deux capteurs vus dans la partie consacrée à la mesure du bruit. De même, les particules qui créent moins de charges pourraient être détectés par le capteur à basse résistivité et les charges ont plus de mobilité pour y arriver au pixel contrairement au capteur à haute résistivité. En effet, la population des amas ayant 1 pixel est plus importante avec le capteur à basse résistivité à 12σ , figure 2.18(a).

Pour le capteur à haute résistivité, le seuil de déclenchement de 8σ et 12σ ne change pas l'efficacité. Avec le seuil de 12σ , la population des amas de petites tailles, entre 1 et 4 pixels est plus majoritaire. Alors qu'avec le seuil de 8σ , les amas de grandes tailles sont plus nombreux, figure 2.18(b). En calculant l'aire de l'histogramme de la différence entre la distribution des amas à 12σ et à 8σ , l'intégral est nul.

En excluant les amas ayant 1 pixel, le bruit thermique et électronique est entièrement enlevé. L'efficacité baisse à $43,8 \pm 0,5$ avec le capteur à basse résistivité et avec le seuil de 12σ . Avec le capteur à haute résistivité, l'efficacité est de $42,2 \pm 0,4\%$ et $40,4 \pm 0,4\%$ avec le seuil de déclenchement 8σ et 12σ respectivement. Nous résumons ses caractéristiques, dans ce tableau 2.3, avec ou sans la prise en compte des amas à un pixel.

La perte en efficacité avec le seuil à 12σ par rapport 8σ avec le capteur à haute résistivité s'explique qu'il y a plus d'amas à un pixel déclenchés par la particule β , figure 2.18(b). Par exemple, si le positon active 4 pixels adjacents avec un seuil à 8σ , avec un seuil à 12σ , ce même positon pourrait seulement activer 1 pixels ou rien car le pixel ne collecte pas suffisamment de charges.

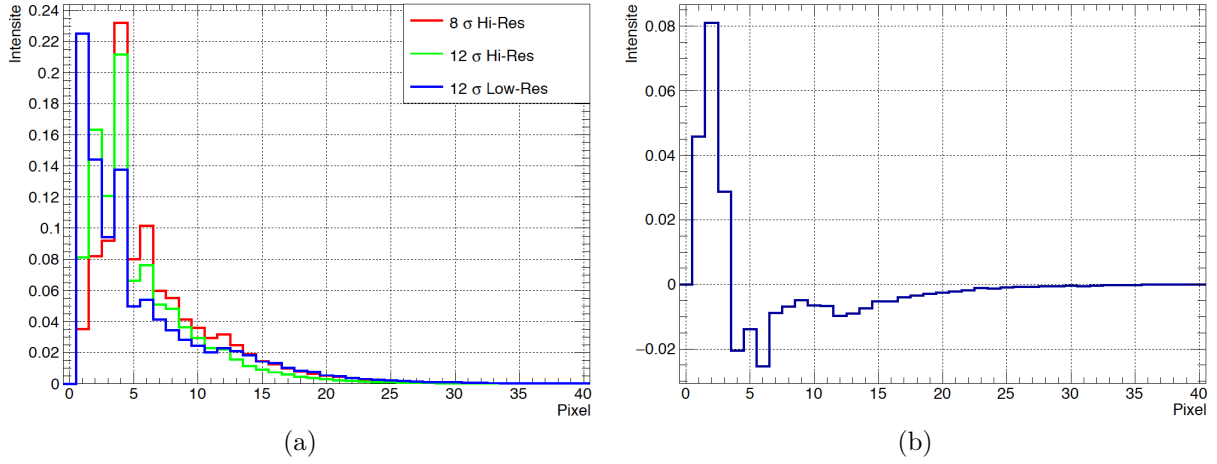


FIGURE 2.18 – (a) La distribution de la taille des amas avec les différentes résistivités des capteurs avec les seuils de déclenchement à 8σ et à 12σ pour le ^{18}F au contact du capteur. (b) La différence entre la distribution des tailles des amas avec le seuil 12σ (vert) et 8σ (rouge) avec le capteur haute résistivité.

	Efficacité Low-Res avec amas à un pixel	Efficacité Hi-Res avec amas à un pixel	Efficacité Low-Res sans amas à un pixel	Efficacité Hi-Res sans amas à un pixel
8σ	-	$44,2 \pm 0,4 \%$	-	$42,2 \pm 0,4\%$
12σ	$47,0 \pm 0,2 \%$	$44,0 \pm 0,4 \%$	$36,8 \pm 0,2 \%$	$40,4 \pm 0,4\%$

TABLE 2.3 – Tableau récapitulatif des efficacités en fonction de la résistivité du capteur et des seuils de déclenchements avec ou sans la prise en compte des amas à un pixel lors de la reconstruction avec le ^{18}F .

Résultats et discussion avec l'isotope ^{64}Cu

Avec le capteur à haute résistivité, la mesure en linéarité et en efficacité a été refait dans les mêmes conditions que pour l'isotope ^{18}F . L'activité est de $1,879 \text{ MBq} \pm 5\%$ initialement que nous laissons décroître jusqu'à 10 Bq. Cette activité est normalisée en multipliant par les rapports d'embranchement d'émission des électrons et des positons.

La tendance pour l'efficacité est la même qu'avec l'efficacité l'isotope ^{18}F entre les différents seuils et avec ou sans la suppression des amas à un pixel. La distribution de la population des amas est similaire à celle avec le ^{18}F , figure 2.20(a). Les efficacités sont de $36,3 \pm 0,3 \%$ et de $36,1 \pm 0,2 \%$ avec le capteur à haute résistivité pour 8σ et 12σ respectivement. Il y a une perte en efficacité du même ordre que pour le ^{18}F lorsque la reconstruction filtre les amas à un pixel pour le seuil à 12σ . Avec un seuil de 12σ , la population des amas à un pixel est plus importante par rapport à celle de 8σ , figure 2.20(b).

Malgré une normalisation de l'activité en utilisant le rapport d'embranchement des électrons et les positons. L'efficacité est plus faible par rapport à celui avec le ^{18}F . Il se peut que nous surestimions l'activité de la source et que la normalisation n'est pas suffisante. La mesure de l'activité de la source ^{64}Cu est effectué avec le compteur ISOMED qui ne détecte seulement les rayonnements γ issue de

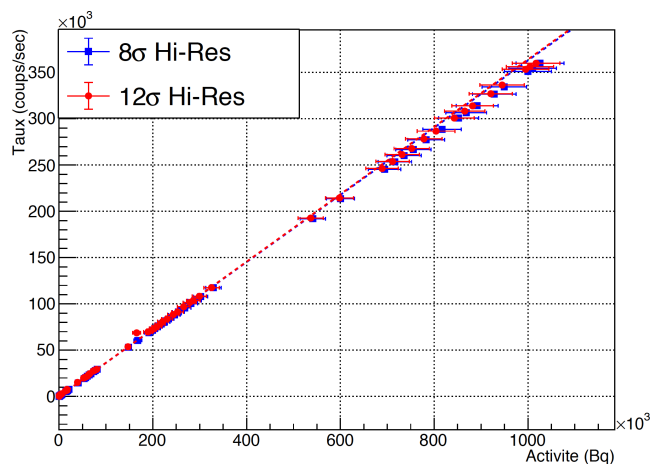


FIGURE 2.19 – Le taux (coups/sec) en fonction de l’activité en A_β (Bq) avec un seuil de déclenchement de 8σ et 12σ pour le capteur haute résistivité $400 \Omega.cm$ sans coupure du signal à un pixel avec l’isotope ^{64}Cu .

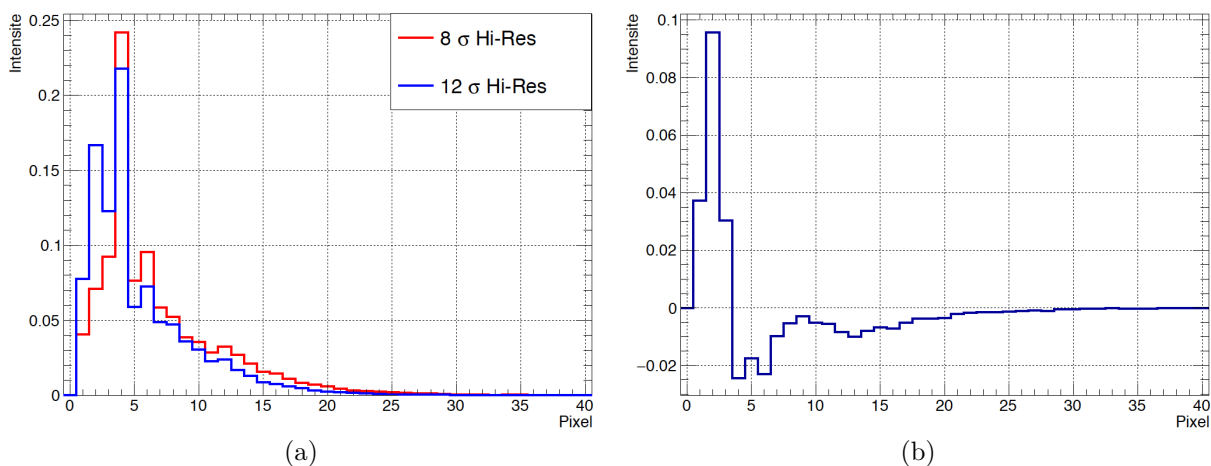


FIGURE 2.20 – (a) La distribution de la taille des amas avec le capteur à haute résistivité avec les seuils de déclenchement à 8σ et à 12σ pour le ^{64}Cu au contact du capteur. (b) La différence entre la distribution des tailles des amas avec le seuil 12σ (bleu) et 8σ (rouge).

l’annihilation des positons pour estimer ensuite l’activité de la source. Cette activité est ensuite normalisée avec le rapport d’embranchement des émissions de particules $\beta+$. Ces différentes estimations peuvent induire en erreur l’activité réelle de la source. Les efficacités sont résumées dans ce tableau 2.4 ci-dessous.

	Efficacité Hi-Res avec amas à un pixel	Efficacité Hi-Res sans amas à un pixel
8σ	$36,3 \pm 0,3 \%$	$35,2 \pm 0,2\%$
12σ	$36,1 \pm 0,2 \%$	$33,1 \pm 0,2\%$

TABLE 2.4 – Tableau récapitulatif des efficacités en fonction des seuils de déclenchements avec ou sans la prise en compte des amas à un pixel lors de la reconstruction avec le ^{64}Cu .

Résultats et discussions avec l'isotope ^{89}Zr

Les conditions expérimentales restent identiques. Le disque en papier contient l'isotope ^{89}Zr avec une activité de $10 \text{ kBq} \pm 5\%$ initialement que nous normalisons à l'activité bêta A_β en multipliant par le rapport d'embranchement d'émission des positons. La source est laissée en décroissance radioactive jusqu'à 10 Bq pour mesurer la linéarité et l'efficacité. Les efficacités sont de $96,3 \pm 0,1 \%$ et de $91,4 \pm 0,05 \%$ avec le capteur à haute résistivité pour 8σ et 12σ respectivement. Avec la suppression des amas à un pixel, l'efficacité est réduite à $86,1 \pm 0,05 \%$ et à $81,2 \pm 0,05 \%$ avec le seuil à 8σ et à 12σ respectivement. Il y a une population d'amas à 6 pixels plus importante avec un seuil de 8σ , figure 2.22.

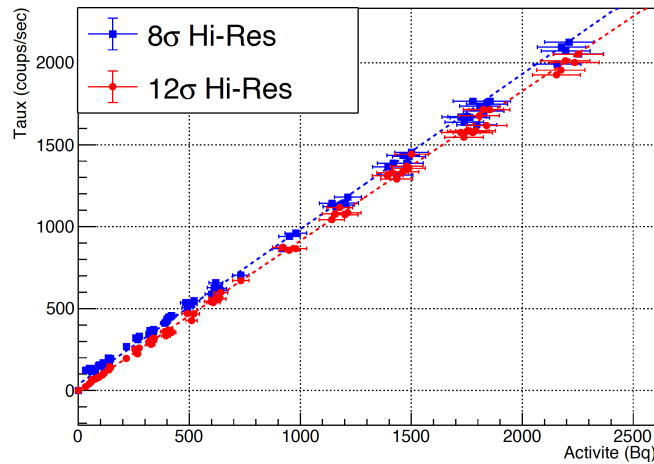


FIGURE 2.21 – Le taux (coups/sec) en fonction de l'activité en A_β (Bq) avec un seuil de déclenchement de 8σ et 12σ pour le capteur haute résistivité $400 \Omega.cm$ sans coupure du signal à un pixel avec l'isotope ^{89}Zr .

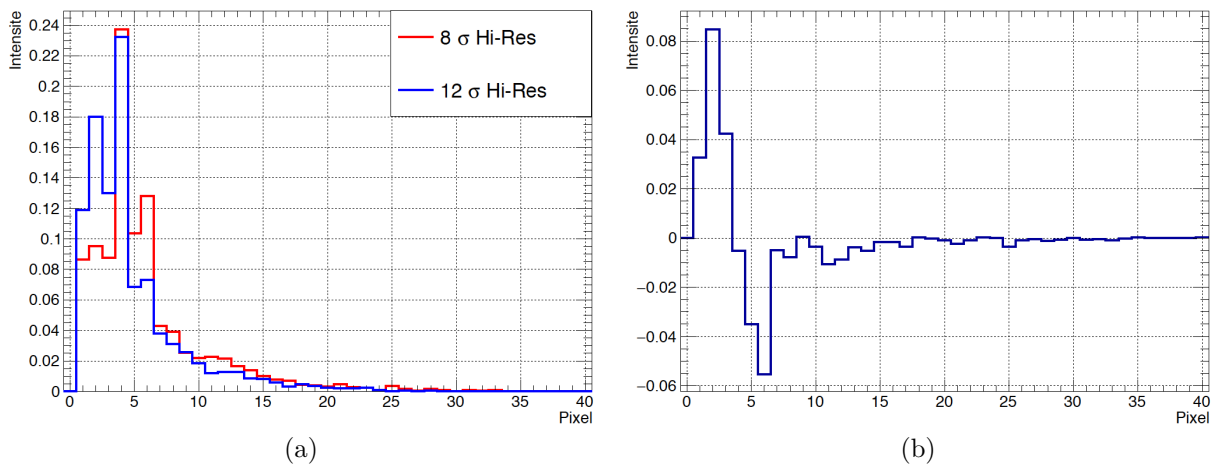


FIGURE 2.22 – (a) La distribution de la taille des amas avec le capteur à haute résistivité avec les seuils de déclenchement à 8σ et à 12σ pour le ^{89}Zr au contact du capteur. (b) La différence entre la distribution des tailles des amas avec le seuil 12σ (bleu) et 8σ (rouge).

Nous résumons dans ce tableau les efficacités avec le ^{89}Zr en fonction du seuil de déclenchement et

des conditions de reconstruction.

	Efficacité Hi-Res avec amas à un pixel	Efficacité Hi-Res sans amas à un pixel
8σ	$96,3 \pm 0,1 \%$	$86,1 \pm 0,05\%$
12σ	$91,4 \pm 0,05 \%$	$81,2 \pm 0,05\%$

TABLE 2.5 – Tableau récapitulatif des efficacités en fonction des seuils de déclenchements avec ou sans la prise en compte des amas à un pixel lors de la reconstruction avec le ^{89}Zr .

De manière significative, l’efficacité avec le ^{89}Zr est supérieure par rapport à l’efficacité des deux autres isotopes. Le signal détecté par le capteur ne provient pas seulement des émissions des positons de rapport d’embranchement 22,8%. En analysant les émissions des particules chargées du ^{89}Zr , il y a la présence des électrons Auger avec une énergie entre 12 keV et 17 keV avec un rapport d’embranchement de 19,4%. Ces électrons sont émis par effet photoélectrique. En utilisant ICRU 37, le transfert linéique d’énergie est de $4 \text{ keV}/\mu\text{m}$ et de $2 \text{ keV}/\mu\text{m}$ pour un électron de 10 keV et 20 keV respectivement dans le silicium. Ces valeurs sont suffisantes pour générer des charges dans la couche sensible et pour activer des pixels. Ces électrons de faibles énergies sont susceptibles d’apporter du signal en plus par rapport aux positons et de donner des amas de taille plus élevée grâce à des diffusions multiples dans la couche sensible.

En normalisant l’activité du ^{89}Zr en prenant en compte les électrons Auger, nous obtenons des efficacités plus cohérentes avec celles obtenues avec les deux autres isotopes, table 2.6. Il reste d’autres types de photons γ ou X et d’électrons que nous devons prendre en compte pour obtenir une efficacité plus consistante.

	Efficacité Hi-Res avec amas à un pixel	Efficacité Hi-Res sans amas à un pixel
8σ	$52,0 \pm 0,6 \%$	$46,5 \pm 0,3\%$
12σ	$49,4 \pm 0,3 \%$	$43,8 \pm 0,3\%$

TABLE 2.6 – Tableau récapitulatif des efficacités en fonction des seuils de déclenchement avec ou sans la prise en compte des amas à un pixel lors de la reconstruction avec le ^{89}Zr avec la prise en compte des électrons Auger.

Discussion générale

L’efficacité est de loin d’être à 100% comme avec les pions de 120 GeV [Valin 12]. À cause de la géométrie et que l’émission des particules est isotrope, le capteur détecte les particules avec un angle solide au maximum $2\pi \text{ sr}$. Dans un cas idéal, une surface de détection plus large devrait augmenter la probabilité de détection des particules émises avec des angles rasants par rapport à la surface. La mesure de l’activité de la source se fait grâce à un compteur ISOMED 2010 pour connaître une activité volumique. Or le capteur Mimosa-28 ne voit qu’une activité surfacique. Au sein de la source,

une particule émise avec une faible énergie peut être absorbée par le milieu contenant la source, c'est-à-dire le disque en papier [Noguchi 01]. Pour différentes épaisseurs de la source, il est possible d'avoir une efficacité différente pour une même activité. La particule émise, depuis la surface inférieure, a une probabilité élevée d'atteindre le capteur ensuite par rapport à une particule émise depuis la surface supérieure. Une solution serait d'estimer l'activité surfacique en ayant recours à l'équation de transport de Boltzmann, la simulation Monte-Carlo ou à des formules empiriques [Barthe 12]. Mais une épaisseur de $100 \mu m$ est suffisamment fine pour négliger ce genre d'effet. Dans notre cas, le papier peut avoir une épaisseur d'une centaine de micromètre.

La présence des milieux absorbants diminue le nombre de particules et l'énergie cinétique. Le capteur détecte moins et interagit peu avec des particules de plus faible énergie. Ces milieux absorbants sont le film cellophane, l'air et la couche électronique dans le capteur.

Les différentes efficacités entre les isotopes peuvent s'expliquer en partie par une différence du pouvoir d'arrêt entre un positon et un électron dans un même milieu, figure 2.23. Avec une énergie cinétique inférieure à 100 keV, le pouvoir d'arrêt des positons est plus élevé par rapport à celui des électrons dans l'eau ou dans le silicium. La conséquence est que les positons déposent plus d'énergie et créent plus de charges dans le capteur par rapport aux électrons. Dans notre cas, le faible pouvoir d'arrêt des électrons issus de l'isotope ^{64}Cu peut expliquer une efficacité moindre par rapport à celle avec l'isotope ^{18}F . Enfin, la normalisation de l'activité pour mieux comparer les efficacités entre les isotopes n'est pas suffisante en tenant compte seulement les rapports d'embranchement des particules β .

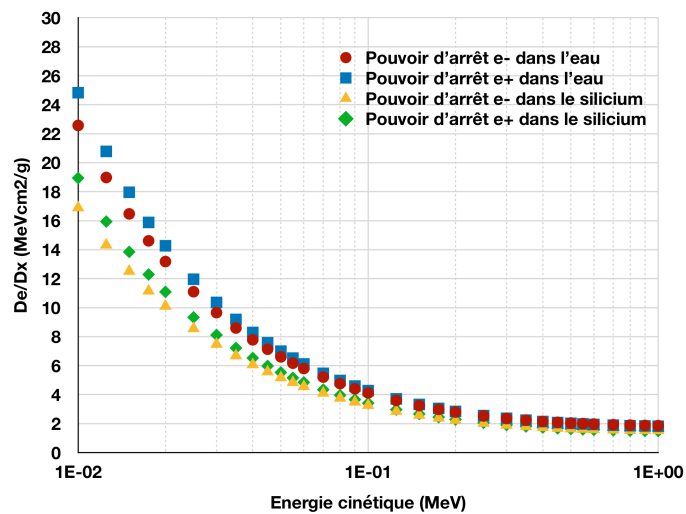


FIGURE 2.23 – Le pouvoir d'arrêt des électrons et des positions dans de l'eau et du silicium en fonction de leur énergie cinétique.

2.4.4 Résolution spatiale

Principe de la mesure

La résolution spatiale d'un capteur est le pouvoir de résolution, il représente la capacité à distinguer deux points de sources l'une à côté d'elle. Lorsque les deux points sources se rapprochent, le capteur n'arrive plus à distinguer les deux sources à une certaine distance. Cette distance qui sépare les deux sources est la limite de résolution spatiale. Lorsque le capteur répond de manière gaussienne face à la source ponctuelle, la résolution spatiale est quantifiée par la largeur à mi-hauteur de la fonction gaussienne.

Pour mesurer la résolution spatiale, la méthode par atténuation d'un masque est utilisée (absorber edge method) [Wang 14], [Lauria 07] et [Deptuch 07]. Le principe est de masquer une partie de la surface de détection avec une plaque en métal pour absorber les particules bêta. Pour un capteur parfait, l'image obtenue par cette méthode est une fonction échelonnée. Ce capteur idéal distingue nettement la transition entre les deux zones. En réalité, pour un capteur réaliste, la zone de transition est floue, figure 2.24.

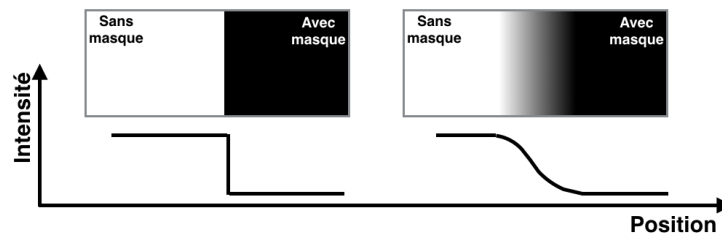


FIGURE 2.24 – Schéma du principe de la mesure de la résolution spatiale par la méthode par atténuation d'un masque avec un capteur parfait à gauche et un capteur réaliste à droite.

En projetant l'image obtenue sur l'axe horizontal, une fonction de distribution cumulative de la fonction gaussienne apparaît de la forme suivante :

$$step(x) = \frac{1}{2} \left(1 + \operatorname{erf} \left(\frac{x - \mu}{\sigma\sqrt{2}} \right) \right) \quad (2.11)$$

Où μ la valeur moyenne, σ l'écart-type sont des paramètres de la fonction gaussienne et erf est la fonction d'erreur. La largeur à mi-hauteur vaut $2\sqrt{2\ln(2)}\sigma$.

Matériels

Pour atténuer les particules, deux plaques en tungstène de $10 \times 10 \times 1 \text{ mm}^3$ sont utilisées. Les deux plaques sont disposées perpendiculairement par rapport aux côtés du capteur. Elles sont espacées de 4 mm l'une par rapport à l'autre. En utilisant l'équation (2.9), la fraction de positons transmis à travers le tungstène est de 0,087%. La source se trouve à une hauteur définie par rapport à la surface

de détection. Elle est maintenue par un support imprimé 3D qui est conçu grâce à *Tinkercad*, un outil CAO en ligne et gratuit. L'activité est de l'ordre 1 MBq dans une solution de 5 μL placée entre deux lamelles de microscopes d'épaisseur 130 μm . Les isotopes utilisés sont le ^{18}F , ^{64}Cu et ^{89}Zr . La surface de détection est protégée par un film de cellophane pour éviter endommager la surface avec les masques.

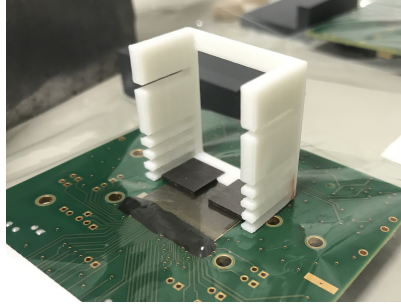


FIGURE 2.25 – Photo du dispositif expérimental pour la mesure de la résolution spatiale. Les deux plaques de tungstènes se trouvent à une distance de 4 mm l'une de l'autre. Le support contient des espaces afin de pouvoir placer les lamelles contenant la source. Chaque espace a une hauteur définie.

Pour chaque hauteur, une acquisition de 30 minutes est faite avec les différents seuils de déclenchement et différentes résistivités du capteur. Dans les images obtenues, figure 2.26(a), 20 régions d'intérêt (ROI) sont sélectionnées où chaque ROI a une largeur de 200 μm et une longueur contenant la zone de transition entre la plaque et la zone où la surface de détection voit la source. La ROI est ensuite projetée pour obtenir le profil, figure 2.26(b), qui est interpolée par la fonction (2.11).

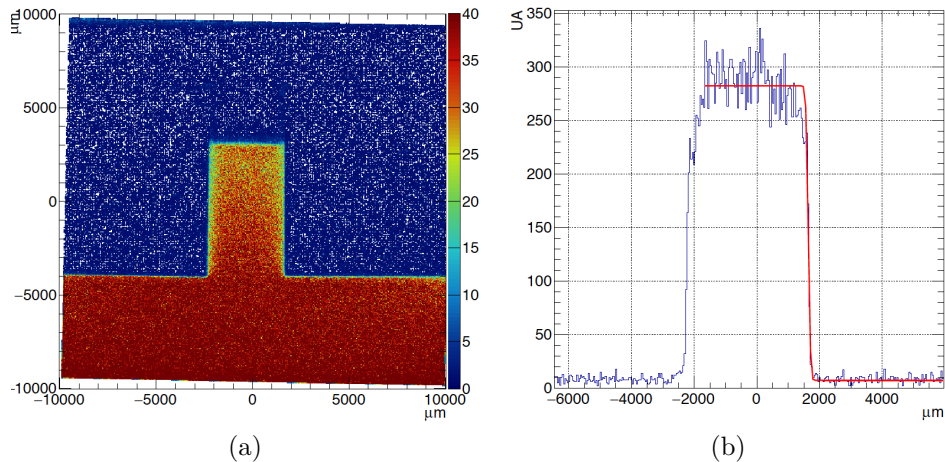


FIGURE 2.26 – (a) Image obtenue après 30 min d'exposition face à une source de ^{18}F espacée de 21 mm par rapport à la surface de détection. L'échelle en couleur représente le nombre d'amas reconstruit par pixel. Les plaques en tungstène et le support de la source se trouvent au niveau de la zone où le signal est atténué. (b) Projection une des ROI de l'image avec une interpolation par la fonction (2.11) en rouge.

Résultats

Dans la figure 2.27(a), la résolution spatiale, en fonction de la distance entre la source ^{18}F et le capteur, est reportée avec des paramètres comme le seuil de déclenchement et la résistivité de la couche épitaxiale. La figure montre la différence de résolution avec ou sans la recherche des centroïdes des amas. La tendance générale est une résolution spatiale dégradée lorsque la source est proche du capteur, entre 1 mm et 5 mm, pour tous les isotopes. À 1 mm de hauteur, la résolution spatiale est de $235 \pm 4 \mu\text{m}$ et de $266 \pm 5 \mu\text{m}$ avec le capteur à haute résistivité et à basse résistivité respectivement avec un seuil de 12σ . Elle est de $249 \pm 5 \mu\text{m}$ avec le capteur à haute résistivité pour un seuil de 8σ , figure 2.27(a). La recherche des centroïdes des amas améliore entre 10% et 30% la résolution spatiale entre les données pour un seuil de 12σ avec le capteur à basse résistivité. La résolution spatiale passe de $297 \pm 4 \mu\text{m}$ à $266 \pm 5 \mu\text{m}$ grâce à la reconstruction des amas. À 30 mm de distance, après la recherche des centroïdes, les résolutions spatiales ont des valeurs similaires selon la résistivité et le seuil de déclenchement. Elle est de $165 \pm 4 \mu\text{m}$ et de $161 \pm 6 \mu\text{m}$ pour la basse résistivité et la haute résistivité respectivement avec un seuil de 12σ .

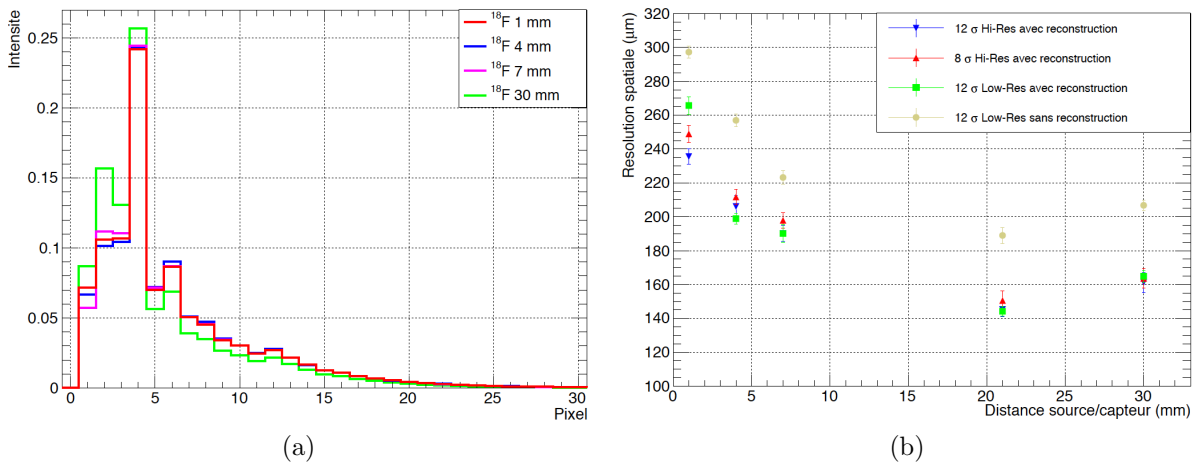


FIGURE 2.27 – (a) La distribution de la taille des amas selon la distance de la source par rapport au capteur avec le capteur à haute résistivité et un seuil de déclenchement de 8σ . (b) La résolution spatiale en fonction de la distance entre la source et le capteur avec les différents seuils de déclenchement et les deux résistivités avec l'isotope ^{18}F .

