UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

IMAGERIE QUANTITATIVE À L'IODE-124 EN TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS DU PETIT ANIMAL

THESE DE DOCTORAT

Ecole Doctorale BIOLOGIE SANTE

Discipline : Physique

Spécialité : Physique Médicale

présentée
et soutenue publiquement par

Nadège ANIZAN

Le 18 octobre 2010, devant le jury ci-dessous

Président	M. Jacques Barbet, Directeur de Recherche, CNRS, Nantes
Rapporteurs	M. André Pèlegrin, Directeur de Recherche, INSERM, Montpellier
	M. Dimitris Visvikis, Chargé de Recherche, INSERM, Brest
Examinateur	Mme Irène Buvat, Directeur de Recherche, CNRS, Orsay

Directeur de thèse

M. Manuel Bardiès, Directeur de Recherche, INSERM, Nantes

Co-Encadrant de thèse

Mme Cecilia Hindorf, Professeur associé des universités, ONIRIS Nantes

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION GÉNÉRALE 1

CHAPITRE I : LA TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS 4

I.1 Introduction 4

I.2 Principes de l'imagerie TEP 4
I.2.1 Principe général 4
I.2.2 Les radiotraceurs émetteurs de positons 5
I.2.3 L'interaction des photons avec la matière 7
I.2.4 La détection des photons 9
I.2.4.1 Caractéristiques des scintillateurs 9
I.2.4.2 Le photomultiplicateur 10
I.2.4.3 La chaîne de détection 11
I.2.5 Les différents événements détectés 13
I.2.6 La reconstruction en TEP 14
I.2.6.1 Les projections 14
I.2.6.2 Les méthodes de reconstructions analytiques 16
I.2.6.3 Les méthodes de reconstruction itératives 17
I.2.6.4 Le rééchantillonnage des données 20
I.2.7 Les performances de la TEP 21
I.2.7.1 La résolution spatiale 21
I.2.7.2 La sensibilité 22
I.2.7.3 Le taux de comptage et la fraction de coïncidences diffusées 23

I.3 La quantification en imagerie TEP 23
I.3.1 Le parcours du positon 23
I.3.1.1 Problématique 23
I.3.1.2 Solutions 24
I.3.2 La non colinéarité des photons 25
I.3.3 L'atténuation des photons 26
I.3.3.1 Problématique 26
I.3.3.2 Solutions 26
I.3.4 La diffusion des photons 28
I.3.4.1 Problématique 28
I.3.4.2 Solutions 29
I.3.5 Les photons simples émis par les isotopes « non purs » 32
I.3.5.1 Problématique 32
I.3.5.2 Solutions 33

I.3.6 La profondeur d'interaction dans le cristal 35
I.3.6.1 Problématique 35
I.3.6.2 Solutions 36
I.3.7 La diffusion dans le cristal 36
I.3.7.1 Problématique 36
I.3.7.2 Solutions 37
I.3.8 La variation de réponse des détecteurs 37
I.3.8.1 Problématique 37
I.3.8.2 La normalisation 37
I.3.9 Le temps mort 38
I.3.9.1 Problématique 38
I.3.9.2 Solutions 40
I.3.10 L'effet de volume partiel 41
I.3.10.1 Problématique 41
I.3.10.2 Solutions 42

I.4 L'imagerie TEP du petit animal 43
I.4.1 Historique 43
I.4.2 Les innovations technologiques 44
I.4.2.1 Arrangement géométrique des détecteurs 45
I.4.2.2 Amélioration du bloc de détection 45
I.4.2.3 La multimodalité 45

I.5 Conclusion 46

CHAPITRE II : OPTIMISATION DES PARAMÈTRES D'ACQUISITION POUR L'IMAGERIE A L'IODE-124 AVEC LA CAMÉRA TEP INVEON 47

II.1 Introduction 47

II.2 La caméra TEP Inveon de Siemens 47

II.3 Le taux de comptage 50
II.3.1 Méthode 50
II.3.2 Résultats 54
II.3.2.1 Optimisation de la fenêtre en énergie 54
II.3.2.2 Comparaison des taux de comptage de l'iode-124 et du fluor-18 55
II.3.2.3 Taux de comptage spécifique à l'iode-124 56
II.3.3 Discussion 58