Pour les isotopes ^{89}Zr et ^{64}Cu , les résolutions spatiales ont la même tendance que pour le ^{18}F . A 1 mm de distance, la résolution spatiale est de $331 \pm 15 \mu\text{m}$ et de $258 \pm 5 \mu\text{m}$ avec le ^{89}Zr et le ^{64}Cu respectivement à 8σ avec le capteur à haute résistivité. A 30 mm, la résolution diminue à $103 \pm 14 \mu\text{m}$ et à $170 \pm 16 \mu\text{m}$ pour le ^{89}Zr et le ^{64}Cu respectivement, figure 2.28(b) et 2.29(b). Pour les seuils à 8σ ou à 12σ , les résolutions spatiales sont très proches.

Pour la distribution de la population des amas, la similitude entre le ^{18}F et le ^{64}Cu se retrouve, figure 2.28(a) et 2.27(b). La distribution des amas est différente avec le ^{89}Zr , figure 2.29(a). Il y a une

population des amas à 1 pixel plus importante contrairement aux isotopes ^{18}F et ^{64}Cu qui ont plus d'amas à 4 pixels.

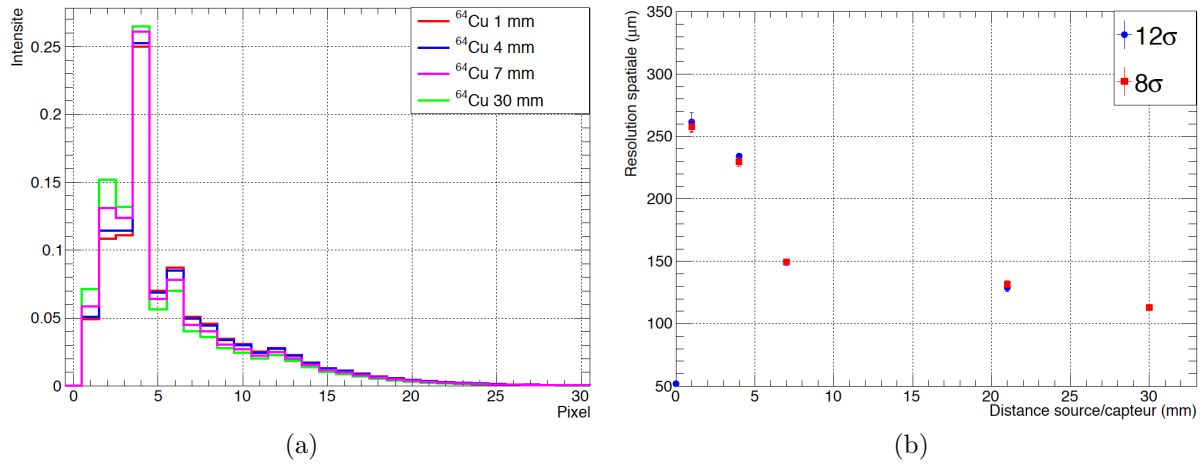


FIGURE 2.28 – (a) La distribution de la taille des amas selon la distance de la source par rapport au capteur avec le capteur à haute résistivité et un seuil de déclenchement de 8σ pour le ^{64}Cu . (b) La résolution spatiale en fonction de la distance entre la source avec le capteur haute résistivité pour les seuils de déclenchement à 8σ et 12σ .

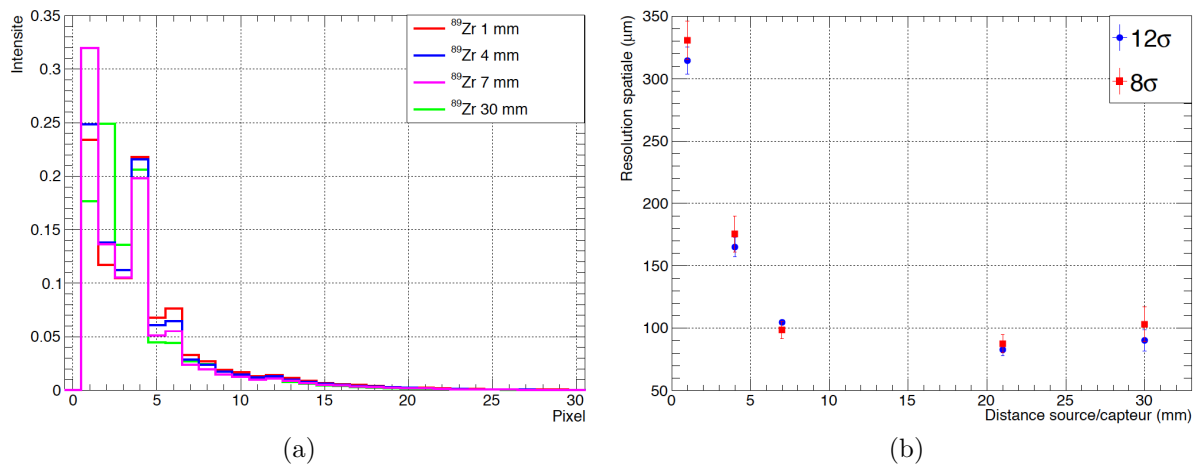


FIGURE 2.29 – (a) La distribution de la taille des amas selon la distance de la source par rapport au capteur avec le capteur à haute résistivité et un seuil de déclenchement de 8σ pour le ^{89}Zr . (b) La résolution spatiale en fonction de la distance entre la source avec le capteur haute résistivité pour les seuils de déclenchement à 8σ et 12σ .

Nous résumons les différentes résolutions selon la distance entre la source et la surface de détection avec différents types d'isotope pour un capteur à haute résistivité à un seuil de déclenchement 8σ , figure 2.30.

Discussions

À 1 mm de distance entre la source et le capteur, une différence se remarque entre la résolution obtenue avec un capteur à haute résistivité et à basse résistivité ainsi que pour la valeur des seuils

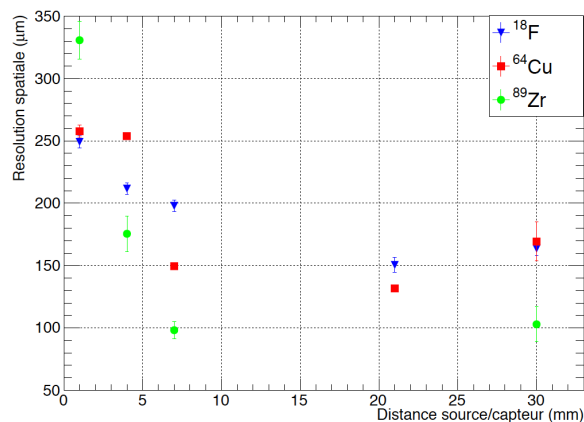


FIGURE 2.30 – Résolution spatiale en fonction de la distance entre source et le capteur avec un capteur à haute résistivité à un seuil de déclenchement 8σ .

de déclenchement avec le ^{18}F . Cette différence est de l'ordre de $20\ \mu\text{m}$. À faible distance, la diffusion des particules dans l'air et leur détection dégrade la résolution spatiale. Les amas ont en majorité une taille de 4 pixels, figure 2.27(b). Les amas de grande taille sont plus nombreux pour une source à 1 mm par rapport à une source à 30 mm. Ces phénomènes peuvent confirmer que les particules diffusent plus et arrivent sur le capteur avec les angles rasants pour former des amas de grande taille au sein du capteur.

La résolution spatiale avec le ^{89}Zr est la plus mauvaise à faible distance par rapport à celle avec les deux autres isotopes. L'énergie cinétique maximale du positon du ^{89}Zr est la plus grande par rapport à celle du ^{18}F ou ^{64}Cu . Avec les expériences menées par [Noguchi 01], plus l'énergie de l'isotope est élevée, moins la résolution est bonne. La distance de parcours d'un positon au sein du capteur est autant élevée que son énergie cinétique est grande. En utilisant le CSDA fourni par ICRU 37, un positon de 900 keV a un parcours de 2 mm dans le silicium. Si ce positon ne parvient pas à s'échapper de la couche sensible, ce positon peut ioniser et activer plusieurs pixels le long de sa trajectoire. Contrairement au ^{18}F et au ^{64}Cu , les amas avec le ^{89}Zr ont en majorité 1 pixel et à 4 pixels, figure 2.29(a) à faible distance. Les amas à un pixel proviennent notamment des électrons Auger qui peuvent dégrader la résolution.

Pour les distances supérieures à 7 mm, les résolutions sont stables pour les 3 isotopes. Les particules chargées émises perpendiculairement sont détectées tandis que les autres sont arrêtées par les plaques de tungstène. Les particules chargées sont atténuées dans l'air et par la plaque de tungstène qui joue le rôle de collimateur. La tendance est inversée, la résolution spatiale avec le ^{89}Zr est meilleure par rapport aux deux autres isotopes. En comparant les figures 2.27(b), 2.28(a) et 2.29(a), les amas à 2 pixels sont en majorité avec le ^{89}Zr contrairement aux amas avec ^{18}F ou ^{64}Cu à 30 mm de distance et l'absence d'un pic des amas à 6 pixels différencie le ^{89}Zr par rapport aux autres. Cette spécificité peut expliquer une meilleure résolution spatiale à 30 mm de distance.

De manière générale, la résolution spatiale est aussi dégradée par les éléments secondaires comme les lamelles de microscopes servant à contenir la source de manière plane. Le milieu de diffusion et le film alimentaire servant à protéger la surface du capteur dégradent à leur tour la résolution. [Cabello 07b] démontra avec une simulation Monte-Carlo l'influence de la résolution spatiale en présence ou non d'une couche d'air entre la source et le capteur. Les résultats montrent que la résolution spatiale est multipliée par un facteur de 2 en présence d'une couche d'air de $20 \mu m$ entre la source et le capteur. La présence de la plaque de tungstène de 1 mm d'épaisseur donne une probabilité qu'une particule subisse une rétrodiffusion au niveau du bord. Cet effet peut être vu comme une source secondaire d'émission qui va influencer la forme de la fonction "step", équation (2.11). En effet, la méthode pour la mesure de la résolution spatiale est largement utilisée en microscopie optique. Contrairement à la microscopie, l'émission des particules est isotrope. Nous n'avons pas un plateau puis une descente vers le plateau inférieur, figure 2.24. Dans notre cas, les limites sont difficilement observables, 2.26(b). De plus, il faut ajouter le manque d'uniformité de la source. L'obtention d'une source plane et uniforme est difficile, la non-uniformité se traduit par une dégradation de la forme du "step" après la projection.

Enfin, les photons de 511 keV du ^{18}F ou du ^{64}Cu , de 908 keV du ^{89}Zr peuvent subir la diffusion de Compton et des effets photoélectriques pour produire des électrons dans la plaque de tungstène. D'après la loi de Beer-Lambert, équation (2.1), le tungstène de 1 mm atténue de 23% et de 13% les photons de 511 keV et de 908 keV respectivement. Il y a ainsi une probabilité de 11,5% et de 3,2% d'effet photoélectrique pour les photons de 511 keV et de 908 keV respectivement dans la plaque avec l'équation (2.4) et les données des sections efficaces de XCOM, Nist. La probabilité est de 13,2% et de 10,3% pour une diffusion Compton avec les deux énergies respectivement. La diffusion Compton donne un photon de plus faible énergie qui peut ensuite faire une succession de diffusion Compton avant de disparaître par effet photoélectrique. Ces effets donnent naissance à des électrons au niveau de la plaque de tungstène qui devient une source "secondaire" pour le capteur. Ces événements dégradent la résolution spatiale.

Nous pouvons voir que la résolution spatiale est une somme quadratique à cause des phénomènes physiques (2.12) :

- résolution intrinsèque du capteur
- diffusion dans les milieux atténuants et dans le capteur
- rétrodiffusion sur la plaque de tungstène hauteur 1 mm
- hétérogénéité d'émission et d'énergétique
- diffusion Compton, effet photoélectrique des photons avec la création des électrons secondaires

$$R_{tot}^2 = R_{int}^2 + R_{diff}^2 + R_{retro}^2 + R_{het}^2 + R_{photons}^2 \quad (2.12)$$

Il faudrait en perspective d'étudier et mettre en œuvre des protocoles afin d'évaluer l'impact de ces phénomènes sur la résolution finale. Chaque protocole doit pouvoir donner une résolution indépendante des autres paramètres.

2.5 Conclusion

Pour conclure sur cette partie, le capteur Mimosas-28 est conçu initialement pour suivre la trajectoire des particules au sein du collisionneur STAR HFT. La caractérisation sur le bruit, la linéarité, l'efficacité et la résolution spatiale ont été faites en fonction de la résistivité du capteur, du seuil de déclenchement et selon l'isotope utilisé pour observer ses performances à faire de AR. Le capteur à basse résistivité présente plus de bruit que le capteur à haute résistivité à cause de la mobilité des charges au sein de la couche sensible. Les amas de bruit ont une taille de 1 pixel. En mode de fonctionnement, le capteur augmente en température à la surface de détection pour arriver à une limite de 33°C. Cette augmentation durant l'acquisition pourrait avoir des conséquences pour l'autoradiographie par la suite.

En présence des sources radioactives, les capteurs se comportent linéairement pour des plages d'activité correspondant aux activités que nous serons amenés à travailler : 1 kBq à 500 kBq. Cette linéarité prouve l'absence d'effet d'empilement du signal au sein du capteur avec une source ayant ces activités. Les valeurs en efficacité se distinguent pour chaque isotope à cause de la sous-estimation ou de la surestimation de l'activité effective malgré la normalisation de l'activité par le rapport d'embranchement d'émission des particules chargées. Dans le cas du ^{89}Zr , la prise en compte des électrons Auger donne des valeurs d'efficacité plus cohérentes.

La mesure de la résolution spatiale donne des valeurs en fonction de la hauteur entre la source et le capteur en utilisant un masque pour atténuer les particules. La variation de la résolution spatiale est la même pour chaque isotope en fonction de la distance entre la source et le capteur. Les différences proviennent des énergies des particules émises, de la diffusion de ces particules dans le milieu et les photons susceptibles de créer des électrons secondaires. La distribution de la taille des amas reste une piste à étudier pour mieux comprendre le comportement de la résolution spatiale.

Les valeurs de résolutions sont similaires à celles mesurées dans des conditions similaires avec le TimePix [Wang 14] ou le MediPix2 [Lauria 07]. Les résolutions obtenues sont loin de la résolution de 4 μm avec l'utilisation des pions à 120 GeV [Valin 12] à cause des conditions expérimentales différentes et les énergies mises en jeu.

Nous n'avons pas obtenu une résolution spatiale de 4 μm montrée dans l'article [Valin 12]. En effet, nous n'avons pas les mêmes conditions expérimentaux et la même méthode de mesure de la résolution spatiale. Dans le cas de l'article, il y a un faisceau de pions de 120 GeV avec une direction

perpendiculaire par rapport à la surface de détection. La résolution spatiale est mesurée en regardant la déviation de la trajectoire lors de la reconstruction. Le pion est supposé d'avoir une trajectoire rectiligne. La reconstruction montre une déviation de $4 \mu m$ par rapport à la trajectoire.

Les caractérisations permettent d'utiliser ce capteur dans le cadre de l'autoradiographie. Dans le prochain chapitre, nous présentons les applications AR faites avec ce capteur en complément de l'imagerie optique et du scanner TEP. Pour l'AR, nous choisissons d'utiliser le capteur Mimosa-28 à haute résistivité avec le seuil de déclenchement à 8σ .

Chapitre 3

Autoradiographie avec la TEP

Sommaire

3.1 Radiotraceurs	76
3.2 TEP IRIS d’Inviscan	77
3.2.1 Principe de fonctionnement de la tomographie par émission de positons TEP	77
3.2.2 Caractéristique du système TEP IRIS	80
3.3 Recalage et fusion des images	81
3.4 Mesure de la performance du recalage	83
3.5 Autoradiographie avec une feuille de rose avec une solution $K^{18}F$. . .	83
3.5.1 Matériels et méthodes	84
3.5.2 Résultats et discussions	84
3.5.3 Conclusion	86
3.6 Autoradiographie cérébrale avec la TEP avec le ^{18}F-FDG chez la souris	87
3.6.1 Matériels et méthodes	87
3.6.2 Résultats et discussions	91
3.6.3 Conclusion	95
3.7 Autoradiographie cérébrale avec la TEP avec le ^{64}Cu-P140 chez la souris	96
3.7.1 Matériels et méthodes	96
3.7.2 Résultats	100
3.7.3 Discussions et conclusion	103
3.8 Conclusion	106

3.1 Radiotraceurs

Un radiotracteur est une molécule où il y a un couplage entre un vecteur et un isotope radioactif. On dit que la molécule vectrice est marquée par l'isotope radioactif. Le radiotracteur doit posséder certaines propriétés spécifiques :

- le vecteur doit avoir une grande affinité à la molécule cible ou pour le métabolisme dans une cellule.
- l'isotope utilisé permet ensuite la localisation du radiotracteur en détectant les particules émises. L'isotope ne doit pas émettre des rayonnements nocifs pour l'organisme et des rayonnements peu utiles pour le détecteur.
- le radiotracteur ne doit pas perturber le fonctionnement d'une molécule ou le métabolisme d'une cellule. Il doit conserver leurs fonctionnalités biologiques.
- la stabilité du radiotracteur dans l'organisme permet d'avoir une vraie localisation du traceur. En cas de séparation entre l'isotope et le vecteur, l'image obtenue donne la biodistribution de l'isotope et non du vecteur.
- une élimination rapide des radiotraceurs non marqués permet mieux de distinguer la location des radiotraceurs spécifiques dans l'organisme et de supprimer le bruit de fond.

Après un temps de biodistribution pour laisser le radiotracteur se distribuer dans l'organisme, des systèmes d'acquisition permettent la détection et la visualisation de la biodistribution du radiotracteur grâce aux particules émises (photons, électrons, positons) par l'isotope radioactif.

Le radiotracteur est caractérisé par son activité suivant l'équation 1.1. Le temps de demi-vie doit être compatible avec le temps de processus étudié et doit être court pour ne pas irradier longtemps le patient ou l'animal. Lorsque le radiotracteur est injecté, il y a élimination du radiotracteur par l'organisme. Le temps biologique correspond le temps au bout duquel il ne reste que la moitié de la quantité de radiotracteur. On appelle le temps effectif qui est le temps pour que l'activité soit divisée par 2 dans l'organisme, le temps est défini de manière suivante :

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{\frac{1}{2}}} + \frac{1}{T_{bio}} \quad (3.1)$$

3.2 TEP IRIS d'Inviscan

3.2.1 Principe de fonctionnement de la tomographie par émission de positons TEP

Le principe du TEP est la détection et la reconstruction des photons de 511 keV en coïncidence issus d'une annihilation entre un positon et un électron du milieu. En introduisant le radiotracer chez l'animal, le radiotracer se fixe à une molécule ou est piégé dans une cellule. L'isotope émet des positons qui vont traverser le milieu et perdent leur énergie cinétique. L'annihilation, expliquée dans le chapitre 2 sur l'interaction des positons, se produit pour donner deux photons de 511 keV quasi en coïncidence de direction aléatoire de manière isotrope. L'angle entre les deux photons n'est pas exactement 180° car l'énergie du positon n'est pas complétement nulle lors de l'annihilation. Cette non-colinéarité est de $\pm 0,25^\circ$ et dégrade la résolution spatiale du système d'une quantité R_a qui dépend du diamètre D du TEP [Saha 16][Colombino 65] :

$$R_a = 0.0022D \quad (3.2)$$

De même, le libre parcours du positon dans le milieu dégrade la résolution spatiale. Avant de s'annihiler, le positon peut parcourir en moyenne 0,62 mm avec le ^{18}F . Plus l'énergie cinétique du positon est élevée, plus le libre parcours est grand. La non-colinéarité et le libre parcours du positon représentent la limite intrinsèque de la résolution spatiale du TEP.

Systeme de détection

Généralement, le détecteur du système TEP est constitué d'un anneau composé d'une tête de détection pour capter les photons de 511 keV. L'anneau est empilé avec d'autres anneaux pour former un cylindre. Pour le détecteur IRIS d'Inviscan, il est constitué de 5 détecteurs plans pour former un pentagone. Une tête de détection est composée d'un cristal scintillateur, d'un photomultiplicateur à cathode et anode ou un photomultiplicateur silicium dans le cadre de l'utilisation d'un système multimodale comme IRM/TEP pour éviter les effets du champ magnétique du système IRM sur la TEP.

Lorsqu'un photon de 511 keV arrive dans le cristal, il va créer des électrons en perdant toute son énergie par effet photoélectrique ou partiellement son énergie par effet Compton. Chaque électron va ensuite exciter d'autres électrons du scintillation et génère la scintillation des photons optiques. Ces photons optiques se dirigent ensuite vers le photomultiplicateur (PM) pour donner un signal électrique. Au niveau du PM, les photons optiques engendrent des électrons par effet photoélectrique dans la photocathode. Ces électrons sont accélérés par un champ électrique interne au PM (électrode de focalisation) et donnent naissance à des électrons secondaires au niveau des dynodes. Ces électrons

secondaires vont à leur tour être accélérés et frappent la seconde dynode pour générer d'autres électrons. La mise en place de plusieurs dynodes permet de multiplier le nombre d'électrons, figure 3.1. En fin du parcours, les électrons sont collectés par une anode. En sortie du PM, les électrons donnent une impulsion électrique dont l'intégrale sous la courbe est proportionnelle à l'énergie déposée dans le cristal par le photon de 511 keV. Un circuit de coïncidence analyse chaque tête de détection pour analyser les photons en coïncidence. Deux photons en coïncidence s'ils activent deux têtes de détection durant un intervalle de temps donné. En remarque, au niveau de la photocathode, il est possible d'avoir des émissions d'électrons thermiques qui sont à l'origine du bruit de fond du PM.

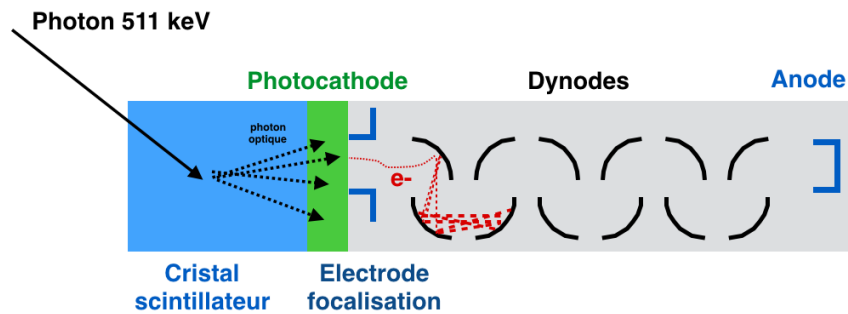


FIGURE 3.1 – Schéma de la tête de détection d'un système TEP.

Types de coïncidence

Dans la pratique, il existe 4 types de coïncidence enregistrés par le détecteur, figure 3.2 :

- Les coïncidences vraies correspondent au signal dont la position de la ligne de réponse est exacte. Le détecteur capte les deux photons de 511 keV en coïncidence vraie.
- L'absence de détection de l'un des deux photons de 511 keV sur une ligne de réponse diminue l'efficacité de détection. Pour résoudre ce manque de sensibilité, un scintillateur doit avoir une densité élevée pour augmenter la section efficace de l'effet photoélectrique.
- Les coïncidences diffusées implique que l'un des deux photons a subi un effet Compton et a changé de direction. La ligne de réponse est faussée ce qui induit une mauvaise estimation de la ligne de réponse. Ce phénomène résulte une image reconstruite plus floue. Pour mieux discriminer les photons diffusés, le cristal doit avoir une bonne efficacité de conversion lumineuse ce qui améliore la statistique.
- Les coïncidences aléatoires représentent le bruit dans les images. Lorsque deux photons de 511 keV ou diffusés parviennent à activer deux cristaux face à face dans la fenêtre temporelle. Mais ces photons n'ont pas en commun le même lieu d'annihilation. Une ligne de réponse est créée qui représente le bruit dans l'image reconstruite. Le choix d'un cristal ayant une constance de décroissance lumineuse faible permet de réduire la fenêtre temporelle et de mieux discriminer

les coïncidences aléatoires. De plus, un filtre des lignes de réponses peut être appliqué. Seul les lignes de réponses susceptibles de traverser le patient ou l'animal sont enregistrées.

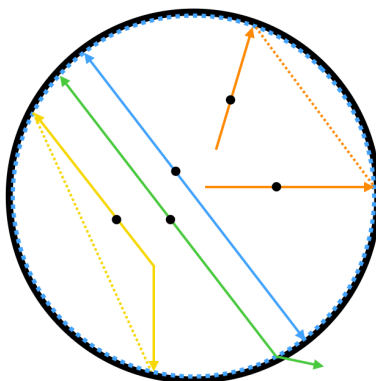


FIGURE 3.2 – Schéma représentant les différentes coïncidences possibles dans un système TEP :

- bleu : vraie
- vert : non détection
- jaune : diffusée
- orange : aléatoire

Sinogramme

Les deux informations principales données par la couronne de détection sont l'angle de la ligne de coïncidence et la distance radiale où se trouve la ligne de réponse. L'angle de la ligne est donné selon les positions de détections par les deux têtes de détection.

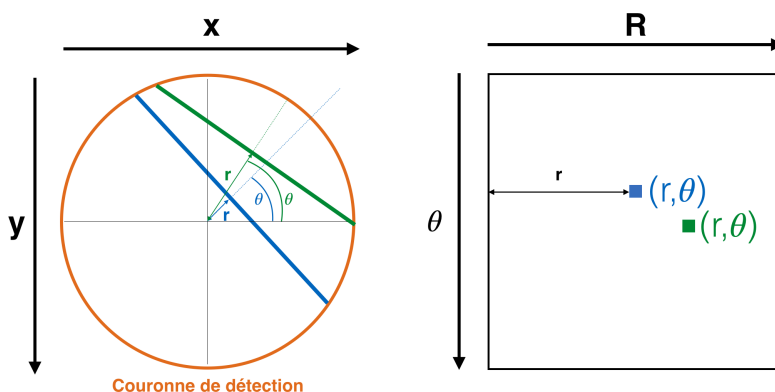


FIGURE 3.3 – Schéma représentant deux lignes de réponses issues de deux annihilations dans l'espace réel (x,y) avec la couronne de détection et leur projection dans l'espace (R,θ) dans un sinogramme.

Les données ou les projections sont stockées ensuite sous la forme d'un sinogramme 2D. C'est un tableau en deux dimensions contenant la distribution en fonction de l'angle θ (ligne) et du rayon r (colonne), figure 3.3. Dans un sinogramme 3D, le tableau gagne une 3ème dimension qui est l'angle ϕ . Cet angle représente l'angle de la ligne de coïncidence entre les deux couronnes distinctes dans le cadre d'un système TEP cylindrique.

Reconstruction

Il faut rappeler que le système donne un sinogramme dans l'espace (R,θ) . Pour visualiser une image (x,y) de la biodistribution du radiotraceur, il faut convertir le sinogramme (R,θ) en une image (x,y) .

Il y a la méthode de reconstruction de manière analytique avec l'utilisation de la transformée de Fourier et de la transformée de Radon pour passer un espace (R,θ) en un espace (x,y) sous le nom de rétroprojection filtrée [Zeng 01].

La reconstruction itérative tente de chercher la solution de manière discrète. Le principe est d'estimer un objet f . Lorsque nous projetons cet objet f avec une matrice du système R , cette opération doit donner une projection estimée p proche de la projection obtenue avec le détecteur, équation (3.3).

$$\bar{p}_i = \sum_{j=1}^N R_{ij} f_j \quad (3.3)$$

Pour estimer cet objet, la première solution serait d'inverser la matrice R . Mais en général, cette matrice n'est pas inversable ou la solution n'est pas unique car il est impossible d'obtenir une infinité de projections. Pour estimer l'objet f , l'algorithme pose une solution initiale f_n et l'objet est projeté par la matrice du système R . Une comparaison entre la projection estimée p_n et la projection réelle p est faite avec une fonction de minimisation. Si p_n ne satisfait pas, f_{n+1} est corrigée et est réintégrée dans la boucle itérative pour chercher p_{n+1} qui diminuera la fonction de minimisation. L'algorithme itératif s'approche de manière statistique et que le signal mesuré suit une distribution de Poisson à cause de la nature poissonnien pour la détection des particules. L'algorithme MLEM (Maximum-Likelihood Expectation Maximisation) se repose sur le maximum de la vraisemblance pour minimiser la fonction de minimisation [Shepp 82]. Cette méthode est accélérée par le principe des sous-ensembles ordonnés OSEM [Hudson 94]. Nous détaillerons l'algorithme MLEM au chapitre 4 pour l'amélioration des images autoradiographiques.

3.2.2 Caractéristique du système TEP IRIS

Pour faire les examens TEP sur les souris, l'IRIS de chez Inviscan est utilisé. Le tableau 3.1 ci-dessous résume les caractéristiques du scanner IRIS utilisé. Le système TEP est composé de 16 modules de détections pour former deux octogones adjacents [Belcari 17]. Chaque module est composé de 27 x 26 cristaux LYSO : Ce de taille 1,6 x 1,6 x 12 mm², figure 3.4.

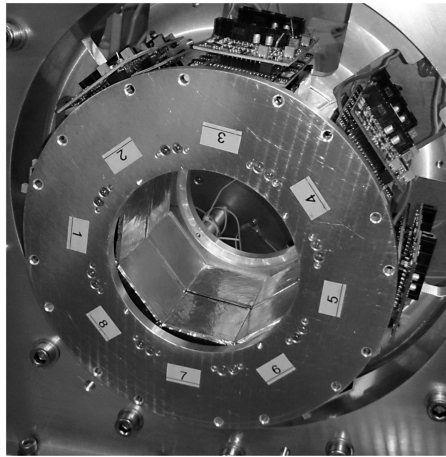


FIGURE 3.4 – Photographie du système TEP IRIS avec les deux octogones adjacents pour la détection des lignes de coïncidence.

Sensibilité	>9% entre 250 keV et 750 keV
FOV axial	94 mm
FOV trans-axial	81 mm
Résolution spatiale	1,1 mm au centre
Résolution énergétique	<13%
Résolution temporelle	1,8 ns

TABLE 3.1 – Caractéristiques du TEP IRIS Inviscan

3.3 Recalage et fusion des images

L'autoradiographie donne une image fonctionnelle avec la perte de l'information anatomique. Le recalage d'image repose sur le déplacement d'une image par rapport à une image de référence pour que cette dernière s'aligne exactement. Pour mieux analyser et interpréter l'image autoradiographique, le recours au recalage d'image AR avec l'imagerie optique est nécessaire. Le recalage est caractérisé par 4 critères [Noblet 06] et [Barillot 99] :

- Les points communs ou les attributs permettent d'avoir un repère spatial afin d'aider le recalage. Les points peuvent être extrinsèques comme une source radioactive ponctuelle dans l'image AR et le contenant de cette source dans l'image optique. Les points intrinsèques peuvent être des motifs communs entre l'image AR et l'image optique comme les ventricules ou le bord du cortex.
- Lors du recalage, une mesure en similarité permet de quantifier le recalage et la qualité de la méthode.
- Le choix de la méthode de déformation. Il y a des déformations globales de l'image ou locales avec des transformations.
- La méthode d'optimisation permet d'améliorer le recalage en se basant sur les données de mesure en similarité.

Il est difficile de résumer toutes les transformations mais nous énumérons les caractéristiques des

transformations. Elles se distinguent en deux catégories : les modèles linéaires et non-linéaires. Ces catégories sont divisées en sous groupe entre des transformations sur l'image globalement ou localement.

La méthode de recalage la plus simple est la sélection des attributs communs entre l'image de référent et l'image à recaler, figure 3.5. Les coordonnées des attributs servent ensuite à estimer une matrice de transformation pour le recalage. Cette méthode est simple à employer dans le cas du recalage des images multimodales, car les informations communes entre les images ne sont pas évidentes à déterminer. Les erreurs apparaissent durant la sélection des attributs. Pour appliquer cette méthode, nous allons utiliser le logiciel Matlab. Matlab est un langage de programmation composé d'une librairie de fonction afin de manipuler les images. Pour la sélection des attributs entre les images, la fonction *cpselect* enregistre les couples de points communs entre les deux images. La fonction *fitgeotrans* estime une transformation selon le choix de l'utilisateur. Enfin, la fonction *imwarp* recale l'image en se basant sur la transformation estimée.

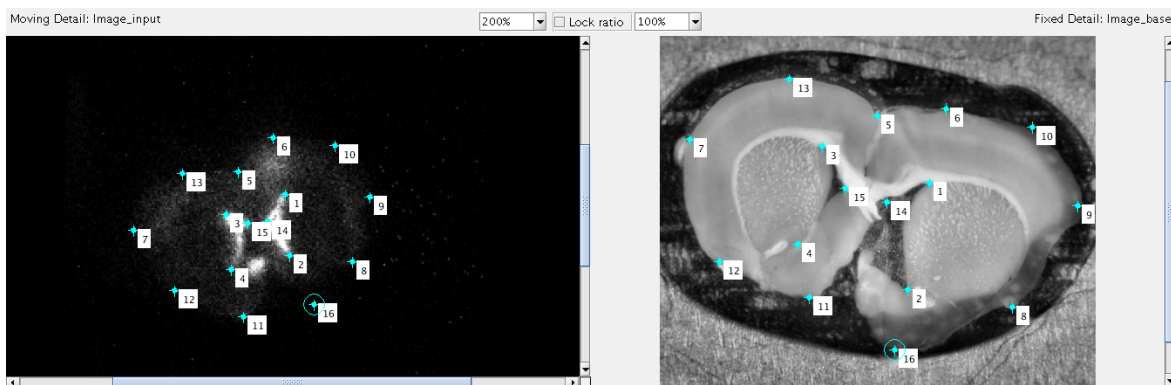


FIGURE 3.5 – Interface graphique de Matlab pour la sélection des attributs communs par l'utilisateur entre l'image AR et l'image optique.

La deuxième méthode se base sur la recherche d'une transformation qui maximise la similarité en intensité des pixels dans toute l'image. Cette méthode permet d'automatiser le recalage en évitant la recherche manuelle des attributs en commun. Pour appliquer cette méthode, la fonction *imregister* de Matlab permet de recaler les images en mettant des paramètres pour la métrique basant sur l'information mutuelle entre les deux images $I(X : Y)$ [Mattes 01] [Kim 97] et l'optimisation [Styner 00].

Pour ce travail, les deux méthodes mentionnées précédemment permettent de recaler les images AR avec les images optiques afin de mieux interpréter la distribution des radiotraceurs.

$$I(X : Y) = \sum_{x \in X} \sum_{y \in Y} p(x, y) \log \frac{p(x, y)}{p(x)p(y)} \quad (3.4)$$

avec p la fonction densité probabilité.

Pour recaler les images optiques de coupes successives, nous utilisons BrainVISA. Cette méthode de recalage se base sur la similarité en intensité entre les pixels en coupant l'image à recaler en sous-

bloc nommée sous le nom de *block-matching registration* [Ourselin 01]. Chaque bloc va se déplacer sur l'image de référence pour s'aligner. La transformation estimée est enregistrée. Ces estimations permettent ensuite de calculer une transformation rigide moyennée pour l'ensemble de l'image.

3.4 Mesure de la performance du recalage

Pour quantifier le recalage entre les coupes successives avec BrainVISA et les images après chaque itération dans la reconstruction MLEM, l'indice Structural SIMilarity où SSIM permet de comparer la différence entre l'image de référent et l'image à recalage [Wang 04]. Un mauvais recalage a pour conséquence une valeur SSIM qui tend vers 0. Cet indice prend en compte la luminance $l(x : y)$, le contraste $c(x : y)$ et la structure $s(x : y)$ entre l'image x et l'image y . Plus cet indice est proche de 1, les deux images comparées sont plus similaires.

$$(3.4) \quad l(x : y) = \frac{2\mu_x\mu_y + C_1}{\mu_x^2\mu_y^2 + C_1} \quad c(x : y) = \frac{2\sigma_x\sigma_y + C_2}{\sigma_x^2\sigma_y^2 + C_2} \quad s(x : y) = \frac{\sigma_{xy} + C_3}{\sigma_x\sigma_y + C_3}$$

Où μ et σ représentent la moyenne et l'écart-type des valeurs du pixel dans l'image, $C_i = (K_i L)^2$ représente la constante avec L la plage dynamique du codage des couleurs (image en 8 bits pour une couleur de 256 couleurs) et $K_i \ll 1$ une constante. Cette constante doit être identique dans les calculs.

SSIM est définie selon l'équation suivante entre :

$$SSIM = [l(x, y)]^\alpha \cdot [c(x, y)]^\beta \cdot [s(x, y)]^\gamma \quad (3.5)$$

Les coefficients α , β et γ donnent de l'importance pour le critère sur la similitude : la luminance, le contraste et la similarité structurelle. Par défaut, ces valeurs valent 1. Pour évaluer le SSIM, Matlab intègre une fonction native permettant d'obtenir la valeur de l'indice en mettant les deux images dans cette fonction afin d'obtenir un indice SSIM.

3.5 Autoradiographie avec une feuille de rose avec une solution

K^{18}F

Avant de faire de l'autoradiographie sur une coupe cérébrale, nous faisons une autoradiographie avec un fantôme végétal pour tester la capacité du Mimosa-28 à faire ce type d'imagerie. L'imagerie TEP sur le végétal a été largement utilisé pour étudier la biodistribution chez les plantes : la captation d'une plante de riz et de tomate [Uchida 04] [Li 14], la défense des feuilles d'Arabidopsis [Ferrieri 12]. Les applications avec l'autoradiographie sur le végétal sont aussi nombreuses pour gagner en résolution

spatiale en utilisant les films à émulsions [Navarrete 05], les plaques de phosphore [Büssis 98] ou les systèmes TEP planaire [Weisenberger 10].

3.5.1 Matériels et méthodes

Conditions expérimentales

Pour l'autoradiographie, une feuille de rose du type Mister Lincoln a été utilisée pour les manipulations. La feuille est maintenue droit et seule la tige est en contact avec une solution contenant du fluorure de potassium KF_2 avec l'isotope ^{18}F d'activité $75 \text{ MBq} \pm 5\%$ dans un volume d'eau 2,25 mL avec 8% d'éthanol pour rendre le milieu plus soluble. La feuille est laissée dans cet état pendant 2 h pour laisser pour la captation de la solution par capillarité. Au bout de 2h, la feuille a une activité de $3,2 \text{ MBq} \pm 5\%$ et elle est posée en contact avec le capteur. L'acquisition dure 1 h pour l'autoradiographie. Le capteur utilisé est celui avec la basse résistivité et un seuil de déclenchement à 12σ . La feuille est ensuite posée dans un microscope **SteREO Discovery V12 avec une lentille Zeiss Achromate S 1.25x** pour avoir une image optique. L'image optique de la feuille est calibrée avec le microscope et est utilisée pour mesurer la largeur des veines par utilisation d'ImageJ. L'image optique et l'image AR sont recalées et la fusion est faite avec Matlab avec l'utilisation de la méthode sur l'intensité globale avec une transformation rigide ou un recalage manuel.

3.5.2 Résultats et discussions

La figure 3.6(a) montre l'image autoradiographique obtenue. La distribution du radiotracer se répartit suivant un motif spécifique. L'image optique, figure 3.6(b) donne un ordre d'idées de la largeur des veines de la feuille allant de $50 \mu\text{m}$ à $200 \mu\text{m}$. La fusion informe que la captation de la solution contenant le ^{18}F se trouve majoritairement dans la veine principale et dans les veines secondaires, figure 3.7. Dans les veines de taille plus petite de l'ordre de $50 \mu\text{m}$, le signal est plus faible par rapport aux veines principales.

Initialement conçu pour la physique des hautes énergies, le capteur donne des résultats prometteurs pour faire l'autoradiographie. Avec une feuille de rose contenant d'une solution de ^{18}F , l'autoradiographie montre la captation dans les veines de grande taille. Mais l'image avec le profil du signal pour la veine à $54 \mu\text{m}$ montre une limite de détection, figure 3.8. Cette limite peut être causé par un manque de captation du ^{18}F dans les nervures de taille inférieure à $50 \mu\text{m}$ ou par la limite de la résolution spatiale. Pour une source de taille petite, étale le signal sur une surface plus grande et l'intensité est diminuée car la taille de l'objet est plus petite que la résolution spatiale. De plus, ce manque de signal peut être causé par un effet de volume partiel. Il y a la même concentration dans les veines mais le

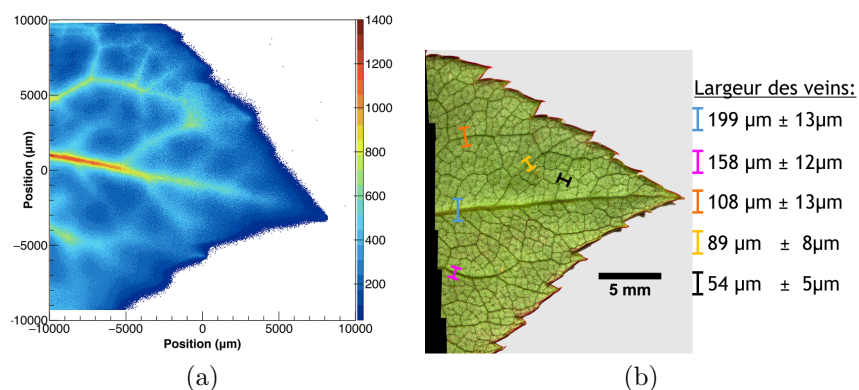


FIGURE 3.6 – (a) Autoradiographie de la feuille de rose avec la captation du ^{18}F après une exposition de 1h avec l'échelle en couleur représentant le nombre d'amas reconstruit par pixel. (b) L'image optique de la feuille par le microscope. Les bars donnent la largeur de la veine avec l'utilisation d'ImageJ.

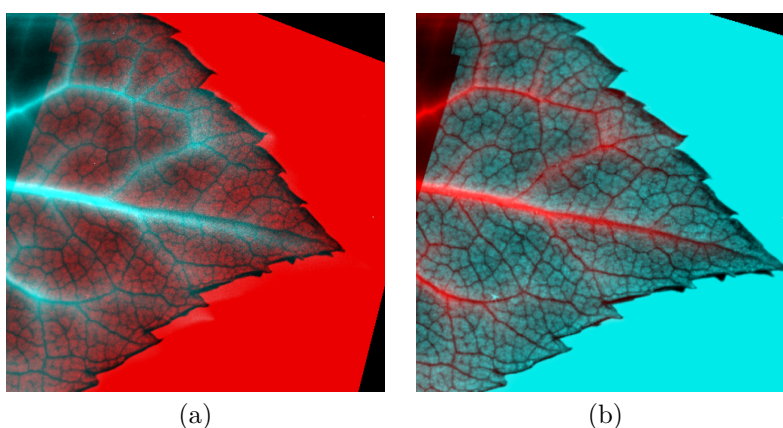


FIGURE 3.7 – Recalage et fusion des deux images, en rouge l'image AR comme image de référence et en bleu l'image optique comme l'image à recaler avec une transformation rigide par l'utilisateur (a) et avec une transformation automatique basant sur l'intensité (b).

signal est plus faible à cause du volume de la veine.

La deuxième cause est celui de l'échantillonnage de l'objet par les pixels sous le nom de "tissue-fraction effect". Il arrive qu'un objet ne corresponde pas complètement à la grille des pixels. Une partie de l'objet est vue par le pixel et donne un signal proportionnel à la surface vue par le pixel, figure 3.9. Dans un autre cas, si la surface du pixel est plus grande que l'objet, un objet petit contenant un signal hétérogène donne une image uniforme.

Nous avons fait l'hypothèse qu'entre les deux modalités (AR et microscopie) d'acquisition, l'objet reste fixe à part des mouvements de translation et de rotation lors du déplacement et de la pose de l'objet pour les acquisitions. La structure de la feuille est suffisamment solide pour garder la même forme entre les deux modalités. La transformation rigide donne une fusion correcte avec les correspondances entre le signal AR et l'anatomie de la feuille. Les deux méthodes de recalage, manuelle ou automatique, donnent de bon résultats pour recaler les images AR et les images optiques.

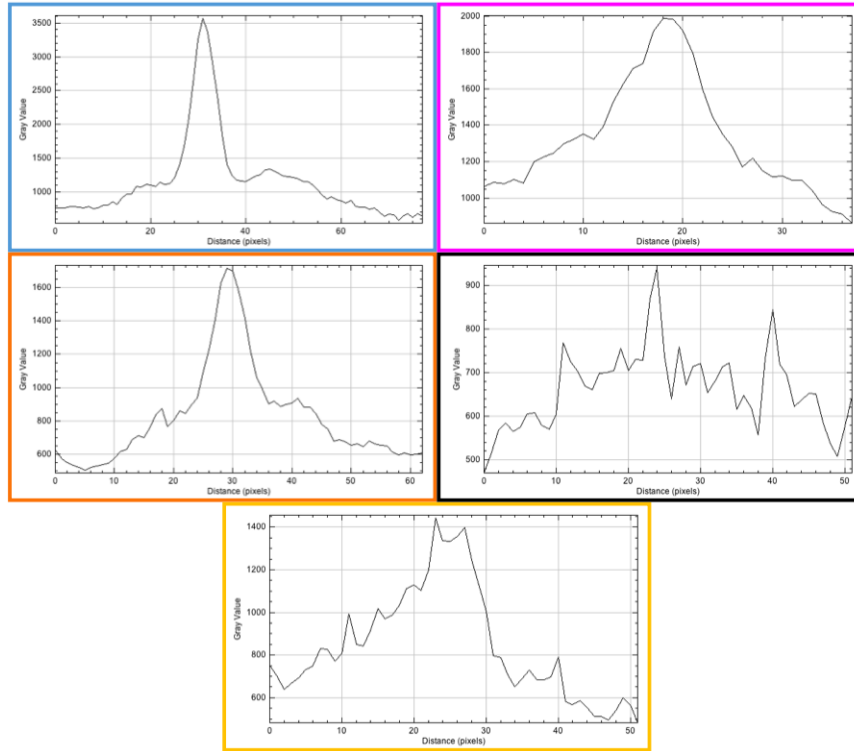


FIGURE 3.8 – Profile en intensité de la distribution dans les veines avec la couleur correspondante des bars dans la figure 3.6(b).

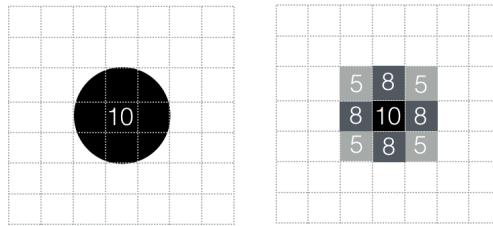


FIGURE 3.9 – Un objet de la forme d’un cercle avec une distribution uniforme du signal est posé sur le capteur pixélisé (à gauche). Le signal donné par le pixel est réparti proportionnellement selon la surface occupée par l’objet par rapport au pixel (à droite).

3.5.3 Conclusion

Pour conclure sur cette partie concernant l’autoradiographie avec la feuille de rose, le capteur montre ses capacités à faire de AR. Avec l’utilisation de l’isotope ^{18}F , utilisé en TEP, le capteur permet de voir des captations dans les veines de $100\ \mu\text{m}$ de large. Les limites sont causées par la résolution spatiale du capteur et la diffusion des particules β dans les milieux. La présence de l’air et de la matière végétale induise la perte de la localisation du lieu d’émission.

Le programme de recalage basé sur l’intensité globale améliore la compréhension de la captation en recalant et en fusionnant l’image AR et l’image optique. L’avantage de cette méthode de recalage est l’automatisation du programme sans l’intervention de l’utilisateur.

Ces méthodes ouvrent la possibilité de faire de l'imagerie AR dans d'autres parties de la plante comme les racines ou de faire de l'autoradiographie cérébrale chez les souris pour voir la distribution d'un analogue au glucose, le ^{18}F -FDG.

3.6 Autoradiographie cérébrale avec la TEP avec le ^{18}F -FDG chez la souris

L'imagerie TEP permet dans le cadre de cette thèse de connaître initialement la biodistribution du radiotracer avant de faire l'autoradiographie pour obtenir des images avec une meilleure résolution spatiale par rapport à l'image TEP. Comme nous avons vu dans la section consacrée sur le ^{18}F -FDG, ce radiotracer est utilisé pour étudier la biodistribution du glucose dans l'organisme en clinique et en préclinique dans le cas du traitement du cancer. Nous allons utiliser ce radiotracer pour faire de l'imagerie TEP puis de l'autoradiographie.

3.6.1 Matériels et méthodes

^{18}F -FDG

Le fluor 18 (^{18}F) est associé à un glucose pour obtenir un analogue du glucose le ^{18}F -FDG (2- ^{18}F -Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose). Pour cela, l'atome ^{18}F vient se substituer à la place du groupe hydroxyle en position C-2 dans le glucose. Le ^{18}F -FDG est synthétisé grâce à un module de synthèse All In One de Trasis en suivant la méthode de [Hamacher 86]. Le précurseur du triflate de mannose (1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-trifluorométhanesulfonyl-D-mannopyranose de qualité GMP, CAS 92051-23-5), K2.2.2., les cartouches 4,7,13,16,21, 24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo [8.8.8] hexacosane, CAS 23978-09-8 et QMA Carbonate Accell plus ont été achetés chez ABX (Allemagne).

Les cartouches Sep-Pak light Accell plus CM, Alox neutre (oxyde d'aluminium) et Sep-Pak plus tC18 ont été achetées auprès de Waters. Les cartouches tC18 Environmental ont été activées avec 5 ml d'éthanol, puis avec 10 ml d'eau déminéralisée pure. L'eau déminéralisée pure a été produite par un système de purification PureLab Option Q de Veolia avec une résistivité de 18,2 M Ω .cm. L'hydroxyde de sodium et l'acide chlorhydrique en qualité de synthèse ont été obtenus chez Aldrich. L'analyse par chromatographie sur couche mince a été effectuée sur un lecteur de radiochromatographie MiniGita de chez Raytest après élution de la plaque de gel de silice avec 95/5 acétonitrile-eau.

La production du ^{18}F est faite au cyclotron Cyréc (Cyclotron pour la recherche et l'enseignement) par la réaction $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ avec l'utilisation de l'eau lourd [^{18}O]H₂O à 98% sur une cible de 1 mL de niobium. Après l'irradiation, le contenu de la cible a été transféré sous pression d'hélium sur l'automate.

La cartouche QMA a été éluée avec une solution contenant 24 mg de K₂.2.2 et 4 mg de K₂CO₃ dans du CH₃CN/H₂O. Le complexe a été évaporé à sec et le précurseur (24 mg dans 1,5 ml d'acétonitrile) a été ajouté. L'hydrolyse a été effectuée après évaporation du solvant par addition de NaOH (0,3 M, 2 mL) à température ambiante. La solution a été neutralisée et purifiée par des cartouches Sep-Pak résine tC18 et résine neutre et échangeuse de cations Alox. Le produit final a été obtenu dans une solution tampon au phosphate 0,15 M à pH 7,2 avec une activité volumique entre 750 et 1000 MBq/mL.

Des aliquotes de la solution ont été diluées dans du NaCl à 0,9% pour pouvoir injecter chez la souris. Pour vérifier la qualité de la synthèse du ¹⁸F-FDG, une chromatographie sur couche mince est effectuée avec MiniGita de chez Raytest.

Le principe de la chromatographie est de séparer les composants d'une solution basée sur le coefficient de partage. Selon la mobilité du soluté, la distance par rapport à la ligne de dépôt ou le temps de rétention (différence de temps entre l'apparition du pic et le moment de l'injection de la solution dans la colonne) permettent de différencier les solutés. Dans le cadre du MiniGita, le détecteur est sensible aux photons de 511 keV émis depuis la plaque et donne le nombre de coups en fonction de la distance balayée sur la plaque, figure 3.10. L'analyse donne un pic centré à 40 mm. La solution obtenue est propre, composée majoritairement le radiotraceur. Un pic au début de la plaque représenterait la présence du ¹⁸F seul et le pic à la fin représenterait le ¹⁸F sous une autre forme que celle du radiotraceur.

Pour les analyses avec le radiotraceur ⁶⁴Cu-P140, nous utilisons la chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP). Cette méthode se base sur la détection des rayons UV ou visibles au lieu des photons de 511 keV pour analyser la solution.

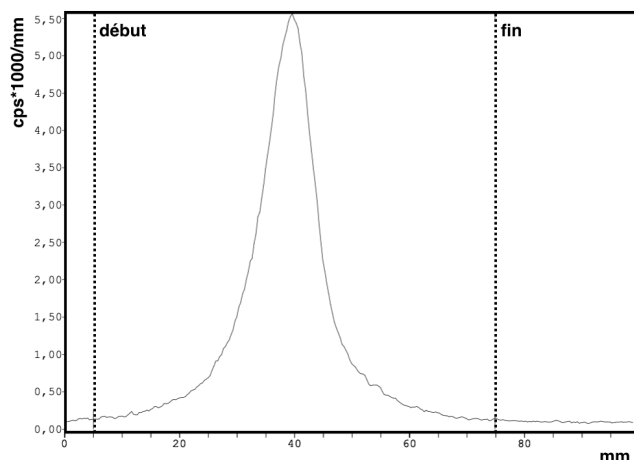


FIGURE 3.10 – Profil du nombre de coups/mm vu par le capteur MiniGita de chez Raytest de la plaque chromatographique avec la solution ¹⁸F-FDG au bout de 6h après la synthèse.

Une fois injectée, le ¹⁸F-FDG est métabolisé par les cellules en entrant dans la même voie que celle du glucose normal et il est phosphorylé. Mais dans le cycle de la glycolyse, le manque du 2ème

groupement de OH empêche le ^{18}F -FDG de continuer dans le cycle. Le blocage du radiotraceur permet de faire une image de la biodistribution à cet instant. Le ^{18}F se désintègre en donnant un positon et un neutrino et devient un ^{18}O . L'oxygène ^{18}O s'associe à un ion H^+ dans le milieu pour redevenir un glucose qui pourra ensuite être métabolisé par la cellule.

La quantité de ^{18}F -FDG est proportionnelle par rapport à la consommation de glucose par les cellules. Dans l'imagerie TEP, les cellules tumorales donneront plus de signal par rapport aux cellules saines car les cellules tumorales consomment plus de glucoses pour se multiplier de manière incontrôlée et elles captent plus de glucoses à cause d'une sur-régulation des récepteurs au glucose [Annibaldi 10].

Manipulations

Dans le cadre de cette thèse, les souris et les expériences sur l'animal sont approuvées par le ministère de la recherche avec les avis du C.R.E.M.E.A.S de Strasbourg (Comité Régional d'Ethique en Matière d'Expérimentation Animale de Strasbourg) avec le numéro de saisine **2943**. Pour l'imagerie TEP et AR, les souris blanches MRL/lpr de 11 semaines sont utilisées avec une mise à jeun de 5 h. Ces souris présentent des symptômes lupiques aux 11èmes semaines. Nous injectons $34,99 \text{ MBq} \pm 5\%$ de ^{18}F -FDG pour un volume de $200 \mu\text{L}$ chez une souris mâle de 38,7 g. Après une heure de biodistribution endormie, la souris est ensuite placée dans le scanner TEP pour obtenir la biodistribution du FDG avec une acquisition de 10 min.

Après l'examen TEP, l'animal est immédiatement sacrifié par dislocation cervicale et le cerveau est extrait. Pour l'une des souris utilisée, le poids du cerveau est de 402,8 mg avec une activité de $407 \text{ kBq} \pm 5\%$ mesurée par ISOMED 2010. Une coupe est effectuée au préalable au niveau de la séparation entre le cervelet et les hémisphères avec un scalpel pour créer une surface plane. Le cerveau est ensuite posé avec l'axe "avant" vers le haut sur une lamelle de microscope de taille $24 \times 60 \times 0,16 \text{ mm}$ servant de support. Une goutte de colle à prise rapide à base de cyanoacrylate permet de fixer le cerveau (surface plate) avec la lamelle. Un examen TEP avec le cerveau retiré est effectué pendant 10 min.

Après ce second examen TEP, nous utilisons le vibratome Leica VT1200 S pour obtenir des coupes cérébrales. Pour maintenir durant la coupe, une couche d'agarose de 4% (4 g pour 100 mL d'eau) enrobe la totalité du cerveau. Le milieu est rempli d'eau. Pour les paramètres de la coupe, l'épaisseur est de $50 \mu\text{m}$ avec une amplitude de 1 mm et une vitesse de 0,20 mm/s en suivant les méthodes de [Mattei 15], figure 3.11(a).

Pour chaque coupe, un appareil photo **Canon 700D avec un objectif de 100 mm** dédié pour la photo macroscopique prend une image optique de la surface du cerveau et de la coupe extraite, figure 3.11(b). Un système de montage pour l'appareil photo est spécialement conçu pour maintenir l'appareil stable durant la prise de vues. Chaque coupe de $50 \mu\text{m}$ est posée ensuite sur une lamelle de

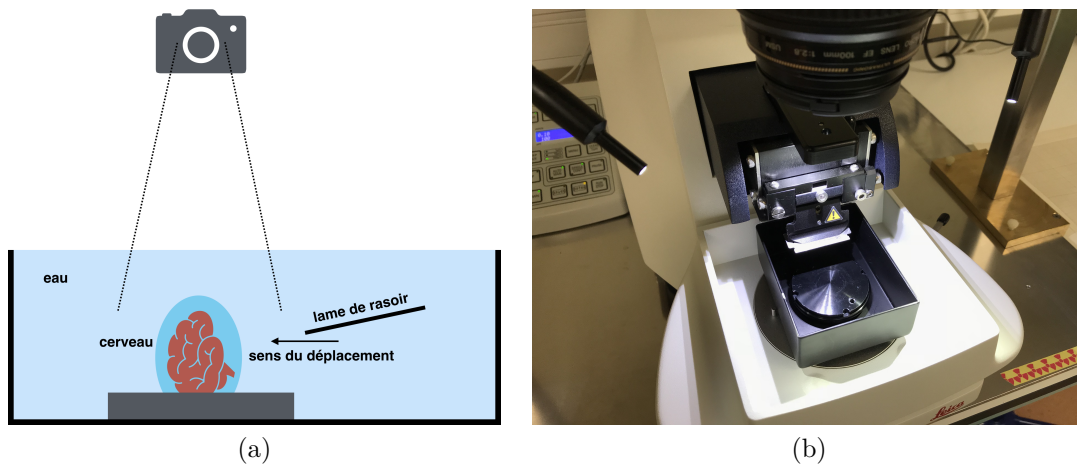


FIGURE 3.11 – (a) Schéma des conditions expérimentales avec le cerveau posé avec l'axe "avant" vers le haut enrobé par de l'agarose à 4%. L'ensemble est maintenu dans l'eau. La lame du vibratome (symbolisée par un trait noir) effectue la découpe suivant la direction indiquée par la flèche. Un appareil photo placé au-dessus effectue les images macroscopiques de la surface du cerveau. (b) Photographie du vibratome avec l'appareil photo au-dessus de la zone de coupe

microscope de taille $24 \times 60 \times 0,16$ mm servant de support pour le transport vers les capteurs CMOS. La pellicule d'eau est enlevée avec un papier absorbant et une goutte d'huile Rotitherm M220 est posée sur la coupe pour préserver la coupe humide lors de l'acquisition car la température à la surface du capteur pouvait monter à 34°C . Cette huile est utilisée pour sa viscosité et sa résistance à des hautes températures. La coupe est déposée sur le capteur avec la répartition suivante : capteur, coupe et lamelle. L'acquisition dure 4 heures.

Recalage des images des coupes successives

Le recalage des images optiques se fait avec l'utilisation de BrainRAT suivant l'algorithme "block-matching". Les images des surfaces sont préalablement converties en image sur 8 bits puis concaténer dans une matrice 3D de taille hauteur x largeur x nombre d'images. La matrice 3D concaténée sert de base pour comparer avec la matrice résultante du programme BrainRAT. Pour comparer le résultat, l'indice SSIM est utilisé. L'indice SSIM est autant proche de la valeur 1 si l'image de la coupe est alignée avec l'image de la coupe qui précède. La variation de l'indice SSIM en fonction des coupes l'une par rapport à celle qui précède doit être proche de 1. De plus, les coupes font $50 \mu\text{m}$ d'épaisseur. Les images entre 2 coupes peuvent être considérées comme similaires. Les images AR et optiques sont recalées en se basant sur l'intensité globale dans l'image via Matlab.

Rapport signal sur bruit

Pour analyser l'image autoradiographique, nous utilisons le rapport signal sur bruit (SNR) ainsi que le contraste pour voir l'évolution de la qualité d'image en fonction du temps d'acquisition. Le

SNR permet de quantifier la qualité du signal par rapport au bruit. Le signal vrai est celui qui est à l'origine d'un positon émis depuis le tissu qui arrive de manière quasi perpendiculaire par rapport à la surface de détection. Le bruit est le signal venant des bruits mentionnés dans le chapitre 2, des positons ayant une forte diffusion au sein du tissu et des photons de 511 keV qui peuvent donner un signal. Le contraste permet de quantifier le rapport entre une zone intense par rapport à une zone avec un signal atténué. Pour chaque intervalle de temps, le SNR et le contraste sont calculés en fonction du temps passé. Nous définissons ces deux mesures suivantes :

$$SNR = \frac{m_{signal}}{s_{background}} \quad (3.6)$$

$$C = \frac{m_{signal} - m_{background}}{m_{signal} + m_{background}} \quad (3.7)$$

Où m et s est la valeur moyenne des coups et l'écart-type respectivement dans la région d'intérêt.