II.4 La sensibilité 59
II.4.1 Méthode 59
II.4.2 Résultats et discussion 59
II.4.2.1 Comparaison des sensibilités de l'iode-124 et du fluor-18 59
II.4.2.2 La sensibilité de l'iode-124 60

II.5 La résolution spatiale 60

II.5.1 Méthode 60
II.5.2 Résultats et discussion 61

II.6 Quantification de l'activité et précision des corrections d'atténuation et de diffusé 62
II.6.1 Méthode 62
II.6.2 Résultats 65
II.6.2.1 Région uniforme 65
II.6.2.2 Région avec les capillaires 67
II.6.2.3 Région avec les inserts air et eau 69
II.6.3 Discussion 71

II.7 Conclusion 73

CHAPITRE III : VALIDATION DE LA MODÉLISATION DE LA CAMÉRA TEP INVEON AVEC GATE 75

III.1 Introduction 75

III.2 La modélisation Monte-Carlo pour l'imagerie 75
III.2.1 Principe de la modélisation Monte-Carlo 75
III.2.1.1 La génération des nombres aléatoires 75
III.2.1.2 Méthodes d'échantillonnage 76
III.2.1.3 Exemple du transport des photons dans la matière 77
III.2.2 La plateforme de simulation GATE 78
III.2.2.1 Généralités 78
III.2.2.2 Les différents outils disponibles dans GATE 79
III.2.2.3 La modélisation d'un système de détection 81

III.3 La modélisation de l'Inveon 85
III.3.1 La géométrie de détection 85
III.3.2 L'électronique de mise en coïncidence 86
III.3.3 L'analyse des données 87
III.3.3.1 Le mode-liste QuickSilver™ 88
III.3.3.2 La conversion des données root en mode-liste QuickSilver™ 89

III.4 Optimisation de la modélisation avec la mesure des taux de comptage au fluor-18 90
III.4.1 Méthodes 90
III.4.2 Résultats 91
III.4.2.1 Optimisation du nombre de particules simulées 91
III.4.2.2 Optimisation des paramètres pour la modélisation des singles 93
III.4.2.3 Optimisation des paramètres pour la modélisation des coïncidences 95
III.4.3 Discussion 99

III.5 Modélisation des taux de comptage à l'iode-124 101
III.5.1 Méthode 101
III.5.2 Résultats 101
III.5.3 Discussion 103

III.6 Evaluation de la méthode d'estimation des taux de comptage 104
III.6.1 Méthode 104
III.6.2 Résultats 104
III.6.3 Discussion 108

III.7 Spectre en énergie 109
III.7.1 Méthode 109
III.7.2 Résultats et discussion 110

III.8 La sensibilité 112
III.8.1 Méthode 112
III.8.2 Résultats et discussion 113

III.9 La résolution spatiale 114
III.9.1 Méthode 114
III.9.2 Résultats et discussion 115

III.10 Conclusion 118

CHAPITRE IV : CORRECTION DES COÏNCIDENCES-γ ET APPLICATIONS 119

IV.1 Introduction 119

IV.2 Etude sur fantôme 119
IV.2.1 Modélisation 119
IV.2.1.1 Méthode 119
IV.2.1.2 Résultats et discussion 121
IV.2.2 Expérimentation 124
IV.2.2.1 Méthode 124
IV.2.2.2 Résultats et discussion 124
IV.2.3 Conclusion 127

IV.3 Etude expérimentale sur souris 127
IV.3.1 Méthode 127
IV.3.2 Résultats 129
IV.3.2.1 Influence du temps d'acquisition 129
IV.3.2.2 Influence de la fenêtre en énergie 131
IV.3.2.3 Influence de l'algorithme de reconstruction 133
IV.3.2.4 Influence de la correction d'atténuation et de diffusé 134
IV.3.2.5 Influence de la correction des coïncidences-γ 136
IV.3.2.6 Distribution du Syndecan 1 marqué à l'iode-124 138
IV.3.3 Discussion 140