Repère spatial

Pour mieux se repérer dans l'espace avec les images TEP, nous utilisons ces repères, figure 3.12. L'axe X représente l'axe allant de l'antérieur vers le postérieur. L'axe Y représente l'axe allant du supérieur (dos) vers l'inférieur (ventre). L'axe Z représente l'axe allant de la gauche vers la droite de la souris.

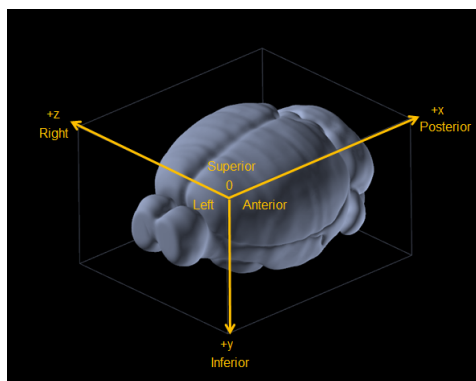


FIGURE 3.12 – Schéma du repère spatial avec l'axe X, Y et Z représentant les différents axes. Source : Allen Brain Atlas.

3.6.2 Résultats et discussions

Imagerie TEP

Les images des examens TEP avec la souris MRL/lpr et le cerveau retiré sont présentées ci-dessous. Dans la figure 3.13, la biodistribution du ^{18}F -FDG donne une captation importante au niveau des yeux

et une captation plus faible dans le cerveau. Lorsque le cerveau est retiré, l'examen TEP montre une distribution avec une tendance homogène. Dans la figure 3.14 à gauche, la captation se distribue de manière égale entre les deux hémisphères.

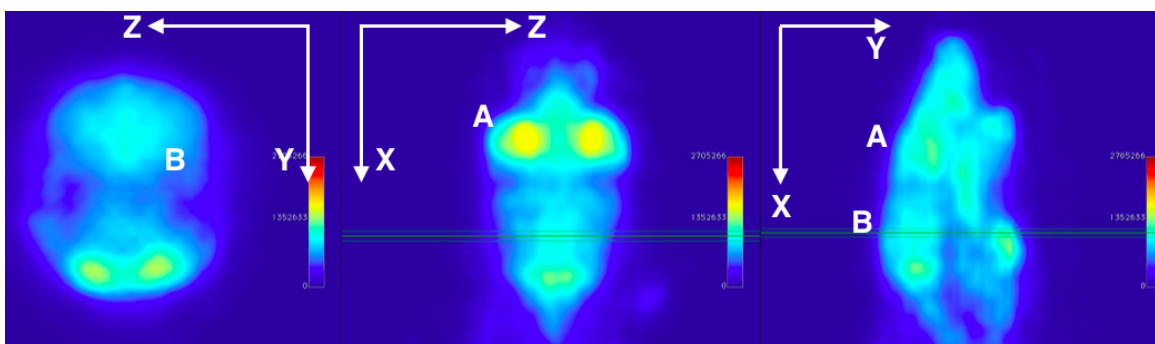


FIGURE 3.13 – Image TEP de la souris au bout 1 h de biodistribution avec le ^{18}F -FDG pour une acquisition de 10 min à haute résolution. De gauche à droite : plan transverse, plan coronal, plan sagittal. A : yeux, B : cerveau.

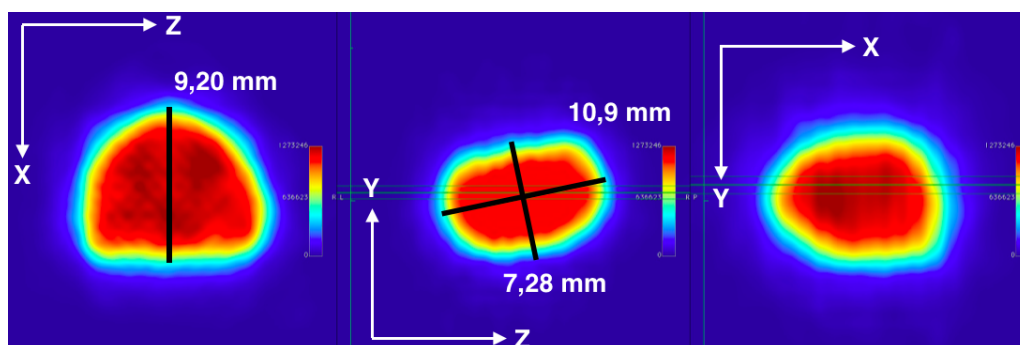


FIGURE 3.14 – Image TEP du cerveau retiré avec le ^{18}F -FDG pour une acquisition de 10 min à haute résolution.

Avec l'examen TEP, nous pouvons initialement connaître la biodistribution du ^{18}F -FDG chez la souris avec une résolution spatiale de 1,1 mm. La captation importante au niveau des yeux est causée par la consommation du glucose par les glandes Harderian. Des travaux démontrèrent cette consommation du glucose en enlevant cette glande sur un œil de la souris avant l'injection du ^{18}F -FDG. Les résultats montrèrent une absence de captation au niveau de l'œil où la glande a été enlevée [Brammer 07] et [Kim 14]. La fonction de cette glande est très peu étudiée mais cette glande sécrète notamment de la porphyrine qui joue un rôle dans les photorécepteurs et la lubrification de l'œil. Une hypothèse serait que la lumière ambiante stimule la consommation du glucose par cette glande. Au niveau du cerveau, avec une résolution spatiale de 1 mm, il n'est pas possible de voir une biodistribution hétérogène du cerveau, figure 3.13.

L'examen TEP avec le cerveau retiré montre une captation symétrique entre les deux hémisphères, figure 3.14 à gauche. Cette image permet mieux de se concentrer sur la captation du cerveau seulement

sans présence d'autres organes comme les yeux ou les organes buccaux avec leur captation importante du radiotracer. Cet examen permet de repérer approximativement les zones "chaudes" afin de faire des images AR par la suite.

Image autoradiographique

Au bout de 4 h d'acquisition, nous obtenons cette image autoradiographique avec le capteur Mimosas-28, figure 3.15(a), avec l'image optique de la surface correspondante, 3.15(b). La coupe se situe approximativement à 1,3 mm du Bregma et 5,1 mm d'Interaural en comparant l'image optique avec un atlas cérébrale d'une souris. La captation du ^{18}F -FDG n'est pas homogène dans la coupe cérébrale. Elle se distribue dans différentes régions du cerveau symétriquement. L'image optique présente un repliement au niveau du cortex à gauche. Ce défaut se retrouve sur l'image AR avec un cortex déformé à cet endroit. Par lecture de la fusion de l'image AR avec l'image optique, figure 3.16 et 3.15(a), il y a une concentration élevée du radiotracer au niveau des striata avec des valeurs de l'ordre de 170 coups/pixel. Cette zone se trouve sous la partie blanche qui est le corps calleux. Il y a une captation plus faible au niveau du cortex avec des valeurs entre 80 à 100 coups/pixel. Les cavités ne présentent pas de captation comme l'espace entre les deux hémisphères qui ont des valeurs inférieures 10 coups/pixel.

Avec une résolution 10 fois meilleure que le système TEP, AR permet de mieux visualiser la distribution du radiotracer dans une coupe. Malgré les précautions, l'eau restante est une source de bruit autour de la coupe et en bas de l'image, figure 3.15(a). L'image AR n'est pas symétrique à cause des mouvements de la coupe en contact avec le capteur lors du dépôt. Le poids de la lamelle, qui n'est pas négligeable, peut tasser la coupe. Le mouvement reste faible car le recalage basant sur l'intensité arrive à retrouver les motifs entre les deux images, figure 3.16.

En fonction du temps passé pour l'acquisition, le SNR et le contraste sont calculés pour les régions d'intérêts au niveau du striatum et une région en dehors de la coupe cérébrale (couleur noire et rouge dans la figure 3.15(a) respectivement), figure 3.18. Le SNR se stabilise au bout de 2h d'acquisition avec la valeur de $\text{SNR} = 142 \pm 21$ puis commence à décroître, figure 3.18(a). Le contraste augmente et reste constant à partir de 2h, à une valeur de $C = 0,98 \pm 0,05$. L'analyse de l'évolution du SNR et du contraste en fonction du temps d'acquisition permet de voir le temps optimal pour faire les acquisitions AR avec le maximum du SNR et minimisant le temps. Il suffit de 2h pour atteindre le pic du SNR. La figure 3.17 montre que nous avons une image proche avec celui de 4h avec un calcul sur la similitude structurelle (SSIM) entre les deux images. L'indice SSIM entre les deux images est de 0,94.

Les incertitudes sur les valeurs du SNR et du contraste sont élevées car cette méthode s'applique à des images ayant une distribution uniforme dans la région d'intérêt. Dans notre cas, la distribution

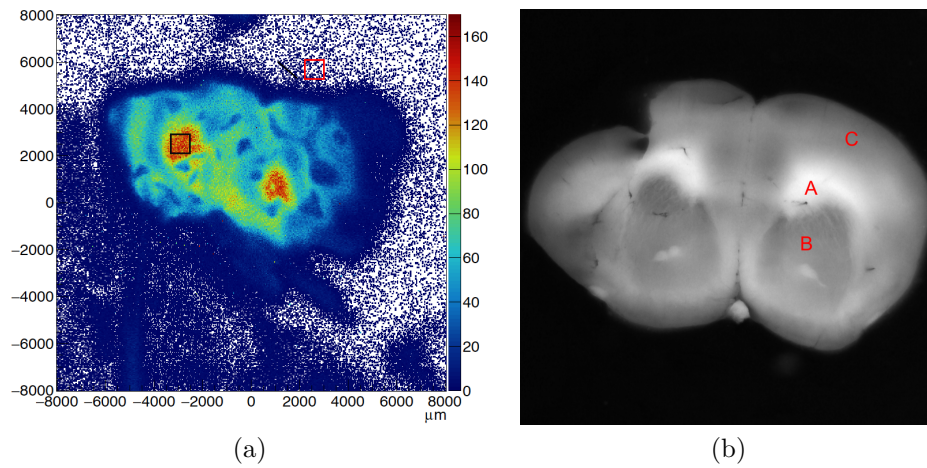


FIGURE 3.15 – (a) Autoradiographie cérébrale selon le plan coronal de la souris MRL/lpr après 1h de biodistribution avec un temps d'acquisition de 4h avec les ROI en **noir** et en **rouge**. L'échelle en couleur représente le nombre d'amas reconstruit dans un pixel. (b) Image optique de la surface du cerveau qui correspond à la coupe mise sur le capteur : A = Corps calleux, B = Striatum, C = Cortex.

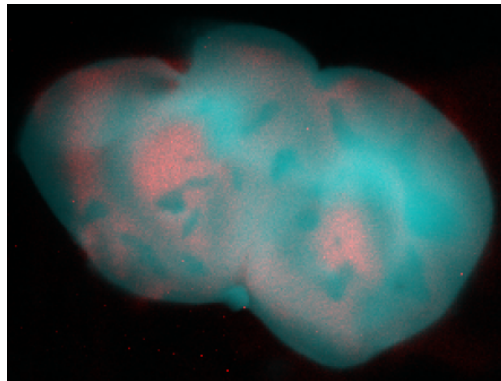


FIGURE 3.16 – Recalage et fusion des deux images, en rouge l'image AR comme image de référence et en bleu l'image optique comme l'image à recalibrer.

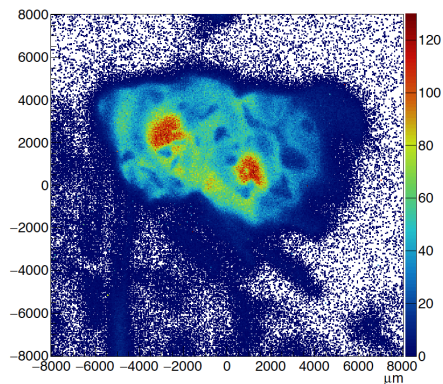


FIGURE 3.17 – Autoradiographie de la coupe au bout de 2h d'acquisition.

au niveau du striatum n'est pas homogène. En réduisant la taille de la ROI, le manque de statistique amplifie l'incertitude.

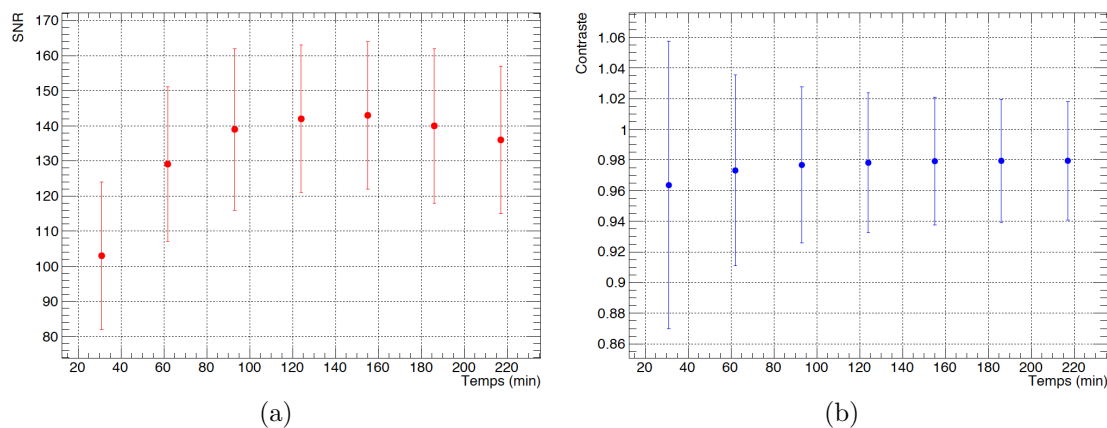


FIGURE 3.18 – Le SNR (a) et le contraste (b) en fonction du temps passé pour l’acquisition de l’image autoradiographique 3.15.

Reconstruction 3D imagerie optique

Le programme de recalage basé sur les intensités locales aligne les 36 images des coupes du cerveau. La visualisation avec Anatomist permet d’afficher les résultats, figure 3.19. Il est difficile de distinguer l’effet du recalage par BrainRAT car les coupes sont initialement alignées. En effet, le cerveau est maintenu fixé durant la découpe. Les modifications peuvent être apportées par le mouvement de la lame qui pousse le cerveau vers le sens de la découpe.

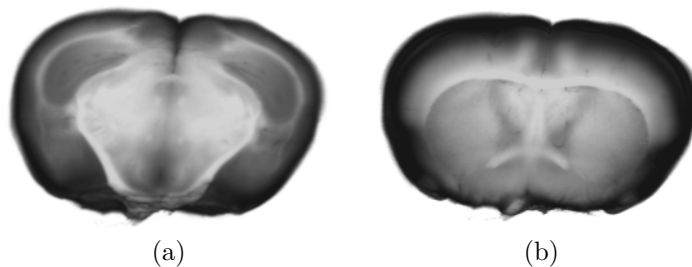


FIGURE 3.19 – Visualisation par Anatomist de l’image 3D des coupes cérébrale avant recalage (a) et après recalage (b).

La figure 3.20 montre la variation de l’indice SSIM entre la coupe i et la coupe $i + 1$, entre la coupe $i + 1$ et la coupe $i + 2$ etc... L’indice SSIM entre les images est proche de 1 et la variation entre les images avant le recalage et après le recalage sont similaires. Une différence remarquable de l’indice SSIM se trouve entre l’image $i = 20$ et l’image $i = 21$. Il y a une perte de la valeur SSIM à ce niveau pour les images avant le recalage.

3.6.3 Conclusion

Pour conclure concernant l’autoradiographie cérébrale avec le ^{18}F -FDG avec le système TEP, l’imagerie TEP permet d’explorer la biodistribution avant le sacrifice de l’animal. Le capteur donne ensuite

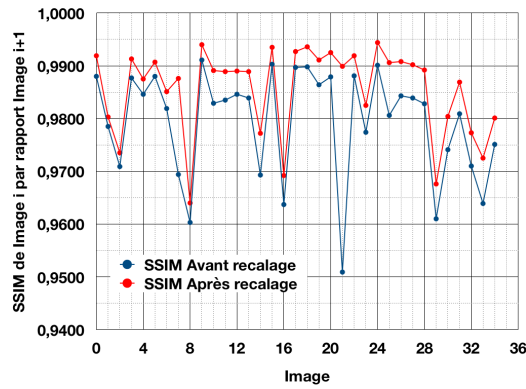


FIGURE 3.20 – Évolution de l’indice SSIM entre l’image optique de la coupe i par rapport à la coupe $i + 1$.

la possibilité de faire de l’autoradiographie cérébrale pour visualiser avec une meilleure résolution spatiale de la distribution dans la coupe de $50\ \mu\text{m}$ d’épaisseur nominale.

Le recalage automatique et la fusion avec l’imagerie optique permettent de mieux localiser le radiotracer en comparant l’anatomie de la coupe avec un atlas. Le recalage des images optiques des coupes de $50\ \mu\text{m}$ par BrainRAT permet de recaler une série de coupes afin de reconstruire en une image 3D. Il est possible à l’avenir de recaler les images AR entre eux avec la fusion de leur image optique correspondante afin d’avoir un volume contenant l’information anatomique et fonctionnelle. Ce volume pourra ensuite se recaler avec l’image 3D de l’examen TEP.

Les acquisitions des images AR permettent de connaître la distribution chez la souris lupique MRL/lpr avec le radiotracer ^{18}F -FDG. Dans la partie suivante, nous allons faire l’autoradiographie pour observer la distribution du peptide P140 avec un marquage aux ^{64}Cu .

3.7 Autoradiographie cérébrale avec la TEP avec le ^{64}Cu -P140 chez la souris

3.7.1 Matériels et méthodes

Application du peptide P140 chez la souris MRL/lpr, modèle du lupus

Le peptide P140 est un phosphopeptide issu de la protéine spliceosome U1-70k snRNP (small nuclear ribonucleoprotein). Ce peptide est particulièrement reconnu par les anticorps IgG et les cellules CD4^+ au niveau de la chaîne peptidique en position 131 à 151 [Monneaux 03]. Ce peptide est modifié par phosphorylation au niveau de la serine en position 140 en ajoutant un groupe de phosphate PO_3^{2-} . Les souris MRL/lpr (MRL lymphoproliferation strain) présentent les symptômes identiques chez un patient atteint du lupus. L’injection de ce peptide au sein des souris MRL/lpr augmentent la durée

de vie des souris et baisse les symptômes du lupus. Ce peptide inhibe l'activation des lymphocytes qui luttent contre le soi [Muller 11]. La localisation cérébrale reste inconnue et la connaissance de la biodistribution de ce peptide peut apporter des réponses concernant son action.

Dans le cadre de notre expérience, l'autoradiographie permet de localiser les radiotraceurs comme nous avons démontré dans la partie précédente avec l'analogue du glucose le ^{18}F -FDG. Pour localiser ce peptide P140 dans le cerveau, nous allons le fixer avec un isotope le ^{64}Cu . La fixation du ^{64}Cu avec le peptide P140 est faisable avec l'utilisation d'une cage DOTA.

Peptide P140 au ^{64}Cu

Le cuivre 64 est produit selon la réaction $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ à Cyréc. Une pièce d'or avec galvanisation du ^{64}Ni de 29,2 mg a été irradiée pendant 7 h par un faisceau de protons de 11 MeV pour produire du ^{64}Cu . La pièce a été transférée à distance vers un système automatisé fait maison pour la dissolution et la purification. Le $^{64}\text{CuCl}_2$ a été élué dans une résine échangeuse d'ions AG1X8 avec une solution de HCl 0,1M.

Un système HPLC (high performance liquid chromatography) Dionex U3000 a été utilisé, équipé d'un détecteur de radioactivité piloté par un détecteur UCI-50 et d'un détecteur DA de longueur d'onde 190 à 800 nm. Le contrôle de la qualité a été effectué à l'aide d'une colonne Thermo ScientificTM C18 SynchronisTM de 250 x 4,6 mm avec une granulométrie 5 μm . L'échantillon dilué dans de l'eau a été injecté (boucle de 20 μL) et élué dans les conditions suivantes : débit 0,7 mL/min ; gradient A 95% : B 5% à A 35% : B 65% sur 20 min puis A% 35 : B 65% pendant 5 min.

Le maléimide DOTA tetracarboxylic a été obtenu auprès de Chematech (numéro CAS 1006711-09-5, C22H34N6O9). Les solvants de qualité HPLC sont obtenus auprès de Fisher Chemical. L'acide trifluoroacétique TFA a été obtenu auprès de TCI (Tokyo Chemical Industry). L'eau désionisée pure, de résistivité 18,2 M Ω , a été produite par un système Purelab Option-Q (Elga, Veolia). Les échantillons radioactifs ont été comptés à l'aide d'un compteur ISOMED 2010 calibré pour le ^{64}Cu . L'eau a été évaporée à l'aide d'un évaporateur Reacti-VapTM (ThermoFischer ScientificTM) à 110-115 °C sous un flux d'azote dans des flacons Wheaton V-Vials de 5 ml. Les flacons ont été pré-traités pendant une nuit avec du HNO₃ de 0,1 M et ont été lavés à l'eau pure avant l'utilisation.

La synthèse du P140 et l'ajout du maléimide DOTA ont été effectués selon la synthèse ci-dessous par le Dr. Olivier Chaloin (CNRS, Immunologie, Immunopathologie et Chimie Thérapeutique, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg, France)

Le peptide P140 ayant à une extrémité un acide aminé cystéine terminal, un groupement thiol SH a été mis en réaction dans une solution tampon à la température ambiante avec un excès de maléimide DOTA, figure 3.21. La réaction a été contrôlée par HPLC analytique et purifiée par HPLC semi-

préparative C-18. Les caractéristiques sont les suivantes : pureté (RP-HPLC, 97%) : gradient de 5 à 65% de B en 20 min, 220 nm, C18 (A : H₂O, 0,1% de TFA ; B / CH₃CN, 0,08% de TFA). Les fractions collectées ont été lyophilisées (passage de l'état solide à état gazeux) pour enlever l'eau en excès par sublimation et le produit a été stocké à -20 °C sous la forme de son sel de TFA avant utilisation.

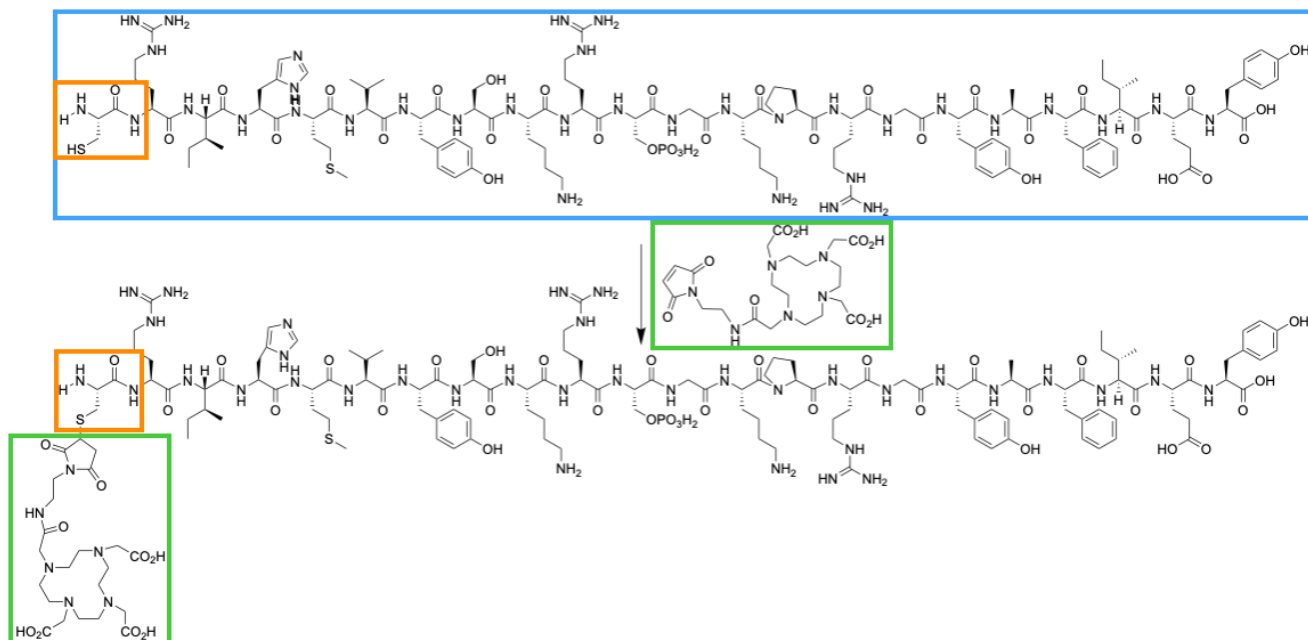


FIGURE 3.21 – Schéma de l'intégration du maléimide DOTA (vert) sur un cystéine terminal (orange) appartenant à la peptide P140 modifié (bleu).

La solution de ⁶⁴CuCl₂ dans du HCl 0,1 M, d'activité 700 MBq, a été transférée dans un V-Vial de Wheaton de 5 mL et chauffée à 110-115 °C sous un flux d'azote. Un volume d'eau désionisée pure de 500 μL a été ajouté et la solution a été évaporée à nouveau, le même processus a été répété trois fois. Après l'évaporation complète et un refroidissement à la température ambiante, de l'acétate de sodium 1 M (200 μL, AcONa 1 M) a été ajouté aux ⁶⁴CuCl₂ séché, puis 10 μL d'acide acétique ont été ajoutés. La solution a été mélangée avant addition du DOTA-Cys-P140 (50 μL, 15 nmol, 1,5 mg/mL dans de l'eau pure). La réaction a été effectuée à la température ambiante dans un flacon scellé et contrôlé par HPLC en phase inverse après 10 min. Dans la plupart des expériences, un teint complet (> 99%) a été observé en environ 10 min. À la fin, la solution a été diluée avec de l'eau pure pour les préparations injectables afin d'obtenir une solution à 2 MBq/μL. L'isotope ⁶⁴Cu se retrouve après la réaction dans la cage du maléimide DOTA. Des mesures de la stabilité du produit ont été fait à l'instant t₀, t+6 h et à t+28 h (*temps après l'injection de toutes les souris et le temps de biodistribution de 24 h*) avec le HPLC Dionex U3000 en mesurant en détectant les photons de 511 keV en fonction du temps de rétention dans la colonne.

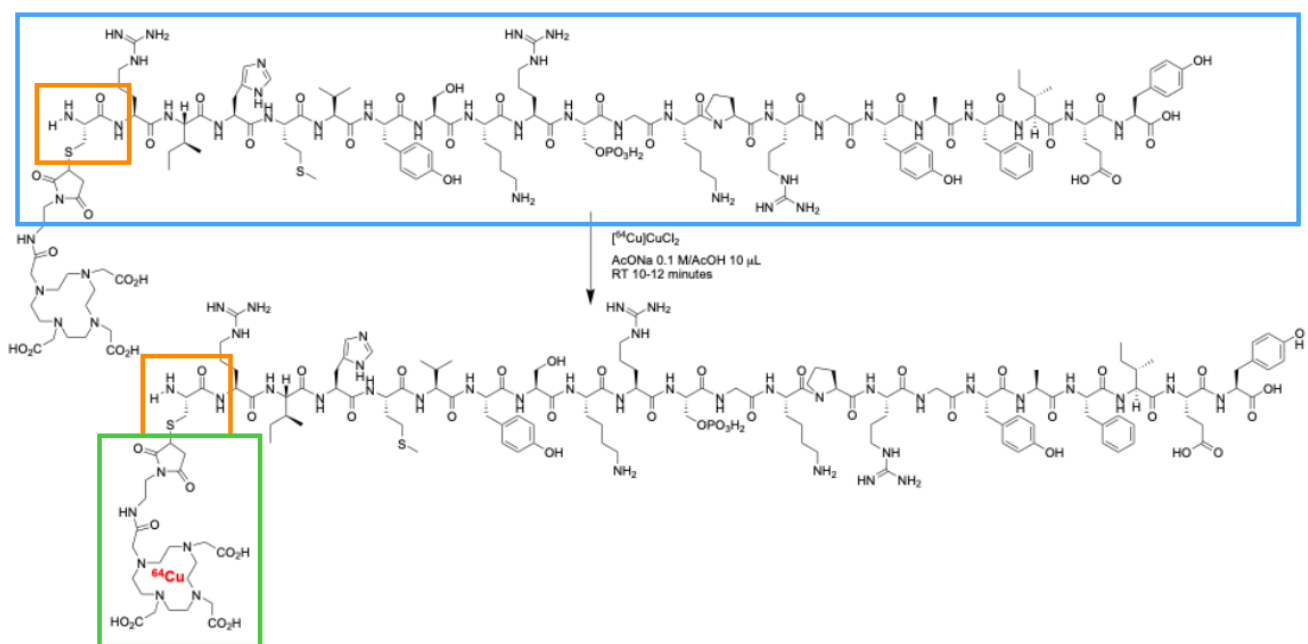


FIGURE 3.22 – Schéma du marquage du ^{64}Cu sur le peptide P140 au niveau du maléimide DOTA. Les couleurs représentent les mêmes composants que dans la figure 3.21.

Manipulations

Les manipulations sont faites sous l'autorisation identique à la partie précédente sur l'autoradiographie avec le ^{18}F -FDG. Chaque souris a été injectée par intraveineuse via la queue avec une quantité de 8 à 9 MBq/180 μL sous l'anesthésiant isoflurane. 6 souris MRL/lpr du même âge de 11 semaines sont utilisées pour suivre la cinétique du ^{64}Cu -P140 au bout de 3 h, 6 h, 16 h et 24 h de biodistribution avec les examens TEP. Les examens TEP pour les souris au bout 3h et 6h de biodistribution durent 20 min et pour ceux au bout de 16h et 24h de biodistribution durent 40 min pour compenser le manque de signal causé par la décroissance radioactive du ^{64}Cu . Le lit du TEP est chauffé à 37,8°C. Durant la biodistribution, les souris sont placées dans une cage maintenue à 30°C et les souris sont éveillées.

Pour comparer les résultats obtenus avec le ^{64}Cu -P140, nous faisons la même manipulation dans les mêmes conditions en injectant le ^{64}Cu -Cl₂ chez les souris MRL/lpr. Cette solution n'est pas spécifique et sert de témoin pour comparer à la captation par rapport au ^{64}Cu -P140.

Lorsque l'examen TEP montre une captation au niveau du cerveau, l'autoradiographie est effectuée ensuite. Les conditions concernant l'autoradiographie et l'imagerie optique restent identiques. En ce qui concerne le recalage, la méthode employée est celui par l'utilisation des attributs communs sélectionnés par l'utilisateur puis un recalage automatique basant sur les informations mutuelles ou sur un recalage manuel.

3.7.2 Résultats

^{64}Cu -P140

Nous montrons ici les résultats de la CLHP concernant la pureté du radiotracteur à $T = 0$ h, au bout de 6 h et de 28 h. A $T = 0$ h, deux pics sont présents dans le chromatogramme avec des temps de rétention à 4,467 min et à 13,067 min avec un pourcentage de 0,66 % et de 99,34 % respectivement. Les pics à 4,467 min et à 13,067 min représentent l'isotope ^{64}Cu isolé et le radiotracteur ^{64}Cu -P140-DOTA respectivement, figure 3.23.

Au bout de 6 h, le chromatogramme montre des résultats similaires avec la présence d'un pic à 13,150 min, figure 3.24. A 28 h, la présence de plusieurs pics apparaît avec les différents temps de rétention et d'intensités, figure 3.25. Par rapport aux deux chromatogrammes, le pic du radiotracteur perd en intensité et se divise en deux pics secondaires. Des pics intermédiaires, de faible intensité, apparaissent entre 4 min et 13 min pour le temps de rétention. Le pic avec l'isotope ^{64}Cu réapparaît fortement par rapport aux autres pics avec un pourcentage de 50,57 %.

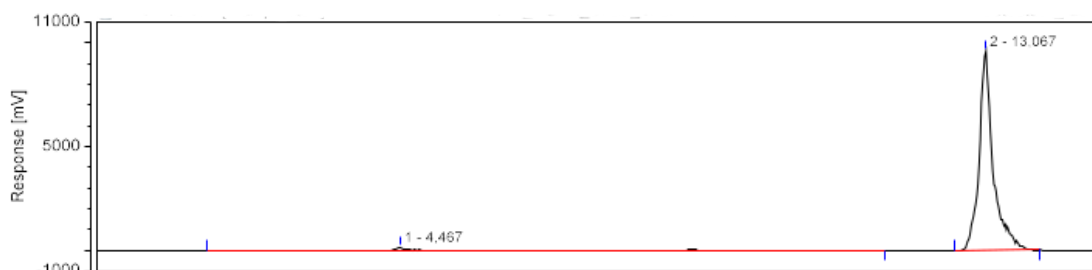


FIGURE 3.23 – Chromatogramme du radiotracteur ^{64}Cu -P140 à l'instant $T = 0$ h.

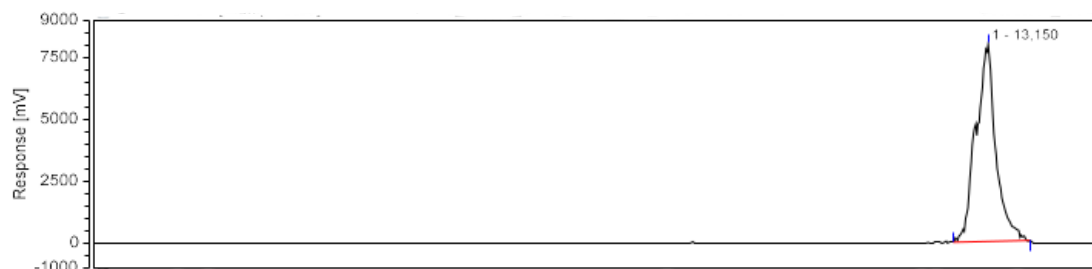


FIGURE 3.24 – Chromatogramme du radiotracteur ^{64}Cu -P140 à l'instant $T = 6$ h.

Imagerie TEP

Les examens TEP sont présentés ci-dessous. Au bout de 3 h, nous observons une absence de captation au niveau du cerveau chez la souris lupique MRL/lpr avec l'injection du radiotracteur ^{64}Cu -P140, figure 3.26. La majorité de l'isotope se retrouve dans la cavité buccale et le système digestif. Les biodistributions au bout de 6 h et de 24 h suivent la tendance, figure 3.27. Mais une différence est

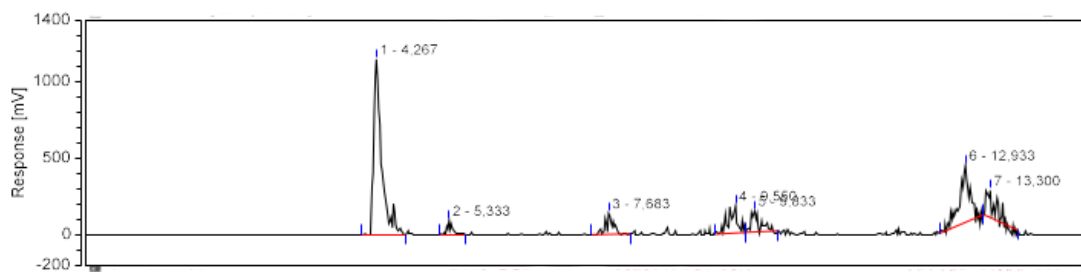


FIGURE 3.25 – Chromatogramme du radiotracteur ^{64}Cu -P140 à l'instant $T = 28$ h.

observable au bout de 24 h. Il y a la présence d'une source ponctuelle au centre du cerveau avec la vue transversale. La vue coronale montre la présence de deux sources ponctuelles dans la figure 3.28.

Les résultats avec la solution témoin $^{64}\text{CuCl}_2$ montrent des captations similaires par rapport au radiotracteur avec le peptide P140. Nous observons une absence de captation dans le cerveau au bout de 3 h de biodistribution, figure 3.29. Au bout de 6 h et de 24 h, une accumulation du radiotracteur est visible au niveau de la séparation des deux hémisphères, figure 3.30 et 3.31.

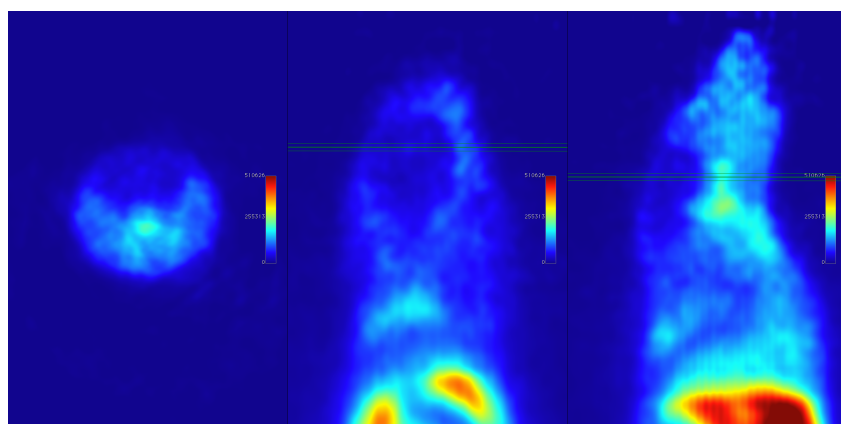


FIGURE 3.26 – Image faite par examen TEP avec le ^{64}Cu -P140 au bout de 3h de biodistribution avec une acquisition de 20 min. De gauche à droite : plan transverse, plan coronal, plan sagittal.

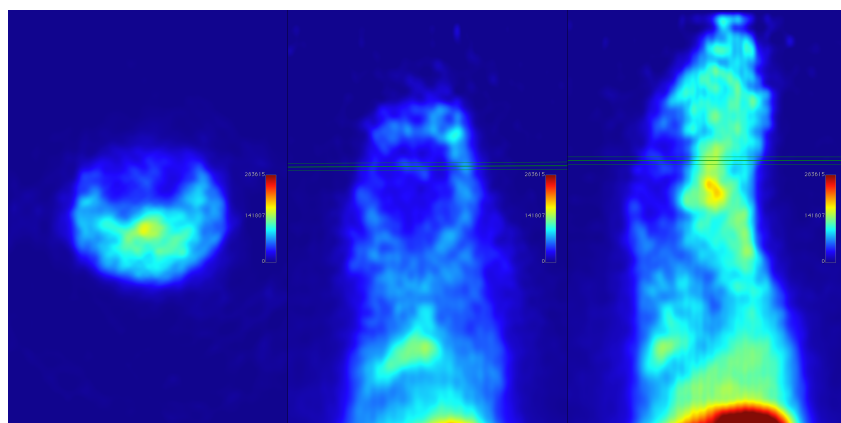


FIGURE 3.27 – Image faite par examen TEP avec le ^{64}Cu -P140 au bout de 6h de biodistribution avec une acquisition de 20. De gauche à droite : plan transverse, plan coronal, plan sagittal.

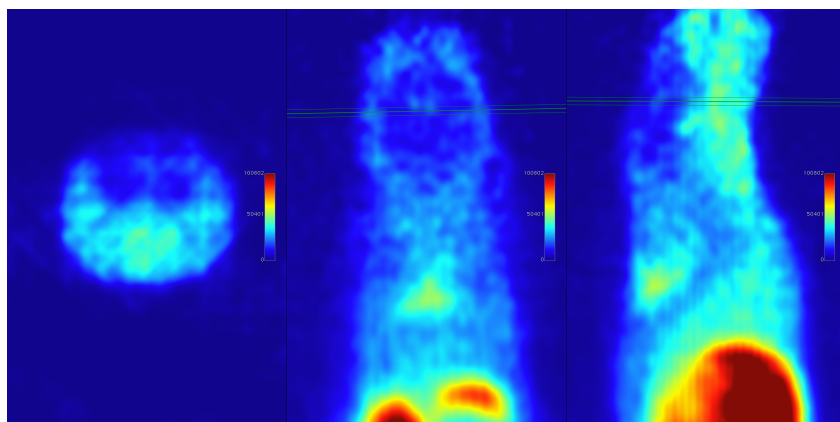


FIGURE 3.28 – Image faite par examen TEP avec le $^{64}\text{Cu-P140}$ au bout de 24h de biodistribution avec une acquisition de 40. De gauche à droite : plan transverse, plan coronal, plan sagittal.

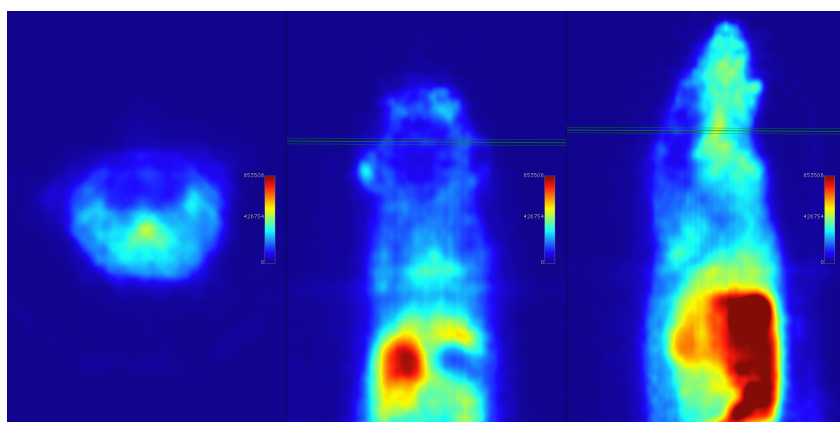


FIGURE 3.29 – Image faite par examen TEP avec le $^{64}\text{Cu-Cl}_2$ au bout de 3h de biodistribution avec une acquisition de 20 min. De gauche à droite : plan transverse, plan coronal, plan sagittal.

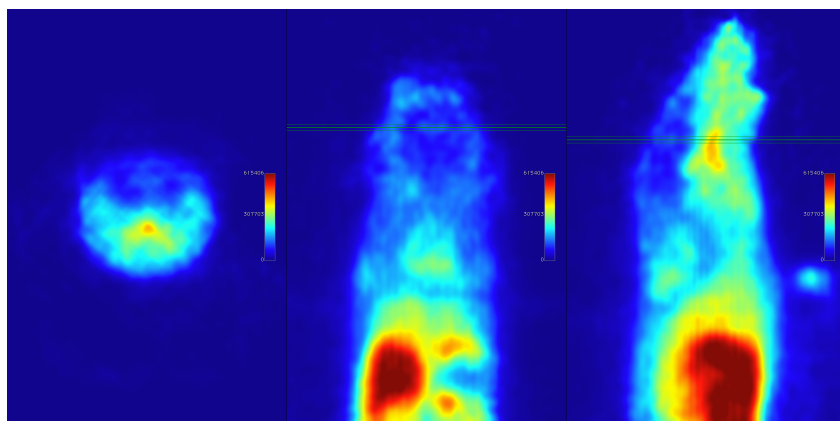


FIGURE 3.30 – Image faite par examen TEP avec le $^{64}\text{Cu-Cl}_2$ au bout de 6h de biodistribution avec une acquisition de 20. De gauche à droite : plan transverse, plan coronal, plan sagittal.

Imagerie AR et optique

Les images obtenues par l'autoradiographie et le recalage entre les deux modalités permettent de montrer la distribution dans la coupe avec une meilleure résolution spatiale que l'examen TEP, figure

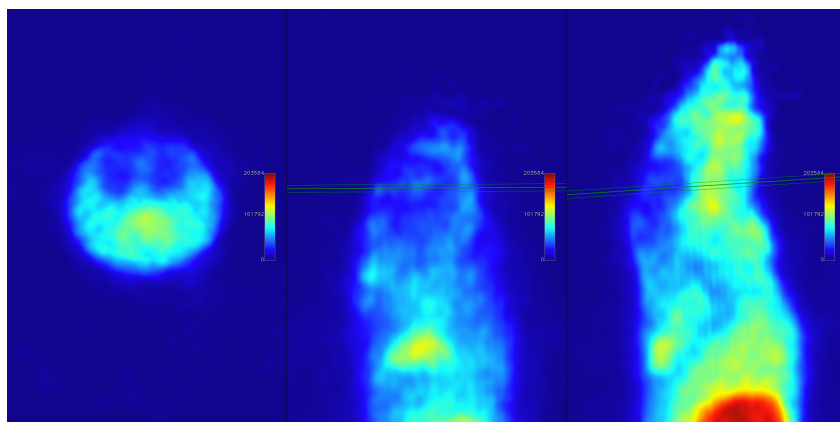


FIGURE 3.31 – Image faite par examen TEP avec le $^{64}\text{Cu-Cl}_2$ au bout de 24h de biodistribution avec une acquisition de 40. De gauche à droite : plan transverse, plan coronal, plan sagittal.

3.32(a). Elles confirment la présence de l'isotope ^{64}Cu dans une coupe cérébrale situant à 1,3 mm du Bregma. La captation se situe au niveau des ventricules latéraux grâce à l'image optique et à la fusion, figures 3.32(b) et 3.34(a). De plus, il y a la présence d'une source ponctuelle situé sous les deux ventricules.

La coupe obtenue à 0,4 mm du Bregma montre une distribution similaire avec la souris ayant eu une injection $^{64}\text{CuCl}_2$ pour un même temps de biodistribution, figure 3.33. La fusion montre que la captation de l'isotope se situe au niveau des ventricules latéraux ainsi que la présence de deux sources ponctuelles sous les ventricules, figure 3.34(b).

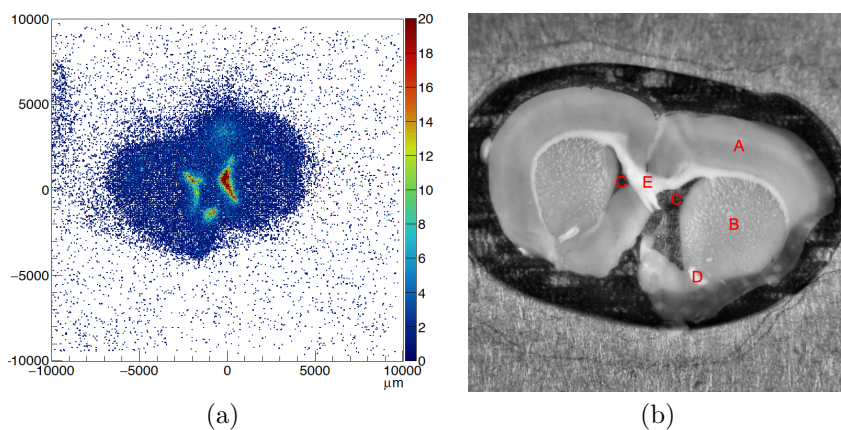


FIGURE 3.32 – (a) Autoradiographie cérébrale de la souris lupique MRL/lpr ayant subi une injection du radiotracer $^{64}\text{Cu-P140}$ après 24 h de biodistribution avec une activité de $5,53 \text{ kBq} \pm 5 \%$. (b) Image optique de la coupe correspondante pour l'autoradiographie. A : Cortex, B : Striatum, C : Ventricule latéral, D : Commissure antérieure, E : Corps calleux.

3.7.3 Discussions et conclusion

Les résultats avec le CLHP montrent la dégradation du radiotracer dans le temps après la synthèse. Au bout de 6 h, le radiotracer est encore stable et intact alors qu'au bout de 24 h, le radiotracer

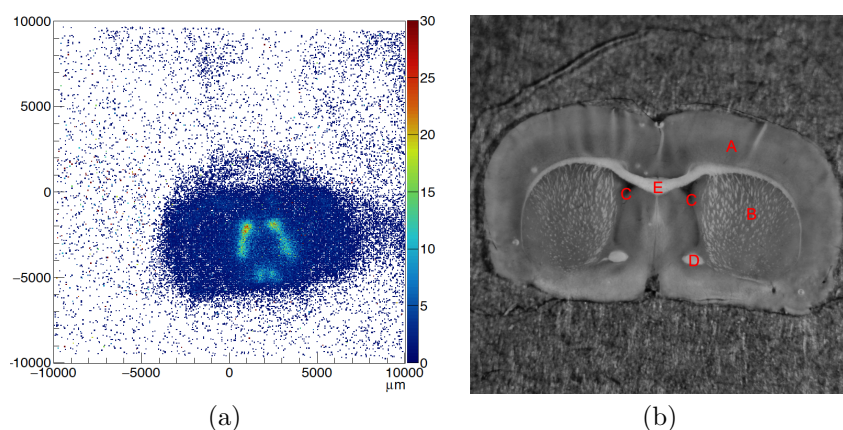


FIGURE 3.33 – (a) Autoradiographie cérébrale de la souris lupique MRL/lpr ayant subi une injection du radiotracer $^{64}\text{CuCl}_2$ après 24 h de biodistribution avec une activité de $5 \text{ kBq} \pm 5 \%$. (b) Image optique de la coupe correspondante pour l'autoradiographie. A : Cortex, B : Striatum, C : Ventricule latéral, D : Commissure antérieure, E : Corps calleux.

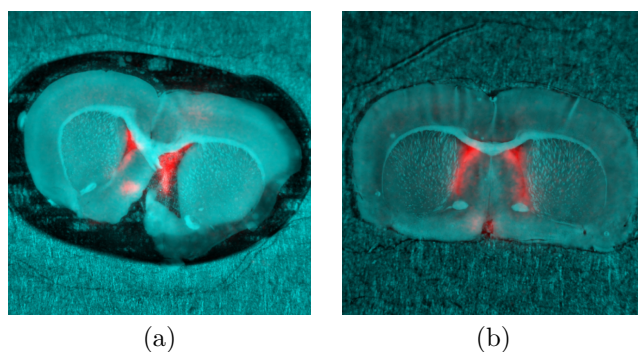


FIGURE 3.34 – Fusion de l'image autoradiographie avec l'image optique chez la souris avec une injection $^{64}\text{Cu-P140}$ (a) et $^{64}\text{CuCl}_2$ (b) par utilisation du recalage manuel avec les attributs communs et une transformation affine.

est dégradé. Le pic du radiotracer diminue en intensité et se divise en deux pics distincts avec des temps de rétention proche à celui du temps de rétention du radiotracer. La conséquence est que le radiotracer est dénaturé en des molécules avec une structure proche à celui du radiotracer car les pics sont très rapprochés avec les temps de rétention proche. La présence de nouveaux pics entre les temps de rétention 4 min et 12 min montre la présence de nouvelles molécules apparues après la dégradation du radiotracer. Ce sont des sous-produits de relargage contenant l'isotope ^{64}Cu . Ces molécules sont des parties de molécules appartenant au radiotracer initial. L'augmentation du pic correspondant aux ^{64}Cu libres démontre la libération de ces derniers par rapport au radiotracer. Ce ^{64}Cu n'est pas complètement libre car son temps de rétention est différent par rapport au temps de rétention de l'isotope ^{64}Cu libre.

Les images obtenues avec l'examen TEP au bout de 3 h et de 6 h montrent une captation cérébrale faible ou inexistante quel que soit le radiotracer utilisé, $^{64}\text{Cu-P140}$ ou $^{64}\text{CuCl}_2$. Des expériences ont été menées avant avec l'utilisation du peptide P140 couplé à une molécule fluorescente Alexa Fluor⁶³³

pour faire de l'imagerie fluorescente. Les résultats montrent une absence de captation cérébrale ou un manque de sensibilité de cette technique d'imagerie au bout de 30 min de biodistribution [Page 11]. Il est possible que le radiotracer n'ait pas de zone spécifique au niveau cérébrale ou ne parvienne pas au cerveau à cause de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Nos examens TEP révèlent des manques de captation malgré des temps plus longs pour la biodistribution. Mais au bout de 24 h, l'examen TEP dévoile une captation importante au centre du cerveau. L'autoradiographie confirme cette captation au niveau des ventricules latéraux grâce à sa bonne résolution spatiale. Pour les deux radiotraceurs, les images autoradiographies sont similaires pour les temps de biodistribution de 24 h et pour les différentes souris.

En corrélant les résultats avec la CLHP et des images, il est possible que nous observions seulement la distribution de l'isotope ^{64}Cu couplé à des morceaux restants du radiotracer initial. La chromatographie au bout de 28 h montre une hétérogénéité de la solution injectée. De plus, les images obtenues avec l'utilisation du $^{64}\text{CuCl}_2$ montrent des captations similaires. Cette solution $^{64}\text{CuCl}_2$ n'est pas spécifique. Ces deux éléments permettent de confirmer que ce que nous observons n'est pas la captation du $^{64}\text{Cu-P140}$ mais nous observons la captation du ^{64}Cu seul ou combiné à de divers sous-produits au bout de 24 h dans les ventricules.

Des travaux utilisèrent le radiotracer ^{64}Cu -Acétate. Ce radiotracer libère le cuivre ^{64}Cu une fois injecté dans le milieu. Cette méthode permet de voir les captations du cuivre libre dans l'organisme. Les résultats montrent des captations au niveau des ventricules latéraux, du plexus choroïde (paroi du ventricule), de la fimbria et dans l'hypothalamus au bout de 30 min et 24 h de biodistribution par examen TEP chez des souris C57BL/6J [Andreozzi 17], figure 3.35. L'autoradiographie par phosphorescence montre avec plus de précision la captation au bout de 24 h de biodistribution. Dans notre cas, la présence de signaux au bout de 24 h montre la captation du cuivre ^{64}Cu libre quand le radiotracer commence à se dégrader.

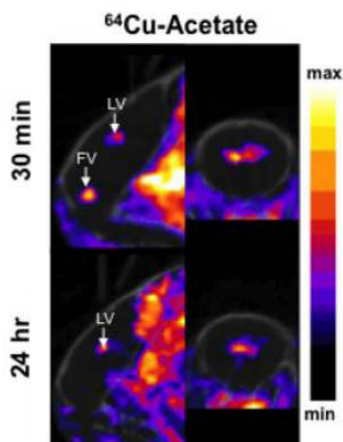


FIGURE 3.35 – Image de l'examen TEP avec le ^{64}Cu -Acétate [Andreozzi 17].

Pour conclure sur cette partie, les examens TEP permettent de pré-visualiser la captation et de décider de faire l'AR en sacrifiant la souris. Lorsque la captation est certaine avec la TEP, l'autoradiographie permet de mieux visualiser la distribution combinant à l'imagerie optique comme dans la partie sur l'autoradiographie avec le ^{18}F -FDG. Le capteur Mimosa-28 montre ses potentialités à faire de l'autoradiographie avec l'isotope ^{64}Cu . Au niveau de l'aspect biologique, les résultats ne peuvent pas confirmer la présence du peptique P140 dans le cerveau. En perspective, il serait intéressant d'utiliser le ^{18}F à la place du ^{64}Cu . La forme chimique du radiotracer sera différente. Au lieu d'utiliser une cage DOTA pour enfermer le ^{64}Cu et de fixer au peptide, le ^{18}F se fixe au peptide via un PEG (polyéthylène glycol). La cinétique biologique sera peut-être différente et nous verrons comment ce radiotracer va se comporter.

3.8 Conclusion

Pour conclure sur ce chapitre concernant le test sur l'autoradiographie avec une feuille de rose ainsi que les autoradiographies cérébrales en corrélation avec les examens TEP, le capteur Mimosa-28 a rempli son rôle de détecteur pour faire de l'autoradiographie. Il permet de visualiser la distribution avec une meilleure résolution spatiale par rapport à l'examen TEP et la fusion entre l'imagerie AR et l'imagerie optique aident l'utilisateur à interpréter la localisation de la distribution. Le recalage automatique trouve ses limites par manque de forme dans l'imagerie AR, figure 3.34, où un recalage manuel est nécessaire. Les images AR de la feuille de rose et de la coupe cérébrale avec le ^{18}F ont suffisamment d'informations comme la morphologie des veines pour que l'algorithme de recalage automatique réussisse à faire le recalage sans l'aide de l'utilisateur.

Les examens TEP servent à explorer la biodistribution au cours du temps après l'injection du radiotracer et à localiser les captations. La décision d'utiliser l'AR est gouvernée par la présence du radiotracer dans l'organe pour éviter de sacrifier l'animal inutilement.

La forme de la feuille reste inchangée durant l'acquisition AR grâce à la solidité de l'échantillon. La qualité des images AR des coupes cérébrales souffre des mouvements entre le moment de la prise de l'image optique et la fin de l'acquisition AR. En perspective des prochaines expériences, nous pourrions utiliser des lamelles conçues pour maintenir la coupe durant les manipulations. La lamelle, sous le nom de Thermo Scientific SuperFrost Plus Gold, possède un traitement de surface qui peut maintenir la coupe sur la lamelle par des liaisons chimiques. Ces lamelles peuvent maintenir la coupe en place durant l'acquisition pour éviter la perte sur la forme et pour faciliter le recalage.

La présence de l'eau dans la coupe dégrade la qualité de l'image car l'eau peut contenir de la radioactivité et l'eau forme un milieu de diffusion pour les particules. Le rinçage et le séchage par

soufflette permet d'enlever cette eau à condition de maintenir la coupe.

Dans le chapitre suivant, une fois l'autoradiographie fait, nous souhaitons améliorer la résolution spatiale et diminuer les effets de la diffusion en reconstruisant l'objet théorique qui est l'origine de l'image observée.

Chapitre 4

Simulation et reconstruction d'image

Sommaire

4.1 Simulation Monte-Carlo	109
4.1.1 Présentation de GATE	110
4.1.2 Architecture de GATE	111
4.1.3 Validation de la simulation	113
4.1.4 Importation du système dans GATE	113
4.1.5 Modélisation de la réponse du capteur	114
4.1.6 Création de la matrice système	115
4.2 Reconstruction de l'image	116
4.2.1 Algorithme MLEM	116
4.2.2 Évaluation des performances de reconstruction	118
4.3 Résultats et discussion	120
4.3.1 Validation de la simulation	120
4.3.2 Performance de reconstruction	121
4.3.3 Reconstruction de l'image	127
4.4 Conclusion	129

4.1 Simulation Monte-Carlo

La méthode Monte-Carlo a été utilisée pour la première fois par G.-L. Leclerc, comte de Buffon, pour estimer le nombre π avec une expérience d'une aiguille tombant sur un parquet dans **Essai**

d'arithmétique morale publié en 1733. La probabilité qu'une aiguille de longueur a croise le bord d'une latte de longueur b est de $\frac{2a}{\pi b}$. Cette méthode tire son nom grâce aux jeux de hasard joués à Monte-Carlo. La méthode se base sur le tirage des nombres aléatoires suivant une loi de probabilité pour décrire les processus physiques. Par exemple, une particule incidente traversant un milieu va subir plusieurs collisions qui suivent une loi de probabilité comme la section efficace d'interaction. À chaque collision, un tirage est effectué pour modéliser l'interaction de la particule. Le processus s'achève en donnant à la particule une direction de diffusion et l'énergie cinétique restante. Cette particule subit ensuite d'autres collisions.

Aujourd'hui, la simulation Monte-Carlo permet de concevoir un détecteur en optimisant la géométrie (taille des cristaux scintillants, dimension du collimateur, etc), d'évaluer ses performances, d'appliquer des algorithmes de reconstruction et des méthodes de correction des effets physiques.

Dans le cas de la thèse, la simulation permet de créer une matrice modélisant la réponse du capteur M-28 face à une source. Cette simulation donne la possibilité de connaître le lieu d'émission et le lieu d'interaction de la particule au sein du capteur. Cette matrice sert ensuite à reconstruire notre objet en utilisant l'image AR obtenue avec l'algorithme de reconstruction MLEM.

4.1.1 Présentation de GATE

La plateforme GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission) permet de faire des simulations Monte-Carlo pour les systèmes TEP, SPECT, Gamma caméra et optique [Jan 04]. Cette plateforme de simulation est basée sur le paquet d'outil de GEANT4 (GEometry ANd Tracking) qui est développé par les physiciens du CERN (Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire) pour des applications à hautes énergies [Agostinelli 03]. Basée sur un langage C++, GEANT4 permet à la communauté scientifique de modifier les anomalies et d'ajouter des données expérimentales pour affiner les modèles physiques. Les modèles physiques sont rassemblés et validés par les physiciens au niveau mondial. Chaque modèle se distingue par la précision des interactions des particules selon la gamme d'énergie utilisée.

La structure de la simulation GEANT4 suit un schéma simple. Il est composé d'un fichier principal contenant le *main()* dans lequel l'utilisateur va appeler à tour de rôle les classes qui ont chacun un rôle précis :

- la classe *G4VUserDetectorConstruction* permet de définir la géométrie de la simulation. Elle permet de créer des volumes en donnant les dimensions, la position, les matériaux. Elle définit aussi si un volume est sensible pour enregistrer les événements. La présence d'un champ magnétique est appelée dans cette classe. Enfin, l'utilisateur peut définir les options pour la visualisation de ces volumes.

- la classe *G4VUserPrimaryGeneratorAction* permet de définir les caractéristiques de la source de particules. Elle spécifie le type de particules émises, le nombre de particules, la position, la direction et l'énergie cinétique.
- la classe *G4VUserPhysicsList* permet de définir le modèle de physique utilisé, les processus d'interaction et les limites.

Il existe ensuite d'autres classes facultatives pour obtenir les données durant la simulation :

G4UserRunAction, *G4UserEventAction* et *G4UserSteppingAction*. Ces classes permettent de stocker l'information comme l'énergie déposée, la position, etc. Dans ces classes, les informations enregistrées sont la position de la particule lors de l'interaction, l'énergie déposée et le processus d'interaction par exemple.

La plateforme GATE a été développée pour mieux répondre aux besoins des chercheurs en pré-cliniques. La source (biodistribution), le patient (respiration) ainsi que le détecteur bougent durant une acquisition. De même l'activité de la source décroît de manière exponentielle durant l'acquisition. GATE permet d'ajouter la notion du temps durant la simulation pour faire changer les positions de la source et le détecteur, de modifier l'activité de la source pour chaque intervalle de temps. Cette notion du temps dans la simulation GATE permet de mieux refléter l'expérience. Pour y parvenir, la simulation découpe la durée totale de l'acquisition en intervalle temporel. Au début de chaque intervalle, GATE met à jour les configurations la géométrie et la source en suivant les indications de déplacement par l'utilisateur et la décroissance radioactive de la source.

4.1.2 Architecture de GATE

Pour rendre la simulation plus simple à utiliser, l'exigence des connaissances en C++ n'est pas nécessaire. Comme pour GEANT4, GATE suit une structure précise. Via des macros, l'utilisateur appelle les classes de GEANT4 pour créer la géométrie de la simulation, la source, les modèles physiques et la sortie.

Géométrie

En haut de la hiérarchie des volumes, nous avons ce qu'on appelle le *world* qui représente l'espace de simulation. Ce volume est obligatoirement un cube où l'utilisateur définit la composition du matériel. Ensuite chaque volume fille est défini dans ce *world*. Les volumes filles sont définies par la forme, les dimensions, le matériel, les options graphiques lors de la visualisation et la sensibilité ou non pour la détection. Un volume sensible permet d'enregistrer les données de la simulation lorsqu'une particule entre dans ce volume. Pour rendre la création des volumes identiques plus aisée, GATE permet de dupliquer le volume suivant un axe de translation ou de rotation.

La composition du volume est définie par des éléments ou des matériaux prédéfinis dans un fichier texte. Les éléments sont caractérisés par un atome, le numéro atomique Z et la masse molaire. Les matériaux sont définis par la densité et le nombre d'éléments qui constituent le matériau. Chacun des éléments possède un facteur selon leur abondance dans le matériau.

Source

La source est définie par :

- le type de particules émises comme les ions, les électrons, les positons, les photons, etc.
- l'énergie cinétique peut être mono-énergétique. Elle peut suivre un spectre continu prédéfini par GEANT4 selon l'isotope. L'utilisateur a la possibilité de définir le spectre via un fichier contenant l'énergie en fonction de l'intensité. GATE se charge de normaliser ensuite le spectre..
- la forme de la source est définie comme un volume 3D (cube, cylindre, sphère, etc) ou une forme en 2 dimensions (carré, rectangle, cercle, etc).
- la position dans le *world*.
- la direction d'émission, les particules peuvent être émises de manière isotrope ou selon un angle solide défini.
- l'activité de la source et le temps de demi-vie.

GATE donne la possibilité de créer une source à partir d'une image 3D. L'activité est normalisée selon le niveau de gris du voxel. Cette fonction permet de simuler la distribution d'une source au sein de l'organisme en donnant une image 3D. De même, au niveau de la géométrie, il est possible de donner une carte d'atténuation pour simuler la masse osseuse ou les différents organes.

Physique

GATE utilise des modèles physiques issus de la librairie de GEANT4. Pour les interactions électromagnétiques, il y a 3 modèles selon la gamme en énergie :

- le paquet des processus standard est effectif entre 1 keV et 100 TeV modélise la diffusion par effet photoélectrique et Compton.
- le paquet des processus à faible énergie est effectif entre 250 eV et 100 GeV modélise les interactions des photons et des électrons avec l'ajoute de la diffusion Rayleigh. Le temps de simulation est supérieur par rapport aux autres processus.
- le processus PENELOPE (Penetration and ENergy LOss of Positrons and Electrons) est effectif entre 250 eV et 1 GeV.

Pour le modèle physique, nous avons choisi celui de PENELOPE pour mieux modéliser les interactions des positons et des électrons à basse énergie intégrée nativement dans GATE [Baro 95].

Sortie

En sortie, GATE donne un fichier ASCII sous forme de tableau où chaque colonne représente un paramètre lors de l'interaction dans le volume : le numéro de run, le numéro de l'événement (la particule), la position de l'interaction, l'énergie déposée, les processus mis en jeu. Chaque ligne représente les données de chaque interaction.

GATE fournit également un fichier ROOT pour permettre d'exploiter les données avec la librairie ROOT. Les données sont stockées sous forme d'arbres où chaque branche contient des informations identiques que dans le fichier ASCII sous forme d'histogramme.

4.1.3 Validation de la simulation

Avant de simuler le système CMOS avec la source, nous vérifions que le modèle physique soit correct en mesurant le pouvoir d'arrêt de l'eau, du silicium des positons après la simulation. Les résultats simulés sont comparés ensuite aux données fournies par ICRU 37. Avec GATE, un volume sensible est défini de taille 20 cm x 20 cm x 5 μm . Ce volume est composé de l'eau ou du silicium. La source ponctuelle se trouve au centre du volume avec une émission de positons d'énergie de 10 keV à 1000 keV. Ces énergies correspondent à des énergies du spectre du ^{18}F , ^{64}Cu et ^{89}Zr . Les positons sont émis dans une direction perpendiculaire par rapport au volume pour mesurer le pouvoir d'arrêt. Le pouvoir d'arrêt est défini comme la perte d'énergie par unité de longueur dans la matière dE/dx . De manière générale, cette valeur est définie en $\text{MeV}\cdot\text{cm}^2/\text{g}$ en introduisant la densité du milieu.

Pour mesurer ce pouvoir d'arrêt dans la simulation, les données comme les coordonnées (x,y,z) de la première interaction et l'énergie déposée E_{dep} sont utilisées pour calculer le pouvoir d'arrêt. Le pouvoir d'arrêt est calculé selon l'équation suivante :

$$\frac{dE}{dx} = \frac{E_{dep}}{\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}} \quad (4.1)$$

4.1.4 Importation du système dans GATE

Pour simuler le système, nous définissons le *world* de taille 50 x 50 x 50 cm^3 qui contient l'air pour rendre réaliste la simulation. Dans ce *world*, un volume sensible de taille 19872 x 19210 x 14 μm^3 composé de silicium correspond à la couche sensible. Ce volume sensible se trouve entre la couche de métal contenant la partie électronique composée de 89 % SiO_2 et de 11 % Al et d'épaisseur 6,4 μm et le substrat composé de silicium d'épaisseur 30 μm . Pour rendre plus réaliste la simulation afin d'avoir une matrice du système proche de la réalité, une couche de cellophane est ajoutée avec une épaisseur de 8 μm . Enfin, une couche d'eau modélisant la coupe cérébrale est posée sur le film avec des épaisseurs

de $50 \mu m$ ou $100 \mu m$, figure 4.1. Les positons sont émis uniformément répartis et de manière isotrope dans la couche d'eau. En sortie, seules les interactions avec la couche sensible sont enregistrées dans un fichier ASCII. Pour un positon traversant la couche sensible, la simulation enregistre la position de chaque interaction, l'énergie déposée par le positon et le processus d'interaction.

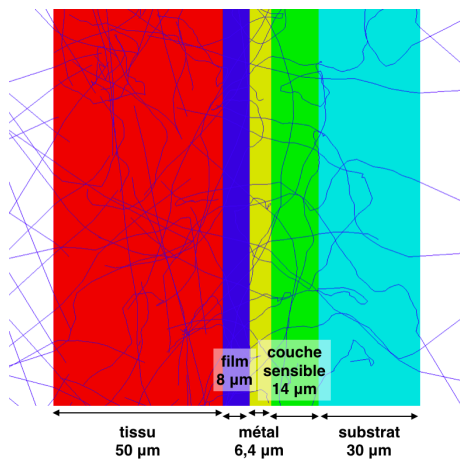


FIGURE 4.1 – Visualisation de la simulation par GATE avec le tissu posé sur le capteur protégé par un film de cellophane avec une source uniforme émis depuis le tissu. La trajectoire des positons est représentée en bleu.

4.1.5 Modélisation de la réponse du capteur

La simulation GATE avec GEANT4 ne modélise pas concrètement le fonctionnement du capteur et ne donne pas l'information sur le devenir des particules générées par les positons dans la couche sensible. Le processus de la diffusion des charges n'est pas implémenté. Pour modéliser la diffusion des charges, la collection des charges par le pixel et la reconstruction des amas, les données fournies par GATE sont traitées en post-simulation.

La diffusion des charges est approximée par une fonction gaussienne en 3D avec un écarte-type σ_{tot} qui est une somme quadratique des phénomènes lors de l'interaction du positon avec la matière [Cabello 10]. Pour chaque interaction d'un positon avec la matière, les données principales sont la position (x,y) de l'interaction, l'énergie déposée et le processus. Une interaction crée initialement un nuage d'électrons modélisé par une sphère de rayon σ_s dans le silicium. Le nombre de charges créées est calculé avec la valeur de l'énergie déposée (3,6 eV/paire).

$$(4.1) \quad \sigma_s = 0,0062E^{1,75} \quad \text{avec } \sigma_s \text{ en } \mu m \text{ et } E \text{ en } keV$$

Ensuite les charges se diffusent dans le silicium et la répartition des charges est modélisée par une fonction gaussienne 2D où l'intensité représente le nombre d'électrons créé et d'écarte-type σ_d .

$$(4.1) \quad \sigma_d = \frac{z_d}{2} \sqrt{1 - \left(\frac{z_i}{z_d}\right)^2} \quad \text{avec } \sigma_d \text{ en } \mu\text{m} , z_d \text{ est l'épaisseur totale de la couche de silicium}$$

et z_i est la profondeur d'interaction.

La fonction gaussienne totale a pour position (x,y) le lieu de l'interaction du positon avec la matière et a pour écart-type $\sigma_{tot}^2 = \sigma_i^2 + \sigma_d^2$. L'intégrale de cette fonction gaussienne entre les limites des pixels (x_1 à x_2 , x_2 à x_3 ...) donne le nombre d'électrons collectés par le pixel. Le seuil de déclenchement est ajusté pour obtenir la même distribution de la taille des amas par rapport aux données expérimentales, figure 4.2. Si un nombre d'électrons collecté par le pixel est suffisant, la position du pixel est enregistrée dans un histogramme 2D. La reconstruction des centroïdes intervient ensuite pour définir la position du centroïde de l'amas.

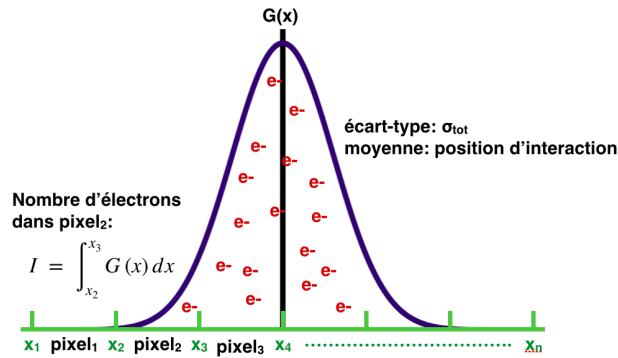


FIGURE 4.2 – Diffusion des charges modélisées par une fonction gaussienne. Le pixel collecte un nombre de charges donné par l'intégrale entre les limites du pixel (x_1 à x_2 , x_2 à x_3 ... x_n à x_{n+1}).

4.1.6 Création de la matrice système

La première étape est de créer la matrice système grâce à la simulation Gate. Pour chaque positon émis, la position d'émission i et la position du centroïde de l'amas j sont stockées afin de générer la matrice système R_{ji} . Un élément de la matrice donne ainsi la probabilité qu'un positon émis depuis un voxel i soit détecté dans un pixel j . Pour que cette matrice donne une reconstruction la plus fidèle à la réalité, il est important que la simulation respecte les dimensions et le matériau des éléments : le tissu, les milieux atténuants et le capteur.

La matrice système complète de taille (928 x 960 x 928 x 960 x 4) pèse $3E^{12}$ octets soit 3000 Go. Il n'est pas envisageable de garder cette matrice sous cette forme. La matrice creuse permet de réduire considérablement la taille de la matrice à 1 Go pour 1.10^9 positons émis dans le tissu. Cette matrice repose sur le fait qu'une émission dans un voxel i a une probabilité proche de zéro d'être détectée dans un voxel j très éloigné par rapport à cette position. Dans la matrice système, il y aura plusieurs

éléments comportant la valeur nulle. La matrice système va stocker seulement des éléments non-nuls pour diminuer la taille du fichier.

4.2 Reconstruction de l'image

4.2.1 Algorithme MLEM

La deuxième étape est d'intégrer la matrice système R_{ji} et l'image AR dans un algorithme de reconstruction MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization) dans le but d'estimer un objet ayant la probabilité la plus élevée de vraisemblance. Cet objet doit donner une projection la plus fidèle par rapport à l'image acquise par autoradiographie. L'algorithme de reconstruction MLEM est présenté par K. Lange et R. Carson [Lange 84].

Dans le cadre de l'autoradiographie, l'image obtenue peut être décomposée en un vecteur \vec{p} de taille 960 x 928. Chaque élément p_j du vecteur \vec{p} représente l'intensité du pixel j du capteur. La moyenne de l'élément p_j est donnée par cette équation 4.2.

$$\bar{p}_j = \int D(x, y, z)C(j, x, y, z) \partial x \partial y \partial z \quad (4.2)$$

Où $D(x, y, z)$ représente la distribution spatiale en 3D du radiotraceur dans la section, $C(j, x, y, z)$ représente la fonction qui décrit la réponse du pixel j pour une source en (x, y, z) et englobe les phénomènes physiques subis par le positon le long de la trajectoire dans le tissu et dans le détecteur.

La distribution spatiale en 3D $D(x, y, z)$ est une fonction continue. Il est possible de réécrire cette distribution de manière discrète sous cette forme suivante :

$$D(x, y, z) = \sum_i D_i B_i(x, y, z) \quad (4.3)$$

Où D_i représente le nombre de positons émis depuis le voxel i et $B_i(x, y, z)$ représente une fonction à 3 variables. En réécrivant l'équation 4.2 avec l'équation 4.3, l'équation 4.2 devient :

$$\bar{p}_j = \sum_i F_i R_{ji} \quad (4.4)$$

Avec $R_{ji} = \int B_i(x, y, z)C(j, x, y, z)\partial x \partial y \partial z$ la matrice système mentionnée précédemment.

L'objectif de l'algorithme itératif est d'estimer un objet F en connaissant l'image AR sous forme de vecteur \vec{p} et la matrice système. Les méthodes itératives permettent de déterminer la probabilité conditionnelle $P_p(F)$ d'obtenir l'objet F sachant que le vecteur \vec{p} est mesuré. Les méthodes itératives statistiques comme la méthode MLEM permettent d'allier la valeur mesurée p_j dans le pixel j et la

valeur moyenne supposée \bar{p}_j . La distribution de Poisson est utilisée à cause du processus de détection poissonnienne des positons par le détecteur. La probabilité de détecter un nombre de positons p_j dans le pixel j est donnée par l'équation 4.5 avec \bar{p}_j la valeur moyenne du nombre de coups détecté dans le pixel j .

$$P(p_j) = \frac{\bar{p}_j^{p_j} \cdot e^{-\bar{p}_j}}{p_j!} \quad (4.5)$$

Ensuite, dans le capteur Mimosas-28, la détection des événements p_j dans un pixel est indépendant. La probabilité d'observer le vecteur p en connaissant la distribution de l'activité ou l'objet F est :

$$P(p/F) = L(F) = \prod_j \frac{\bar{p}_j^{p_j} \cdot e^{-\bar{p}_j}}{p_j!} \quad (4.6)$$

Où $L(F)$ représente la fonction de vraisemblance. Pour estimer la meilleure estimée de l'objet F , la solution est de maximiser la fonction de vraisemblance $L(F)$. Celle-ci permet d'obtenir l'objet F parmi une multitude de possibilités avec la plus forte similarité avec la projection p_j .

Pour une question pratique, il est plus simple de maximiser le logarithme népérien de la fonction de vraisemblance pour décomposer le produit en une somme. L'équation 4.6 devient :

$$\ln(L(F)) = \sum_j \left(- \sum_i F_i R_{ji} + p_j \ln \left(\sum_i F_i R_{ji} \right) - \ln(p_j!) \right) \quad (4.7)$$

La fonction de vraisemblance est maximale lorsque la dérivation de $L(F)$ devient nulle. L'équation 4.7 devient :

$$\frac{\partial \ln(L(F))}{\partial \hat{F}_i} = - \sum_j R_{ji} + \sum_j \frac{p_j}{\sum_k \hat{F}_k R_{jk}} R_{ji} = 0 \quad (4.8)$$

En isolant F , l'équation 4.8 devient :

$$\hat{F}_i^{(n+1)} = \frac{\hat{F}_i^{(n)}}{\sum_j R_{ji}} \sum_j R_{ji} \frac{p_j}{\sum_k \hat{F}_k^{(n)} R_{jk}} \quad (4.9)$$

Cette formule est introduite par [Lange 84]. Pour chaque itération n , l'objet $\hat{F}^{(n)}$ est projeté avec la matrice système R_{ji} . La projection $\sum_k \hat{F}_k R_{jk}$ est comparée ensuite avec la projection acquise p_j par le capteur. Les facteurs de corrections sont calculés puis une rétroprojection est effectuée pour retrouver un objet estimé $\hat{F}^{(n+1)}$. Les figures 4.3 et 4.4 ci-dessous récapitulent l'algorithme de reconstruction MLEM.

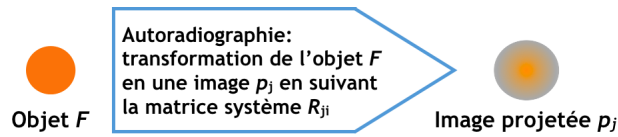


FIGURE 4.3 – La relation entre un objet F et son image projetée p_j via une matrice système R_{ji} . Le but de l'algorithme MLEM est de retrouver un objet estimé qui aura la plus similarité avec la projection p_j .

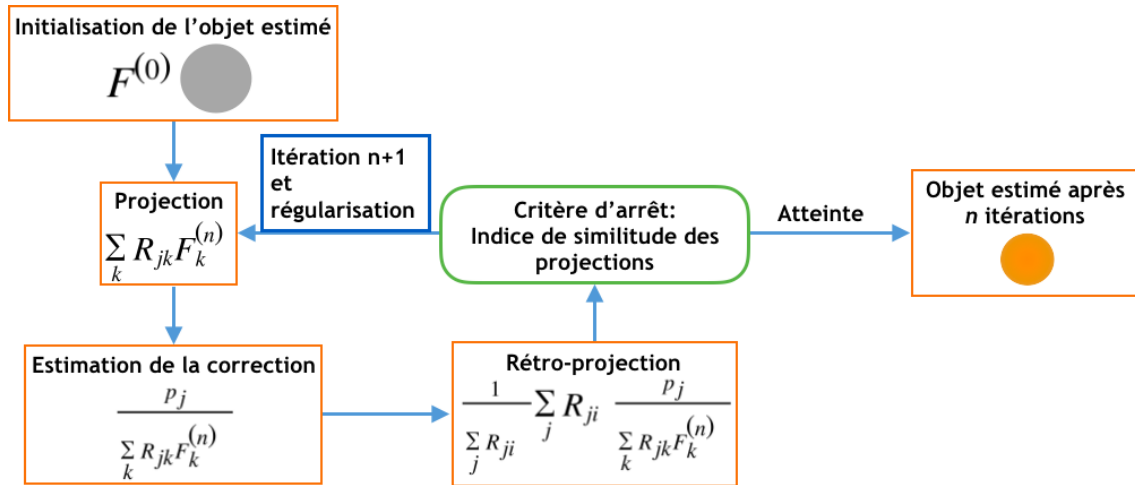


FIGURE 4.4 – L'algorithme MLEM décrivant les différentes étapes.

4.2.2 Évaluation des performances de reconstruction

Disque en papier

L'algorithme MLEM présente un avantage comme la conservation de l'intensité des pixels à chaque itération, les valeurs nulles des éléments p_j se conservent et une conservation de la positivité grâce à la multiplication à chaque itération. Les inconvénients sont la lenteur de la convergence et une augmentation du bruit à chaque itération. Dans le but de diminuer cette amplification du bruit, une régularisation est mise en place. Dans notre cas, après chaque itération, l'objet F est convolué par une fonction gaussienne 2D avec une certaine valeur pour l'écart-type σ .

Le nombre d'itérations et la valeur de l'écart-type sont des paramètres à optimiser en fonction de la résolution spatiale et de l'uniformité dans l'image. Pour optimiser ces paramètres, un disque en papier de diamètre 5,5 mm est utilisé avec une imprégnation d'une solution radioactive de source ^{18}F d'activité $950 \pm 5\%$ kBq. Le centre du papier permet de mesurer l'uniformité du signal dans les projections avant et après la reconstruction. Le bord du papier permet d'évaluer la distance entre la zone active et la zone sans présence de la source. Cette distance représente la diffusion des particules entre la source et le capteur. De la même manière que pour la caractérisation de la résolution spatiale au chapitre 2, l'interface entre le papier et la zone sans signal est interpolée par la fonction "ERF", équation 2.11.

Premièrement, nous fixons le nombre d'itérations à 400 pour évaluer l'uniformité et la résolution spatiale en fonction de la valeur de la régularisation. Ensuite, en fixant la valeur de la régularisation à la valeur optimale trouvée, nous évaluons les caractéristiques en fonction du nombre d'itérations. Lorsque les deux paramètres sont déterminés, l'algorithme MLEM applique ces paramètres pour la reconstruction des images cérébrales AR.

Plaque en tungstène

Pour évaluer la résolution spatiale après la reconstruction avec l'algorithme MLEM, il est évident d'utiliser les images obtenues au chapitre 2 avec les plaques en tungstène. Mais nous obtenons des images inutilisables pour mesurer la résolution spatiale comme précédemment, figure 4.5. Il est possible que nous obtenons une distribution de la source telle qu'elle est dans la lamelle, figure 4.5(b). Nous décidons de changer de protocole pour illustrer la performance de la reconstruction MLEM.

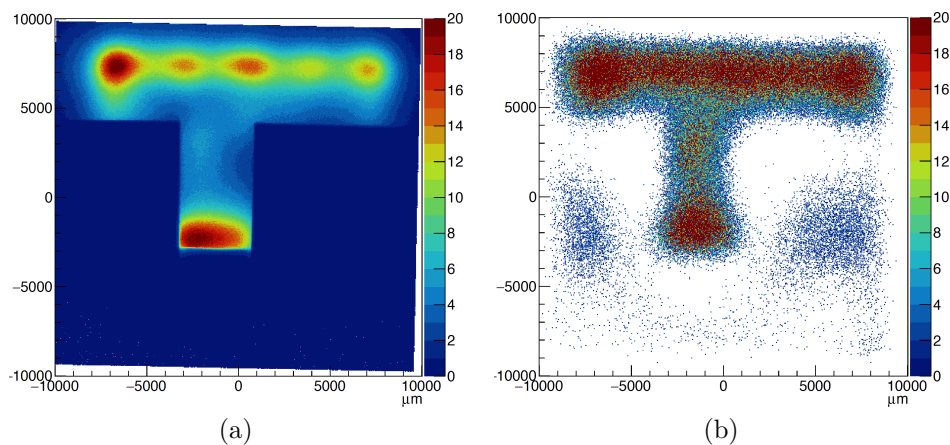


FIGURE 4.5 – (a) Image brute avec la présence des plaques en tungstène. (b) Image après la reconstruction avec l'algorithme MLEM pour 100 itérations.

Grain d'alumine

Pour mieux illustrer les performances de la reconstruction sur la résolution spatiale, nous allons utiliser les grains d'alumine Al_2O_3 de diamètre d'une centaine de micromètres. Le fluor ^{18}F se lie aisément avec l'atome aluminium du grain pour former des molécules AlF_2 . Nous prélevons 4 mg de grains d'alumine et nous les mélangeons avec une solution d'eau de volume 1 mL contenant le ^{18}F d'activité 22 MBq. Les grains d'alumine sont très peu solubles dans l'eau. Après 5 minutes d'agitation, des atomes de fluor se sont liés avec l'alumine, l'eau en surface est enlevée à l'aide d'une pipette. De l'acétone est versé dans le mélange grain et eau. Comme l'acétone est miscible avec l'eau, nous chauffons pour faire évaporer l'eau avec l'acétone. Au final, il y a formation des molécules AlF_2 , l'activité est de 220 kBq/mg d'alumine. Les grains sont déposés sur une lamelle et sont scotchés pour faciliter la

manipulation. La bande de scotch est pliée pour maintenir les grains enfermés dans le scotch. Le scotch est déposé sur le capteur CMOS pour faire l'imagerie. Pour mesurer la taille des grains, nous utilisons le microscope SteREO Discovery V12 pour faire les images des grains fixés sur le scotch.

L'image AR est intégrée dans le programme de reconstruction MLEM et nous analysons la largeur à mi-hauteur d'une projection d'un grain d'alumine en fonction du nombre d'itérations et de la valeur de la régularisation.

4.3 Résultats et discussion

4.3.1 Validation de la simulation

En fonction de l'énergie initiale du positon, nous reportons le pouvoir d'arrêt pour l'eau et le silicium, figure 4.6. Le modèle physique PENELOPE donne les valeurs de pouvoir d'arrêt concordant avec les valeurs données par ICRU. Pour les énergies sous 10 keV, la simulation et le modèle physique donnent en moyenne une valeur du pouvoir d'arrêt cohérent mais elle présente une plus grande incertitude car le modèle atteint ses limites sous une centaine de keV. Tandis que pour les énergies au-dessus de 300 keV, les incertitudes diminuent.

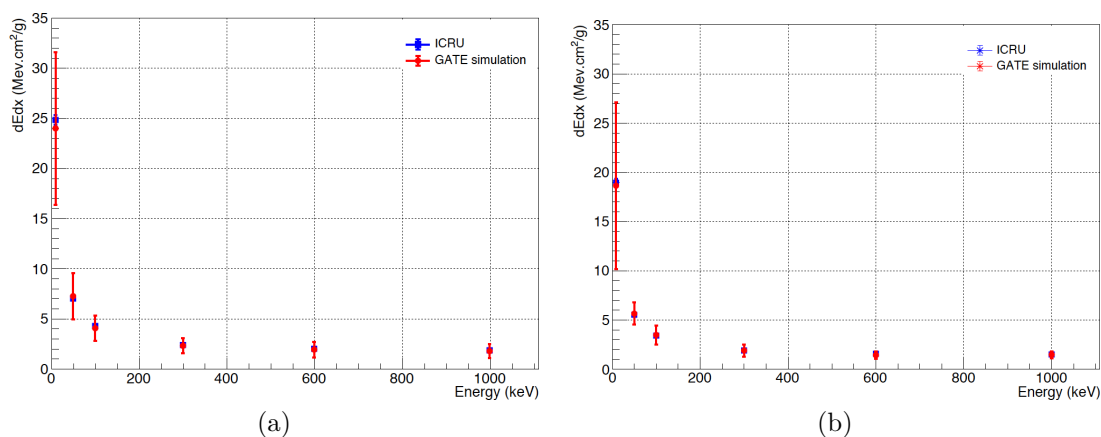


FIGURE 4.6 – Le pouvoir d'arrêt de l'eau (a) et du silicium (b) en fonction de l'énergie cinétique du positon avec le modèle physique PENELOPE.

Le modèle de diffusion via une fonction gaussienne dans la couche sensible permet d'avoir un résultat similaire par rapport aux données expérimentales, figure 4.7. La distribution de la taille des amas correspond avec la distribution donnée par le capteur avec le ^{18}F .

Les amas à un pixel sont en majorité dans la simulation. Pour les amas à 4 pixels, la modèle de diffusion ne modélise pas concrètement cette augmentation par rapport aux amas expérimentaux. Dans le capteur Mimosa-28, un positon a plus de probabilité de créer un amas avec une configuration à 4 pixels qu'à 3 pixels. La modélisation de diffusion par une fonction gaussienne ne parvient pas à

discriminer ce genre de cas. Pour les amas de plus de 6 pixels, les deux distributions se superposent.

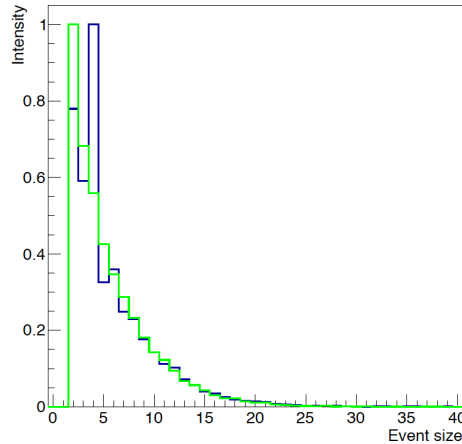


FIGURE 4.7 – Distribution de la taille des amas pour les données simulées (en vert) et les données expérimentales (en bleu).

4.3.2 Performance de reconstruction

Disque en papier

Après 3 min d’acquisition avec le capteur Mimosa-28, nous obtenons l’image brute, figure 4.8(a). Cette image est introduite dans l’algorithme MLEM pour obtenir les images suivantes, figure 4.8 (b) et (c). La reconstruction donne une image plus contrastée au bout de 20 itérations. Au bout de 100 itérations, l’image est plus bruitée comme nous avons prédit précédemment en absence d’une régularisation. Le bruit augmente en fonction du nombre d’itérations comme le montre la figure 4.9. Sans la régularisation, la valeur de l’écart-type augmente en fonction du nombre d’itérations. L’algorithme MLEM fait augmenter le bruit après chaque itération.

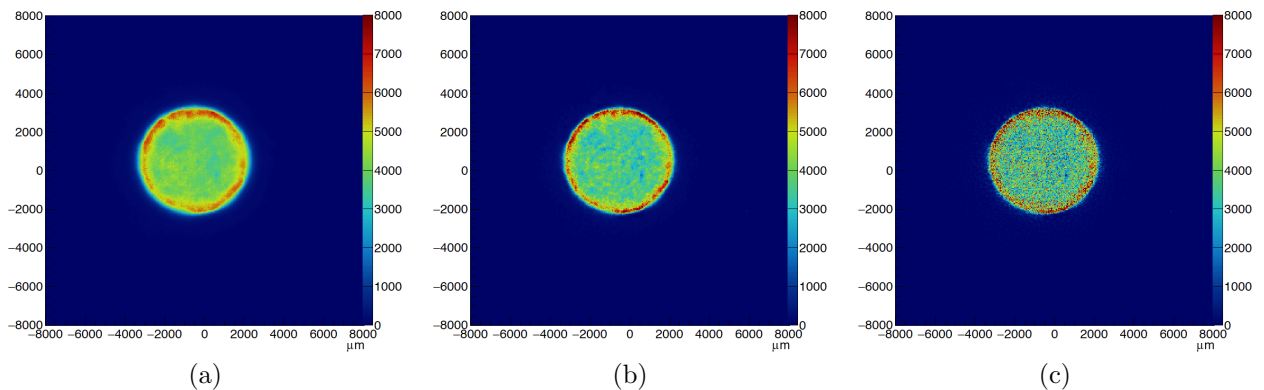


FIGURE 4.8 – Image du disque en papier avec le capteur Mimosa-28 sans la reconstruction MLEM (a), avec reconstruction pour 20 itérations (b) et 100 itérations (c) sans régularisation par convolution. L’échelle en couleur représente le nombre de coups par pixel.

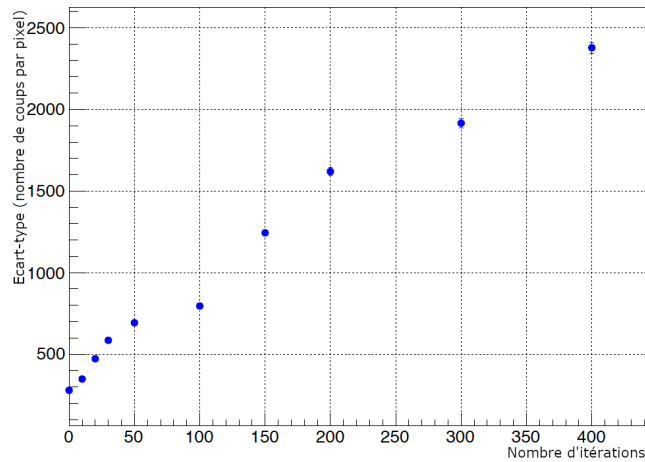


FIGURE 4.9 – La valeur de l'écart-type de la zone uniforme en fonction du nombre d'itérations sans régularisation.

Pour mieux visualiser l'effet de la reconstruction dans l'image du disque, la projection radiale montre une amélioration de l'image en réduisant l'effet de la diffusion, figure 4.10. La frontière entre le papier et le vide est plus nette. Ceci est montré par une pente décroissante plus forte pour la projection de l'image reconstruite par rapport à l'image d'origine. Dans la projection radiale, nous notons une diminution du signal dans l'image reconstruite. Cette diminution est causée par la reconstruction MLEM qui diminue le signal venant des positons diffusés. En remarque, la figure 4.10 montre la conservation de l'intensité après chaque itération. La projection de l'image après 20 itérations se superpose avec la projection de l'image après 100 itérations.

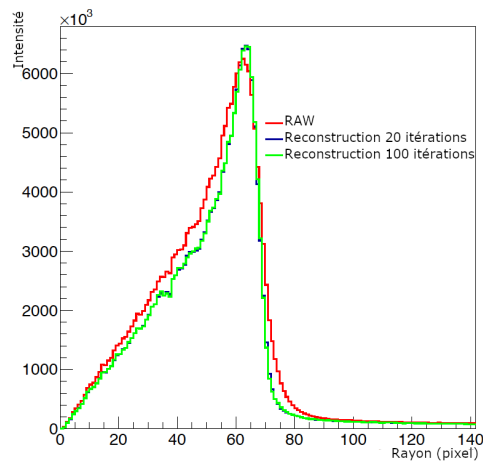


FIGURE 4.10 – Projection radiale de l'image du disque en papier et les images reconstruites avec différentes itérations.

Pour un nombre d'itérations fixé à 400, sans présence d'une valeur de régularisation, la zone est moins homogène à cause de la présence du bruit après la reconstruction, figure 4.11(a). Cette présence du bruit est démontrée par une valeur de l'écart-type élevée. La valeur de l'écart-type diminue et

se stabilise pour une régularisation correspondant à une $\text{FWHM} = 60 \mu\text{m}$, figure 4.12(a). L'objet reconstruit avec une régularisation à $34 \mu\text{m}$ permet d'éviter l'apparition du bruit et de conserver l'uniformité, figure 4.11(b). Pour la résolution spatiale, la régularisation $\text{FWHM} = 34 \mu\text{m}$ permet d'atteindre une valeur minimale de résolution spatiale, figure 4.12(b).

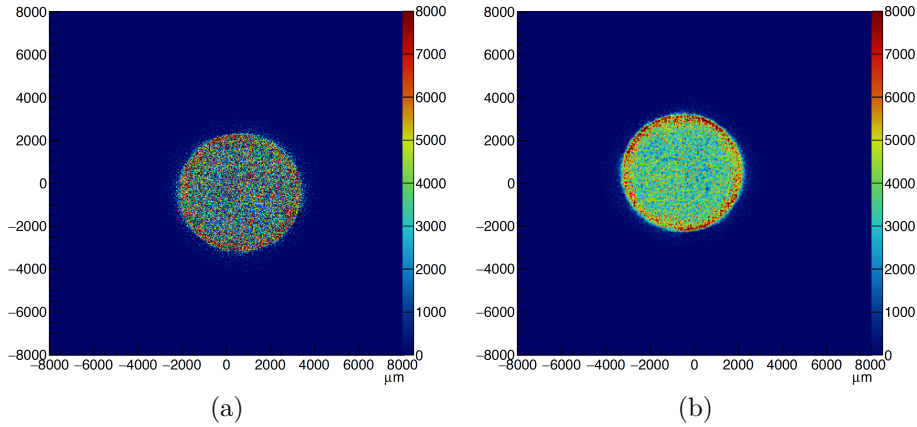


FIGURE 4.11 – (a) Objet reconstruit pour 400 itérations sans régularisation. (b) Objet reconstruit pour 400 itérations avec une valeur de régularisation fixée à $34 \mu\text{m}$.

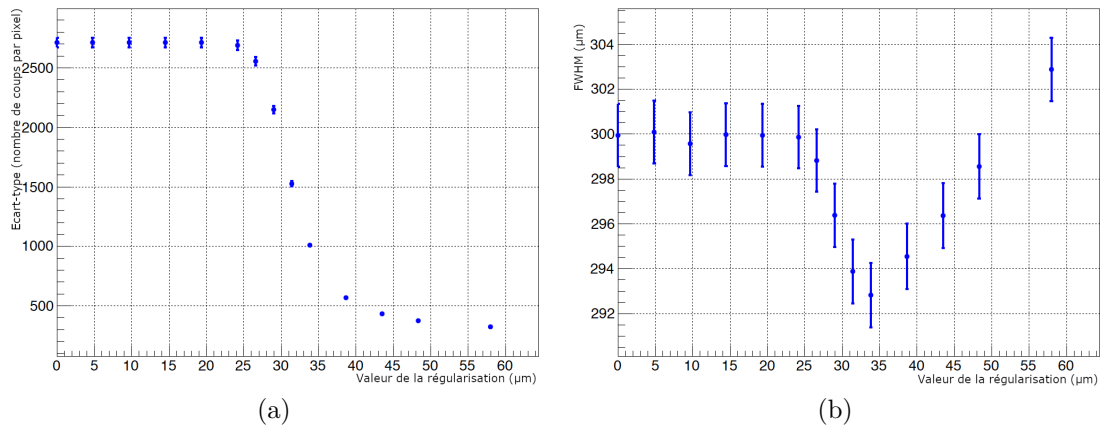


FIGURE 4.12 – (a) La valeur de l'écart-type de la zone uniforme et (b) la valeur de la résolution spatiale en fonction de la valeur de la régularisation pour un nombre d'itérations fixée à 400.

Avec la valeur de régularisation fixée à $34 \mu\text{m}$, la valeur de l'écart-type sur l'uniformité augmente en fonction du nombre d'itérations. Cette augmentation se stabilise à partir de 400 itérations, figure 4.13(a). La valeur de régularisation est alors suffisante pour contenir le bruit pour un grand nombre d'itérations. La résolution spatiale arrive rapidement à une valeur constante à partir de 100 itérations, figure 4.13(b).

Nous avons vu que la reconstruction MLEM augmente le bruit à chaque itération en rendant l'image de moins en moins uniforme. Pour diminuer le bruit, une régularisation est ajoutée dans l'algorithme. Cette valeur est choisie pour avoir la meilleure résolution spatiale et une stabilité du bruit pour un grand nombre d'itérations. Le choix du nombre d'itérations doit être le plus faible pour éviter l'augmentation

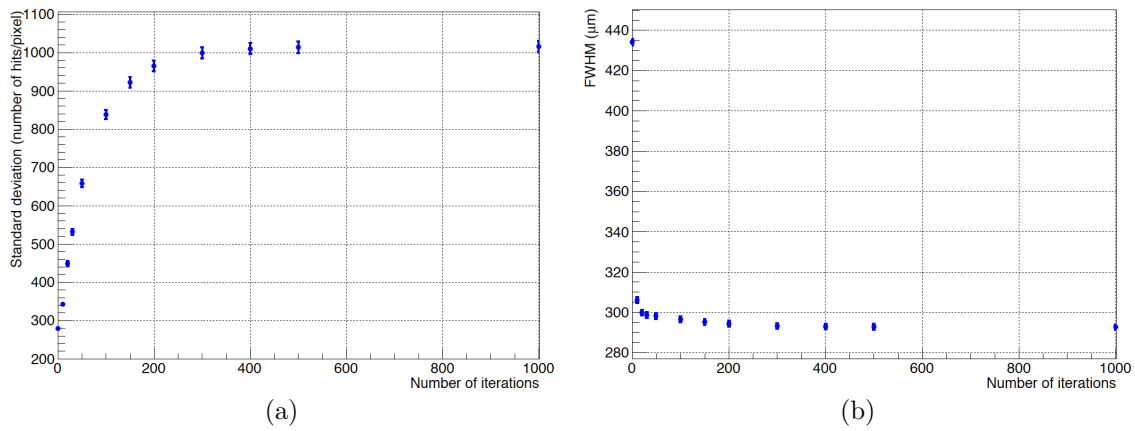


FIGURE 4.13 – (a) La valeur de l'écart-type de la zone uniforme et (b) la valeur de la résolution spatiale en fonction du nombre d'itérations pour une valeur de régularisation fixée à $34 \mu m$.

du bruit.

Grains d'alumine

Après 25 min d'acquisition avec le capteur Mimosas-28, nous obtenons la figure 4.14(a). L'image optique obtenue par le microscope permet de faire le lien entre la position et la taille des grains par rapport à l'image AR, figure 4.14(b). Sur l'image optique, les grains sont enfermés entre les bandes de scotch, il y a la présence des bulles d'air autour du grain d'alumine. Celles-ci permettent aux positons de diffuser librement et d'avoir une distance plus élevée avant d'interagir avec le capteur. Avec la fusion entre les deux types d'images, les positons émis par le grain ont une tendance à donner un signal dans la bulle d'air. Le signal s'arrête à la limite de la bulle, figure 4.14(c).

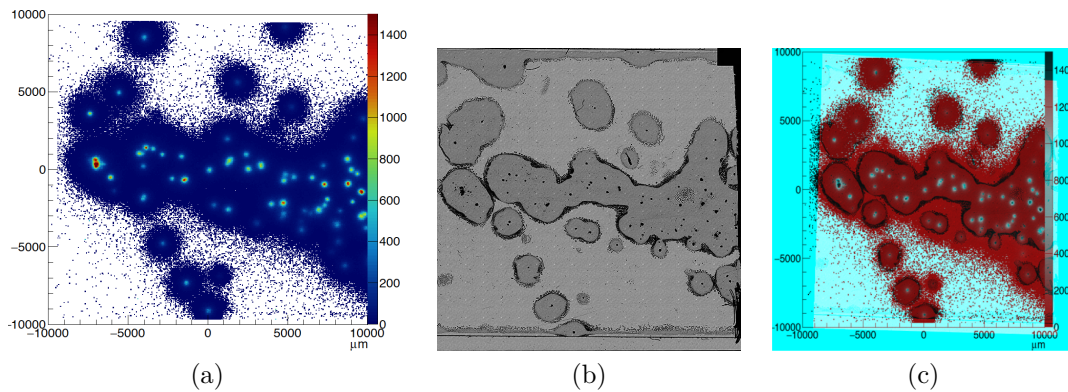


FIGURE 4.14 – (a) Image AR des grains avec la capture des atomes ^{18}F après 25 min d'acquisition. L'échelle en couleur représente le nombre de coups par pixel. (b) Image optique du morceau de scotch contenant les grains d'alumine en noir. (c) Fusion entre l'image AR et l'image optique des grains d'alumine.

Les images reconstruites ont une présence importante du bruit pour un grand nombre d'itérations sans la présence de la régularisation, figure 4.15(a). La présence de la régularisation permet de réduire cette augmentation du bruit mais l'image devient plus floue pour une valeur de régularisation élevée,

figure 4.15(b) et (c). Le signal semble être plus étalé autour des grains. Le signal en arrière-plan autour des grains gagne en intensité et est plus élargi.

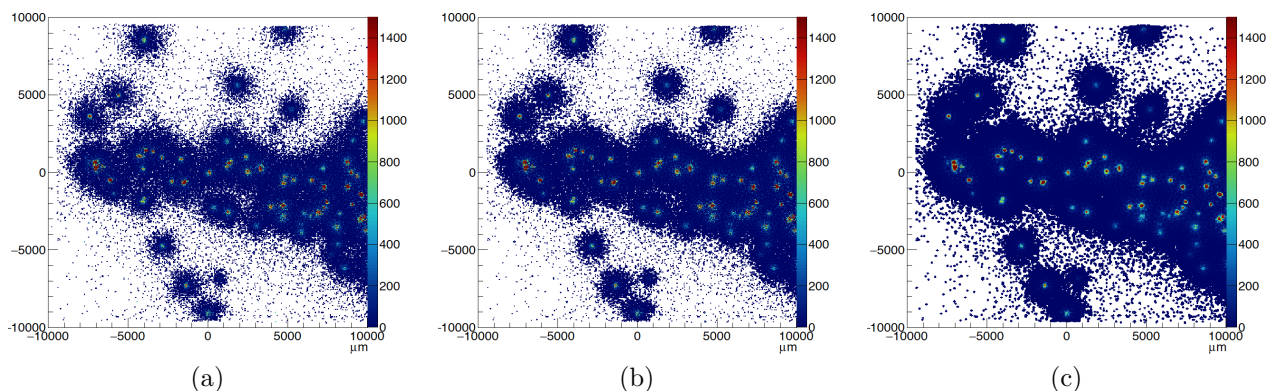


FIGURE 4.15 – Image des grains avec le capteur Mimosa-28 avec reconstruction MLEM pour 400 itérations sans régularisation (a), avec régularisation de largeur à mi-hauteur $24 \mu m$ (b) et de $34 \mu m$ (c). L'échelle en couleur représente le nombre de coups par pixel.

Pour mieux visualiser la reconstruction et ses effets en fonction du nombre d'itérations et de la régularisation, nous isolons un grain pour mesurer son diamètre et la largeur à mi-hauteur de la projection, figure 4.16(a). L'image au microscope permet de mesurer le diamètre du grain qui est de $133 \pm 2 \mu m$, figure 4.16(b).

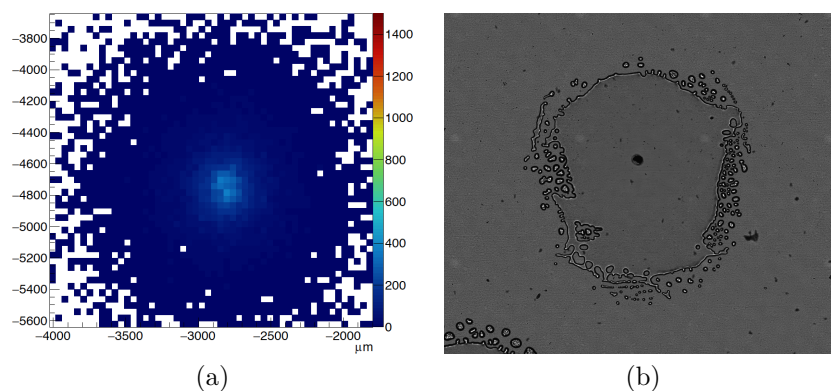


FIGURE 4.16 – (a) Image AR du grain avec la capture des atomes ^{18}F après 25 min d'acquisition sans reconstruction MLEM. L'échelle en couleur représente le nombre de coups par pixel. (b) Image optique du grain.

Comme précédemment, nous visualisons mieux l'effet du nombre d'itérations et de la régularisation sur l'image reconstruite. Sans la régularisation, l'image est reconstruite avec une diminution du signal diffusé mais il y a l'apparition du bruit, figure 4.17(a). Dans le cas d'une régularisation à $24 \mu m$, l'image reste identique par rapport à l'image sans intervention de la régularisation, figure 4.17(b). Avec une régularisation à $34 \mu m$, l'image est dégradée par une augmentation du signal en arrière-plan autour du grain d'alumine.

Les projections des images avant et après reconstructions montrent une amélioration avec une

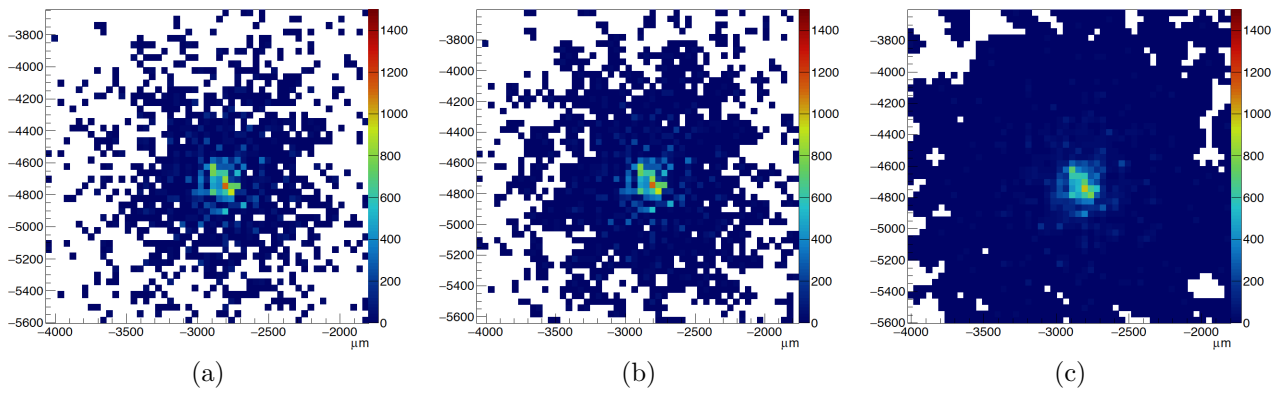


FIGURE 4.17 – Image du grain avec le capteur Mimosa-28 avec reconstruction MLEM pour 400 itérations sans régularisation (a), avec régularisation de largeur à mi-hauteur $24 \mu m$ (b) et de $34 \mu m$ (c). L'échelle en couleur représente le nombre de coups par pixel.

réduction du signal diffusé, figure 4.18(a). La largeur à mi-hauteur du pic après la reconstruction est nettement inférieure à celui sans reconstruction. Nous passons d'une largeur à mi-hauteur de $471 \pm 23 \mu m$ à une largeur de $210 \pm 20 \mu m$ avec 400 itérations et une régularisation à $34 \mu m$. Mais nous notons une forte présence du bruit sans l'utilisation de la régularisation. Le bruit diminue avec une régularisation à $34 \mu m$ avec un lissage de l'histogramme en rouge.

Nous reportons les différentes largeurs à mi-hauteur de la projection en fonction du nombre d'itérations. La valeur se stabilise au bout de 300 itérations avec une valeur de $190 \pm 23 \mu m$. La largeur à mi-hauteur est de $471 \pm 23 \mu m$ initialement.

En fixant le nombre d'itérations à 400, en fonction de la valeur de la régularisation, la largeur à mi-hauteur du pic varie selon la valeur de la régularisation. Cette valeur est constante entre 0 à $24 \mu m$ puis augmente en fonction de la valeur de régularisation, figure 4.19. Cette augmentation est visible sur les figures 4.17(c) et 4.18(a). Le signal est plus étalé avec une régularisation à $34 \mu m$ par rapport à $24 \mu m$. Il y a un choix à faire pour la valeur de la régularisation qui peut dégrader la résolution tout en diminuant le bruit.

Pour voir le comportement de la régularisation et la résolution, nous reconstruisons les images avec 1000 itérations avec différentes valeurs de régularisations, figure 4.20. Pour une valeur de $29 \mu m$, la largeur à mi-hauteur est constante entre 400 et 1000 itérations. Tandis qu'avec une régularisation à $34 \mu m$, la largeur à mi-hauteur augmente après 1000 itérations. Pour la valeur de régularisation à $48 \mu m$, la largeur à mi-hauteur arrive rapidement à une valeur constante à partir de 50 itérations.

L'expérience avec les poudres d'alumine montre une grande différence de largeur à mi-hauteur du pic en fonction du nombre d'itérations et de la valeur de la régularisation. Tandis que pour le papier contenant la source, la résolution spatiale varie peu. La mesure de l'uniformité est complexe car la distribution initiale n'est pas uniforme à la base. Mais nous pouvons voir comment la reconstruction

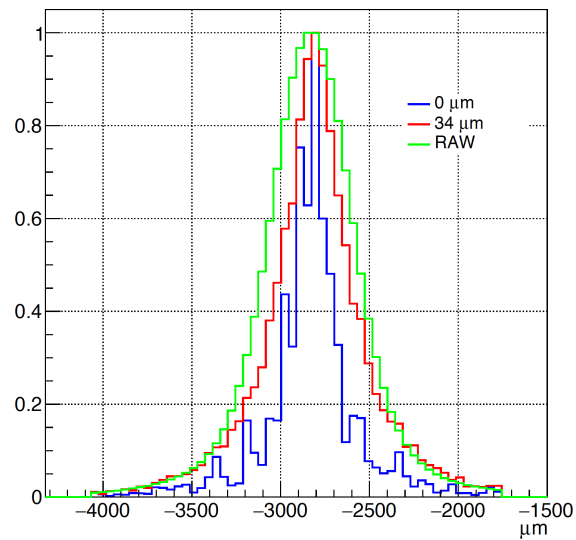


FIGURE 4.18 – Projection du grain d'alumine avant et après reconstruction avec 400 itérations sans/avec régularisation à $34 \mu\text{m}$.

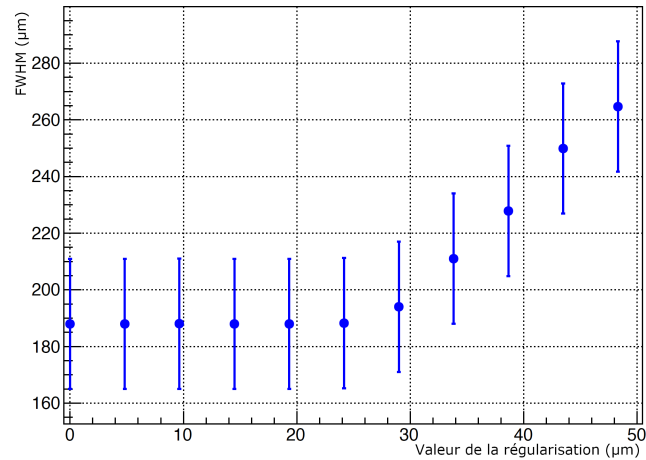


FIGURE 4.19 – La largeur à mi-hauteur de la projection en fonction de la valeur de régularisation avec 400 itérations.

modifie l'uniformité par rapport à l'uniformité initiale.

4.3.3 Reconstruction de l'image

Pour utiliser l'algorithme MLEM avec l'autoradiographie, l'image des expériences avec la souris lupus est utilisée, figure 3.17. En donnant l'image originale 4.21(a) dans l'algorithme, la reconstruction MLEM donne les images suivantes, figure 4.21(b) et (c). L'image reconstruite sans la régularisation présente plus de bruit par rapport à l'image reconstruite avec la régularisation pour un même nombre d'itérations. La figure 4.22 montre une augmentation du signal en appliquant la régularisation durant la reconstruction. La régularisation permet de diminuer le bruit pour gagner en signal.

Dans les deux cas, les images gagnent en contraste et les limites des différentes régions sont plus

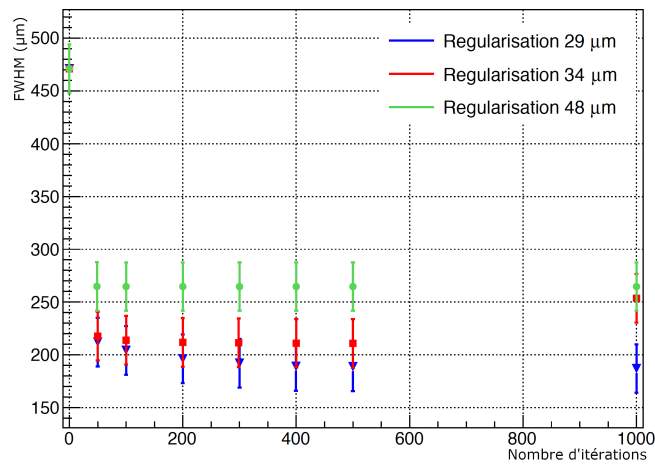


FIGURE 4.20 – La largeur à mi-hauteur en fonction du nombre d'itérations avec différentes valeurs de la régularisation.

nettes. Les captations secondaires ressortent plus après la reconstruction au niveau du striatum à gauche de l'image. Pour l'image bruitée, l'intensité est plus faible par rapport à l'image avec la régularisation. Les intensités du signal sont conservées entre l'image originale et l'image reconstruite avec la régularisation sans présence d'artefacts de reconstruction. Enfin, il y a une nette réduction du bruit de fond autour de la coupe pour les images reconstruites. La réduction est plus effective dans l'image reconstruite sans régularisation par rapport à l'autre image.

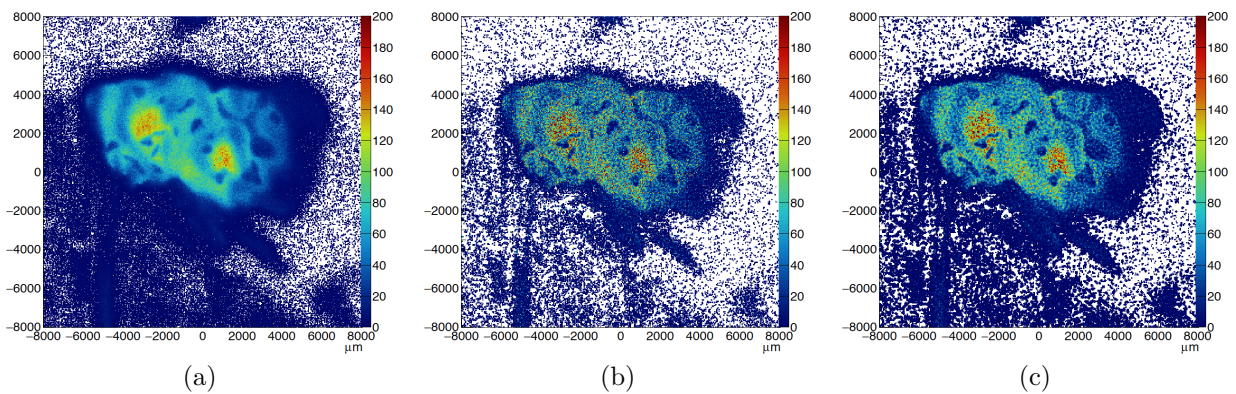


FIGURE 4.21 – L'image originale (a) et les images reconstruites avec 100 itérations sans régularisation (b) et avec régularisation à $34 \mu m$ (c) après un temps d'exposition de 230. L'échelle en couleur représente le nombre de coups par pixel.

La reconstruction permet de mettre en évidence les captations secondaires dans la coupe comme la présence du signal sous le striatum à gauche. Une augmentation du contraste est visible au niveau des interfaces entre le tissu et l'arrière-plan. Le flou sur l'image sans reconstruction a diminué.

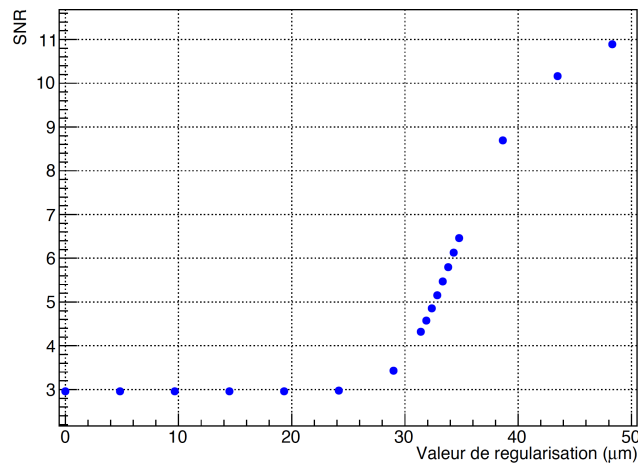


FIGURE 4.22 – SNR en fonction de la valeur de la régularisation pour un nombre d’itérations fixé à 100.

4.4 Conclusion

Pour conclure sur ce chapitre, l’algorithme MLEM permet de manière itérative d’estimer un objet ayant la plus grande probabilité d’obtenir notre image AR par projection avec l’utilisation d’une matrice du système. La matrice est générée par la simulation Monte-Carlo GATE en reproduisant le système expérimental. L’utilisation du modèle physique ainsi que la modélisation de la diffusion des charges de Janesick permet d’obtenir des résultats cohérents avec l’expérience.

La recherche de l’objet estimé permet dans les 3 exemples d’obtenir une image plus contrastée, plus nette par rapport à l’image d’origine. Les deux paramètres importants sont le nombre d’itérations et la valeur de la régularisation. La valeur de la régularisation permet de faire diminuer l’augmentation du bruit à chaque itération. Une valeur de régularisation faible ne permet pas de contenir le bruit pour un nombre d’itérations élevé. Mais une valeur de régularisation élevée augmente l’étalement du signal et le flou dans l’image. Il convient ainsi de mesurer la résolution spatiale et l’uniformité pour trouver ces paramètres optimaux.

L’inconvénient de cette méthode est que chaque matrice du système est unique. En cas de changement de l’épaisseur de tissu, de capteur et de radio-isotope, il convient de générer une matrice correspondant à la nouvelle configuration pour obtenir un objet estimé plus probable.

La reconstruction MLEM permet d’améliorer de manière qualitative l’image en augmentant le contraste entre les frontières du tissu et les régions du cerveau par rapport à l’arrière-plan. Les zones à faible captation se distinguent parmi les signaux principaux. Les signaux produits par les positons hautement diffusés sont atténués par l’algorithme ce qui contribue à l’amélioration de l’image avec la réduction du flou.

Conclusion générale et perspectives

Depuis une cinquantaine d'années, l'autoradiographie est utilisée pour le suivi de la distribution des médicaments dans le tissu biologique. Les films à émulsions ont été les premiers à être utilisés grâce à une utilisation simple et économique. La méthode offre une résolution spatiale intrinsèque de l'ordre d'une dizaine de micromètres pour mieux visualiser la distribution tissulaire. Mais les inconvénients comme une faible sensibilité et une mauvaise linéarité empêchent d'obtenir une quantification correcte de la distribution. S'inspirant des techniques de détections employées dans la physique nucléaire, il y a une émergence de détecteurs basant sur la phosphorescence, sur la scintillation, les détecteurs gazeux et les détecteurs à base de silicium dans le domaine de l'autoradiographie. Ces systèmes de détection directe ou indirecte permettent de combler les inconvénients des films à émulsions.

Hélas, pour comparer les caractéristiques entre chaque détecteur, il est difficile de voir qui est le meilleur en terme d'efficacité de détection et de résolution spatiale. En effet, chaque auteur choisit une méthode de caractérisation spécifique. Inversement, dans la caractérisation des systèmes pour la tomographie par émission de positons, cette caractérisation s'effectue en suivant une norme appelée NEMA afin que chaque appareil soit comparable entre eux. Dans la thèse, nous avons caractérisé le capteur Mimosa-28 en suivant les méthodes effectuées avec le capteur Medipix2 et Timepix. Nous pouvons observer et comparer les performances du capteur Mimosa-28 par rapport à ces détecteurs. Nos résultats sont similaires avec les résultats des autres détecteurs. Il est envisageable de refaire les manipulations en suivant les autres méthodes et avec une utilisation d'une même source que dans les articles cités au début de la thèse. Nous pourrions alors mieux comparer le Mimosa-28 par rapport à chaque système.

Les images AR obtenues avec le capteur Mimosa-28 sont exploitables en terme de résolution spatiale et du rapport signal sur bruit. Dans tous les cas, une fusion entre l'image AR et l'image optique permet de déduire la localisation de la distribution du radio-traceur dans la coupe cérébrale. En ce qui concerne la restauration de l'image, les travaux sur l'autoradiographie s'arrêtent généralement à l'acquisition de l'image et aux analyses d'images. Peu d'auteurs continuent à améliorer l'image par la restauration via des algorithmes de reconstruction. En utilisant l'algorithme MLEM, nous parvenons à améliorer le

contraste des limites et la morphologie tout en réduisant le flou causé par la diffusion des positons dans le tissu et dans le détecteur. Des images du papier et des grains permettent d'estimer l'amélioration en mesurant l'uniformité et la résolution spatiale en fonction du nombre d'itérations et la valeur de la régularisation.

Les résultats concernant le P-140 couplé avec le ^{64}Cu restent mitigés. Malgré une image AR avec une localisation du signal au niveau des ventricules latéraux, les images permettent seulement d'en déduire la localisation de l'isotope cuivre seul sans le peptide au bout de 24 h de biodistribution. Avant 24 h, il y a aucune présence du signal dans le cerveau. En perspective, nous pouvons tester le P140 avec un autre marqueur comme le ^{18}F . Ce nouveau radiotracer doit être capté dans le cerveau tout en gardant la même structure moléculaire avec un temps compatible avec la période de décroissance de l'isotope fixé.

En ce qui concerne le capteur Mimosa-28, il est envisageable à l'avenir d'utiliser deux capteurs avec la présence de la coupe entre ces capteurs. Nous doublerons la statistique pour diminuer le temps d'exposition ou l'activité injectée. De plus, l'équipe PICSEL possède actuellement un capteur, en phase de test, qui possède une couche sensible entièrement déplétée. Dans le cas du Mimosa-28, les charges migrent vers le pixel de collection librement sous l'effet thermique. Alors qu'avec le nouveau capteur, les charges seront attirées vers le pixel de collection. L'efficacité serait alors plus élevée et la taille des amas plus petit car les charges n'auront pas la possibilité de diffuser sur les pixels adjacents. Malheureusement, la surface de ce capteur est de 2.5 mm x 10 mm. Ce qui n'est pas envisageable pour faire des applications AR. L'idée est de rassembler plusieurs surfaces de détection afin de former une surface plus grande à l'avenir.

Dans le cas où nous avons un capteur avec les mêmes dimensions que le Mimosa-28 avec une détection analogique. Nous pouvons visualiser dans l'image les dépôts d'énergie et de reconstruire les positions de l'impact en se basant sur l'énergie déposée. [Wang 15] a amélioré la résolution spatiale en utilisant un algorithme de reconstruction en tenant en compte ce dépôt d'énergie.

Nous avons ainsi utilisé un capteur dédié à la physique à haute énergie pour faire de l'autoradiographie à faible coût par rapport à un appareil commercial. Le Mimosa-28 répond aux exigences et donne des images AR comparable aux autres systèmes. La reconstruction en post-acquisition améliore et rend unique et original les travaux sur l'autoradiographie. Ces travaux démontrent de manière général que les capteurs semi-conducteurs utilisés pour la physique des hautes énergies sont capables de faire de l'autoradiographie. Les conditions sont d'avoir une surface suffisante pour les applications et une épaisseur sensible relativement faible de l'ordre de 100 μm pour diminuer le phénomène de diffusion.

Contributions scientifiques

Orale/Poster

- IEEE Newcas à Strasbourg le 26 juin 2017, présentation orale des travaux. Special session : Smart CMOS Image Sensors : ^{18}F Autoradiography Using pixelated CMOS Technology.
- Congrès des doctorants à Strasbourg le 17 novembre 2017, participation et présentation du sujet de thèse.
- 10ème réunion annuelle de l'ITMO Technologies pour la Santé à Strasbourg le 6-7 novembre 2018, présentation flash et affichage poster.
- 15ème Rencontre du Vietnam, International Conference on Medical Physics and School à Quy Nhon, Vietnam, du 29 juillet 2019 au 2 août 2019, présentation orale des travaux. ^{18}F -FDG autoradiography with CMOS sensor in murine models of lupus.

Publications

Article de conférence (Conference proceedings) :

T.G.Nguyen Pham, C. Finck, P. Marchand, D. Brasse, F. Boisson, et P. Laquerriere, " ^{18}F autoradiography using pixelated CMOS technology." 2017 15th IEEE International New Circuits and Systems Conference (NEWCAS). IEEE, 2017. p. 41-44

Article en cours :

T.G.Nguyen Pham, P. Marchand, C. Finck, D. Brasse, F. Boisson, et P. Laquerriere. " ^{18}F autoradiography with the Mimosa-28 : characterisation and application." Physics in Medicine and Biology.

Bibliographie

- [Agostinelli 03] S Agostinelli, J Allison, K Amako, J Apostolakis, H Araujo, P Arce, M Asai, D Axen, S Banerjee, G Barrand *et al.* *GEANT4—a simulation toolkit*. Nuclear instruments and methods in physics research section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 506, no. 3, pages 250–303, 2003.
- [Andreozzi 17] E M Andreozzi, J B Torres, K Sunassee, J Dunn, S Walker-Samuel, I Szanda & P J Blower. *Studies of copper trafficking in a mouse model of Alzheimer’s disease by positron emission tomography : comparison of ^{64}Cu acetate and ^{64}Cu -GTSM*. Metallomics, vol. 9, no. 11, pages 1622–1633, 2017.
- [Annibaldi 10] A Annibaldi & C Widmann. *Glucose metabolism in cancer cells*. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, vol. 13, no. 4, pages 466–470, 2010.
- [Bäck 10] T Bäck & L Jacobsson. *The α -camera : A quantitative digital autoradiography technique using a charge-coupled device for ex vivo high-resolution bioimaging of α -particles*. Journal of Nuclear Medicine, vol. 51, no. 10, pages 1616–1623, 2010.
- [Baltakments 70] T Baltakments. *A simple method for determining the maximum energy of beta emitters by absorption measurements*. Nuclear Instruments and Methods, vol. 82, pages 264–268, 1970.
- [Barillot 99] C Barillot. *Fusion de données et imagerie 3D en médecine*. 1999.
- [Baro 95] J Baro, J Sempau, J M Fernández-Varea & F Salvat. *PENELOPE : an algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms, vol. 100, no. 1, pages 31–46, 1995.
- [Barthe 04] N Barthe, K Chatti, P Coulon, S Maitrejean & B Basse-Cathalinat. *Recent technologic developments on high-resolution beta imaging systems for quantitative autoradiography and double labeling applications*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 527, no. 1, pages 41–45, 2004.
- [Barthe 07] N Barthe. *L’imagerie bêta haute résolution*. Médecine nucléaire, vol. 31, no. 4, pages 193–201, 2007.
- [Barthe 12] N Barthe, S Maîtrejean & A Cardona. *High-resolution beta imaging*. In Handbook of Radioactivity Analysis (Third Edition), pages 1209–1242. Elsevier, 2012.
- [Belcari 17] N Belcari, N Camarlinghi, S Ferretti, P Iozzo, D Panetta, P A Salvadori, G Sportelli & A Del Guerra. *NEMA NU-4 performance evaluation of the IRIS PET/CT preclinical scanner*. IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences, vol. 1, no. 4, pages 301–309, 2017.

- [Bendali 91] M Bendali, R Mastroioppo, Y Charon, M Leblanc, B Martin, H Tricoire & L Valentin. *Scintillating optical fiber detectors for DNA sequencing*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 310, no. 1-2, pages 373–378, 1991.
- [Berko 80] S Berko & H N Pendleton. *Positronium*. Annual Review of Nuclear and Particle Science, vol. 30, no. 1, pages 543–581, 1980.
- [Brammer 07] D W Brammer, J M Riley, S C Kreuser, K R Zasadny, M J Callahan & M D Davis. *Harderian gland adenectomy : a method to eliminate confounding radio-opacity in the assessment of rat brain metabolism by ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography*. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science, vol. 46, no. 5, pages 42–45, 2007.
- [Büssis 98] D Büssis, F Kauder & D Heineke. *Acclimation of potato plants to polyethylene glycol-induced water deficit I. Photosynthesis and metabolism*. Journal of experimental botany, vol. 49, no. 325, pages 1349–1360, 1998.
- [Cabello 07a] J Cabello, A Bailey, I Kitchen, M Prydderch, A Clark, R Turchetta & K Wells. *Digital autoradiography using room temperature CCD and CMOS imaging technology*. Physics in medicine and biology, vol. 52, no. 16, pages 4993–5011, 2007.
- [Cabello 07b] J Cabello & K Wells. *A Monte Carlo investigation into the fundamental limitations of digital β^- autoradiography : Considerations for detector design*. In 2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, volume 5, pages 3625–3630. IEEE, 2007.
- [Cabello 09] J Cabello. *High throughput digital beta autoradiography imaging*. PhD thesis, University of Surrey (United Kingdom)., 2009.
- [Cabello 10] J Cabello & K Wells. *The spatial resolution of silicon-based electron detectors in β -autoradiography*. Physics in Medicine and Biology, vol. 55, no. 6, pages 1677–1699, 2010.
- [Charon 90] Y Charon, M Bendali, JC Cuzon, M Leblanc, R Mastroioppo, H Tricoire & L Valentin. *HRRI : A high-resolution β - imager for biological applications*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 292, no. 1, pages 179–186, 1990.
- [Charon 98] Y Charon, P Laniece & H Tricoire. *Radio-imaging for quantitative autoradiography in biology*. Nuclear medicine and biology, vol. 25, no. 8, pages 699–704, 1998.
- [Chen 08] L Chen, L S Gobar, N G Knowles, Z Liu, A F Gmitro & H H Barrett. *Direct imaging of radionuclide-produced electrons and positrons with an ultrathin phosphor*. Journal of Nuclear Medicine, vol. 49, no. 7, pages 1141–1145, 2008.
- [Chen 09] L Chen, L S Gobar, N G Knowles, D W Wilson & H H Barrett. *Direct charged-particle imaging system using an ultra-thin phosphor : physical characterization and dynamic applications*. IEEE transactions on nuclear science, vol. 56, no. 5, pages 2628–2635, 2009.
- [Colombino 65] P Colombino, B Fiscella & L Trossi. *Study of positronium in water and ice from 22 to-144 C by annihilation quanta measurements*. Il Nuovo Cimento (1955-1965), vol. 38, no. 2, pages 707–723, 1965.

- [de St. Victor 57] Niepce de St. Victor. *Sur une nouvelle action de la lumière*. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences, pages 811–815, 1857.
- [Deptuch 05] G Deptuch, W Dulinski, M Caccia & M Winter. *High-resolution, back-side illuminated monolithic active pixel sensor for low-energy electron imaging*. IEEE transactions on nuclear science, vol. 52, no. 5, pages 1745–1754, 2005.
- [Deptuch 07] G Deptuch, A Besson, P Rehak, M Szelezniak, J Wall, M Winter & Y Zhu. *Direct electron imaging in electron microscopy with monolithic active pixel sensors*. Ultramicroscopy, vol. 107, no. 8, pages 674–684, 2007.
- [Duncan 87] G E Duncan, W E Stumpf, C Pilgrim & G R Breese. *High resolution autoradiography at the regional topographic level with [^{14}C] 2-deoxyglucose and [^3H] 2-deoxyglucose*. Journal of neuroscience methods, vol. 20, no. 2, pages 105–113, 1987.
- [F] Thomas J F. *Concepts in Digital Imaging Technology : CCD Saturation and Blooming*.
- [Ferrieri 12] A P Ferrieri, H Appel, R A Ferrieri & J C Schultz. *Novel application of 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose to study plant defenses*. Nuclear medicine and biology, vol. 39, no. 8, pages 1152–1160, 2012.
- [Gordon 92] J S Gordon, W McGann, K Daley, L McConchie & M R Squillante. *Large area real-time system for screening DNA libraries*. IEEE transactions on nuclear science, vol. 39, no. 5, pages 1485–1489, 1992.
- [Grupen 08] C Grupen & B Shwartz. Particle detectors, volume 26. Cambridge university press, 2008.
- [Hamacher 86] K Hamacher, H H Coenen & G Stöcklin. *Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2- ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution*. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, vol. 27, no. 2, pages 235–238, 1986.
- [Hudson 94] H M Hudson & R S Larkin. *Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data*. IEEE transactions on medical imaging, vol. 13, no. 4, pages 601–609, 1994.
- [Jan 04] S Jan, G Santin, D Strul, Steven Staelens, K Assie, D Autret, S Avner, R Barbier, M Bardies, P M Bloomfield *et al.* *GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT*. Physics in Medicine and Biology, vol. 49, no. 19, pages 4543–4561, 2004.
- [Jan 05] S Jan, C Comtat, D Strul, G Santin & R Trebossen. *Monte Carlo simulation for the ECAT EXACT HR+ system using GATE*. Ieee transactions on nuclear science, vol. 52, no. 3, pages 627–633, 2005.
- [Janesick 02] J Janesick. *Dueling detectors*. Spie's OE Magazine, vol. 3033, 2002.
- [Katz 52] L Katz & A S Penfold. *Range-energy relations for electrons and the determination of beta-ray end-point energies by absorption*. Reviews of Modern Physics, vol. 24, no. 1, pages 28–44, 1952.
- [Kim 97] B Kim, J L Boes, K A Frey & C R Meyer. *Mutual information for automated unwarping of rat brain autoradiographs*. Neuroimage, vol. 5, no. 1, pages 31–40, 1997.

- [Kim 14] M Kim, S-K Woo, J W Yu, Y J Lee, K M Kim, J H Kang, K Eom & S-S Nahm. *Effect of Harderian adenectomy on the statistical analyses of mouse brain imaging using positron emission tomography*. Journal of veterinary science, vol. 15, no. 1, pages 157–161, 2014.
- [Knoll 10] G F Knoll. Radiation detection and measurement. John Wiley & Sons, 2010.
- [Lange 84] K Lange, R Carson *et al.* *EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography*. Journal of Computer Assisted Tomography, vol. 8, no. 2, pages 306–316, 1984.
- [Langlois 01] X Langlois, P Riele, C Wintmolders, J E Leysen & M Jurzak. *Use of the β -imager for rapid ex vivo autoradiography exemplified with central nervous system penetrating neurokinin 3 antagonists*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 299, no. 2, pages 712–717, 2001.
- [Lapraz 90] D Lapraz & P Iacconi. *Dosimétrie par thermoluminescence*. Radioprotection, vol. 25, no. 2, pages 117–133, 1990.
- [Lauria 07] A Lauria, G Mettivier, M C Montesi, L Aloj, S Lastoria, M Aurilio & P Russo. *Experimental study for an intraoperative probe for ^{18}F imaging with a silicon pixel detector*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 576, no. 1, pages 198–203, 2007.
- [Leblanc 88] M Leblanc, C Raymond, H Tricoire & L Valentin. *SOFI : A scintillating optical fiber imager*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 273, no. 2-3, pages 583–587, 1988.
- [Lees 98] J E Lees, G W Fraser & P Carthew. *Microchannel plate detectors for/sup ^{14}C autoradiography*. IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 45, no. 3, pages 1288–1292, 1998.
- [Lees 02] J E Lees & G W Fraser. *Efficiency enhancements for MCP-based beta autoradiography imaging*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 477, no. 1-3, pages 239–243, 2002.
- [Li 14] S Li, L Liu, H Jiang, J Zhang, P Pan, S Zhang, J Guo, J Zhang & J Yang. *It was found that amino sugar nitrogen was a new source of energy for plant*. Journal of Agricultural Science, vol. 6, no. 2, pages 45–53, 2014.
- [Ljunggren 90] K Ljunggren & S-E Strand. *Beta camera for static and dynamic imaging of charged-particle emitting radionuclides in biologic samples*. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, vol. 31, no. 12, pages 2058–2063, 1990.
- [London 04] E S London. Etudes sur la valeur physiologique et pathologique de l'émanation du radium. Bureaux des Archives d'Électricité Médicale, 1904.
- [Maskali 05] F Maskali, S Poussier, P Y Marie, T Nguyen, L Antunes, P Olivier, F Plenat, S Maîtrejean, F Zannad & G Karcher. *High-resolution simultaneous imaging of SPECT, PET, and MRI tracers on histologic sections of myocardial infarction*. Journal of nuclear cardiology, vol. 12, no. 2, pages 229–230, 2005.

- [Mattei 15] G Mattei, I Cristiani, C Magliaro & A Ahluwalia. *Profile analysis of hepatic porcine and murine brain tissue slices obtained with a vibratome*. PeerJ, vol. 3, page e932, 2015.
- [Mattes 01] D Mattes, D R Haynor, H Vesselle, T K Lewellyn & W Eubank. *Nonrigid multimodality image registration*. In Medical Imaging 2001 : Image Processing, volume 4322, pages 1609–1621. International Society for Optics and Photonics, 2001.
- [M.M. Bé 01] R. G. Helmer M.M. Bé. *Table de Radionucléides*. http://www.nucleide.org/DDEP_WG/Nuclides/Cu-64_tables.pdf. 2001. [En ligne ; accessible Juin 2016].
- [Monneaux 03] F Monneaux, J M Lozano, M E Patarroyo, J-P Briand & S Muller. *T cell recognition and therapeutic effect of a phosphorylated synthetic peptide of the 70K snRNP protein administered in MRL/lpr mice*. European journal of immunology, vol. 33, no. 2, pages 287–296, 2003.
- [Muller 11] S Muller. *Du peptide P140 au LupuzorTM, un futur médicament pour le lupus ?* In Annales Pharmaceutiques Françaises, volume 69, pages 151–154. Elsevier, 2011.
- [Navarrete 05] J M Navarrete, V M Urbina, T Martínez & L Cabrera. *Autoradiography of mineral ions in green leaves and flowers, absorbed with and without synthetic fulvic acids*. Journal of radioanalytical and nuclear chemistry, vol. 263, no. 3, pages 779–781, 2005.
- [Noblet 06] V Noblet. *Recalage non rigide d'images cérébrales 3D avec contrainte de conservation de la topologie*. PhD thesis, Université de Strasbourg, 2006.
- [Noguchi 01] J Noguchi & K Suzuki. *Imaging plate characteristics of positron emitters : ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F and ³⁸K*. Radiochimica Acta, vol. 89, no. 7, pages 433–438, 2001.
- [Örbom 15] A Örbom, J Ahlstedt, T Serén, I Auterinen, P Kotiluoto, H Hauge, K Östlund, T O, A M Wu, M Dahlbom & S Sven-Erik. *Characterization of a double-sided silicon strip detector autoradiography system*. Medical physics, vol. 42, no. 2, pages 575–584, 2015.
- [Ott 00] RJ Ott, J MacDonald & K Wells. *The performance of a CCD digital autoradiography imaging system*. Physics in Medicine and Biology, vol. 45, no. 7, pages 2011–2027, 2000.
- [Ourselin 01] S Ourselin, A Roche, G Subsol, X Pennec & N Ayache. *Reconstructing a 3D structure from serial histological sections*. Image and vision computing, vol. 19, no. 1-2, pages 25–31, 2001.
- [Page 11] N Page, F Gros, N Schall, M Décossas, D Bagnard, J-P Briand & S Muller. *HSC70 blockade by the therapeutic peptide P140 affects autophagic processes and endogenous MHCII presentation in murine lupus*. Annals of the rheumatic diseases, vol. 70, no. 5, pages 837–843, 2011.
- [Parsons-Davis 18] T Parsons-Davis, K Knight, M Fitzgerald, G Stone, L Caldeira, C Ramon & M Kristo. *Application of modern autoradiography to nuclear forensic analysis*. Forensic science international, vol. 286, pages 223–232, 2018.
- [Pratx 13] G Pratx, K Chen, C Sun, M Axente, L Sasportas, C Carpenter & L Xing. *High-resolution radioluminescence microscopy of ¹⁸F-FDG uptake by reconstructing the β -ionization track*. Journal of Nuclear Medicine, vol. 54, no. 10, pages 1841–1846, 2013.

- [Prieto 11] E Prieto, M Collantes, M Delgado, C Juri, L García-García, F Molinet, M E Fernández-Valle, M A Pozo, B Gago, J M Martí-Climent *et al.* *Statistical parametric maps of ^{18}F -FDG PET and 3D autoradiography in the rat brain : a cross-validation study.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, vol. 38, no. 12, pages 2228–2237, 2011.
- [Rescigno 14] R Rescigno, C Finck, D Juliani, E Spiriti, J Baudot, Z Abou-Haidar, C Agodi, M A G Álvarez, T Aumann, G Battiston *et al.* *Performance of the reconstruction algorithms of the FIRST experiment pixel sensors vertex detector.* Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 767, pages 34–40, 2014.
- [Rowlands 02] J A Rowlands. *The physics of computed radiography.* Physics in medicine and biology, vol. 47, no. 23, pages 123–166, 2002.
- [Russo 08] P Russo, A Lauria, G Mettievier, MC Montesi, M Marotta, L Aloj & S Lastoria. *^{18}F -FDG positron autoradiography with a particle counting silicon pixel detector.* Physics in Medicine and Biology, vol. 53, no. 21, pages 6227–6243, 2008.
- [Saha 16] G B Saha. *Performance characteristics of PET scanners.* In Basics of PET Imaging, pages 121–142. Springer, 2016.
- [Sanchez-Crespo 13] A Sanchez-Crespo. *Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography.* Applied Radiation and Isotopes, vol. 76, pages 55–62, 2013.
- [Sardini 16] P Sardini, A Angileri, M Descostes, S Duval, T Oger, P Patrier, N Rividi, M Siitari-Kauppi, H Toubon & J Donnard. *Quantitative autoradiography of alpha particle emission in geo-materials using the BeaverTM system.* Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 833, pages 15–22, 2016.
- [Shepp 82] L A Shepp & Y Vardi. *Maximum likelihood reconstruction for emission tomography.* IEEE transactions on medical imaging, vol. 1, no. 2, pages 113–122, 1982.
- [Solon 14] E G Solon & B R Moyer. *Quantitative Imaging Using Autoradiographic Techniques.* In Pharmaco-Imaging in Drug and Biologics Development, pages 133–185. Springer, 2014.
- [Styner 00] M Styner, C Brechbuhler, G Szckely & G Gerig. *Parametric estimate of intensity inhomogeneities applied to MRI.* IEEE Trans. Med. Imaging, vol. 19, no. 3, pages 153–165, 2000.
- [Uchida 04] H Uchida, T Okamoto, T Ohmura, K Shimizu, N Satoh, T Koike & T Yamashita. *A compact planar positron imaging system.* Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 516, no. 2-3, pages 564–574, 2004.
- [Valin 12] I Valin, C Hu-Guo, J Baudot, G Bertolone, A Besson, C Colledani, G Claus, A Dorokhov, G Dozière, W Dulinski *et al.* *A reticle size CMOS pixel sensor dedicated to the STAR HFT.* Journal of Instrumentation, vol. 7, no. 01, page C01102, 2012.
- [V.Chisté 02] N.K.Kuzmenko V.Chisté M.M.Bé. *Table de Radionucléides.* http://www.nucleide.org/DDEP_WG/Nuclides/F-18_tables.pdf. 2002. [En ligne; accessible Juin 2016].

- [Wagner 03] H N Wagner. *Hal Anger : Nuclear medicine's quiet genius*. J Nucl Med, vol. 44, no. 11, page 26N, 2003.
- [Waldron 15] A-M Waldron, C Wintmolders, A Bottelbergs, J B Kelley, M E Schmidt, S Stroobants, X Langlois & S Staelens. *In vivo molecular neuroimaging of glucose utilization and its association with fibrillar amyloid- β load in aged APPPS1-21 mice*. Alzheimer's research and therapy, vol. 7, no. 1, pages 76–87, 2015.
- [Wang 04] Z Wang, A C Bovik, H R Sheikh, E P Simoncelli *et al.* *Image quality assessment : from error visibility to structural similarity*. IEEE transactions on image processing, vol. 13, no. 4, pages 600–612, 2004.
- [Wang 14] Q Wang, J Tous, Z Liu, S Ziegler & K Shi. *Evaluation of Timepix silicon detector for the detection of ^{18}F positrons*. Journal of Instrumentation, vol. 9, no. 05, page C05067, 2014.
- [Wang 15] Q Wang, Z Liu, S I Ziegler & K Shi. *Enhancing spatial resolution of ^{18}F positron imaging with the Timepix detector by classification of primary fired pixels using support vector machine*. Physics in Medicine and Biology, vol. 60, no. 13, pages 5261–5278, 2015.
- [Weisenberger 10] A G Weisenberger, A Stolin, B Kross, S J Lee, S Majewski, J McKisson, J E McKisson, W Xi, C Zorn, C R Howel *et al.* *Compact beta particle/positron imager for plant biology*. In IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference, pages 1752–1754. IEEE, 2010.
- [Yamada 90] S Yamada, R Kubota, K Kubota, K Ishiwata & T Ido. *Localization of ^{18}F fluoro-deoxyglucose in mouse brain neurons with micro-autoradiography*. Neuroscience letters, vol. 120, no. 2, pages 191–193, 1990.
- [Yamamoto 18] S Yamamoto, K Kamada & A Yoshikawa. *Ultrahigh resolution radiation imaging system using an optical fiber structure scintillator plate*. Scientific reports, vol. 8, no. 1, pages 3194–3204, 2018.
- [Zaman 15] R T Zaman, H Kosuge, C Carpenter, Cy Sun, M V McConnell & L Xing. *Scintillating balloon-enabled fiber-optic system for radionuclide imaging of atherosclerotic plaques*. Journal of Nuclear Medicine, vol. 56, no. 5, pages 771–777, 2015.
- [Zeng 01] G L Zeng. *Image reconstruction : a tutorial*. Computerized medical imaging and graphics, vol. 25, no. 2, pages 97–103, 2001.
- [Zhang 08] M Zhang, Q Chen, X-F Li, J O'Donoghue, S Ruan, P Zanzonico, C C Ling & J L Humm. *Image deconvolution in digital autoradiography : A preliminary study*. Medical physics, vol. 35, no. 2, pages 522–530, 2008.
- [Zuo 00] J M Zuo. *Electron detection characteristics of a slow-scan CCD camera, imaging plates and film, and electron image restoration*. Microscopy research and technique, vol. 49, no. 3, pages 245–268, 2000.

Truong Giang NGUYEN PHAM

Imagerie corrélative : autoradiographie - tomographie par émission de positons

Application à l'imagerie cérébrale dans le lupus

Résumé :

L'imagerie nucléaire se révèle essentielle dans le domaine clinique et pré-clinique pour l'étude de la biodistribution du médicament et le suivi de l'évolution de la pathologie. La TEP (Tomographie par Émission de Positons) est aujourd'hui un standard pour l'imagerie fonctionnelle avec une sensibilité de l'ordre du picomole. Elle offre une résolution de l'ordre du millimètre. Dans le cadre de cette thèse, l'autoradiographie, avec des capteurs semi-conducteurs Mimosas-28, permet d'obtenir une résolution sub-millimètre tout en gardant une bonne sensibilité afin de mieux visualiser la distribution cérébrale du radiotracer chez la souris. Préalablement à une utilisation, ce capteur est caractérisé avec des isotopes habituellement utilisés en préclinique dans le système TEP : ^{18}F , ^{64}Cu et ^{89}Zr . Des mesures d'efficacité et de résolution spatiale sont effectuées afin de comparer par rapport aux autres systèmes actuellement disponibles comme les films à émulsion, la phosphorescence, la scintillation et les détecteurs gazeux. Les examens TEP permettent tant d'explorer la biodistribution à l'échelle de l'animal avant de mieux visualiser la distribution avec l'autoradiographie dans un organe spécifique. Nous avons ensuite exploré la possibilité d'améliorer la qualité des images grâce à la simulation Monte-Carlo GATE (GEANT4 Application for Tomography Emission) et à la reconstruction via un algorithme MLEM (Maximum Likelihood Estimation Method). Les images autoradiographiques gagnent en contraste et l'effet de la diffusion des particules chargées dans le milieu est atténué.

Mots clés : Autoradiographie – Caractérisation – Tomographie par Émission de Positons (TEP) – Reconstruction.

Abstract :

Nuclear imaging is essential in the clinical and pre-clinical field for studying the biodistribution of the drug and observing the evolution of the pathology. Positron Emission Tomography (PET) scan is today a gold standard functional imaging with picomolar sensitivity. It offers a resolution of the order of a millimetre. As part of this thesis, autoradiography, with Mimosas-28 semiconductor sensors, provides a sub-millimetre resolution while keeping a good sensitivity in order to visualize the cerebral distribution of the radiotracer in the mouse. Before the autoradiography acquisition, this sensor is characterized with isotopes usually used in preclinical systems in the PET system : ^{18}F , ^{64}Cu and ^{89}Zr . Measurements of efficiency and spatial resolution are made to compare with other current systems such as emulsion films, phosphorescence, scintillation and gaseous detectors.

PET scans enable both to explore biodistribution at the animal scale before to visualize the distribution with autoradiography at the tissue scale. We then explore the possibility of improving the quality of images through GEANT4 Application for Tomography Emission (GATE) Monte-Carlo simulation and reconstruction using a Maximum Likelihood Estimation Method (MLEM) algorithm. The autoradiographic images gain in contrast and the scattering effect of the charged particles into the medium is attenuated.

Keywords : Autoradiography – Characterisation – Positron Emission Tomography (TEP) – Reconstruction.