IV.4 Conclusion 142

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES 144

Conclusion 144

Perspectives **146**

RÉFERENCES **147**

ANNEXES **153**

Annexe 1 : L'iode-124 **154**

Annexe 2 : Résultats des expériences sur les souris **155**

GLOSSAIRE **172**

LISTE DES FIGURES **173**

LISTE DES TABLEAUX **178**

LISTE DES PUBLICATIONS **- 179 -**

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'équipe « Recherche en Oncologie Nucléaire » du Centre de Recherche en Cancérologie Nantes-Angers, s'est spécialisée depuis plusieurs années dans le développement de nouveaux traitements de radioimmunothérapie (RIT). Cette méthode de radiothérapie moléculaire repose sur le marquage par un isotope radioactif, d'un anticorps mononoclonal reconnaissant un antigène exprimé par les cellules tumorales. Les mécanismes immunologiques et de toxicité radiologique se combinent alors pour détruire localement les cellules tumorales ciblées. Des méthodes de calcul de la dose absorbée par la tumeur et par les organes sains ont été développées dans de précédents travaux (Chiavassa et al. 2006), (Bitar et al. 2007) pour évaluer l'efficacité d'un traitement et ainsi ajuster les quantités injectées d'anticorps radiomarqués. Le calcul dosimétrique personnalisé s'appuie sur la visualisation de la distribution spatiale du radiotraceur, obtenue par des méthodes d'imagerie scintigraphiques à différents temps après l'injection du radiopharmaceutique. Cette approche implique donc une quantification précise de l'activité du radiotraceur.

La détection, et donc la quantification de l'activité fixée, est actuellement essentiellement réalisée en tomographie d'émission monophotonique (TEMP) à l'aide de gamma caméras visualisant les émissions gamma des isotopes injectés. Une modalité d'imagerie moléculaire alternative est la tomographie par émission de positons (TEP). Elle repose sur la détection en coïncidence de deux photons, créés suite à l'annihilation dans la matière du positon émis par le radiotraceur injecté dans le patient. L'imagerie est réalisée après l'injection d'un anticorps marqué par un isotope émetteur de positons (bêta plus), c'est l'immunoTEP (Westera et al. 1991). Une dosimétrie prédictive est ensuite réalisée pour adapter la quantité à injecter d'anticorps couplés à un isotope émetteur d'électrons (bêta moins) pour la thérapie. Du fait de l'installation à Nantes du cyclotron Arronax, nos thématiques de recherche se tournent de plus en plus vers l'utilisation de couples de radioisotopes (ß+/ß-) pour l'ensemble imagerie/thérapie.

Dans le contexte de la RIT à l'iode-131 (Kraeber-Bodéré et al. 2006), l'isotope choisi pour l'imagerie de l'immunoTEP est l'iode-124. Cet isotope à vie longue présente cependant des propriétés physiques complexes et bien différentes de celles du fluor-18, pour lequel l'ensemble des caméras TEP sont optimisées. Les caractéristiques de l'iode-124 influent fortement sur la qualité des images et sur la restitution de l'activité par l'imagerie (Pentlow et al. 1996). Il est donc essentiel d'évaluer la précision de la quantification de l'activité d'iode-124 présente dans le patient, pour assurer un calcul dosimétrique rigoureux. Avant l'application sur l'homme, l'étude de faisabilité de l'imagerie quantitative à l'iode-124 est réalisée avec une caméra TEP dédiée au petit animal (Inveon de Siemens), présente sur le site de

l'école vétérinaire de Nantes. Dans le cas des études précliniques réalisées sur petit animal, le procédé jusque là validé pour la réalisation des études de biodistribution du traceur radioactif est le sacrifice des souris et le comptage de l'activité dans chacun des organes d'intérêt. Cette méthode est couramment utilisée en recherche préclinique. Elle nécessite l'utilisation de nombreux animaux et l'établissement de la pharmacocinétique du traceur radioactif ne peut évidemment pas être réalisé sur le même animal. L'objectif de ce travail est donc de valider la quantification *in vivo* de l'anticorps radioactif par l'imagerie TEP, en comparaison de la méthode de référence impliquant le sacrifice de l'animal.

Ce manuscrit expose dans un premier chapitre le principe de la tomographie par émission de positons, de l'injection du radiotraceur émetteur de positons à la reconstruction de l'image de distribution de la radioactivité. Quels que soient les isotopes utilisés pour l'imagerie TEP, de nombreux phénomènes limitent la quantification de l'activité. La fin de ce chapitre décrit les principaux facteurs de dégradation et les principales méthodes de correction proposées dans la littérature.

Le deuxième chapitre consiste en l'étude expérimentale des performances de la caméra TEP Inveon à l'iode-124. Cette étude, réalisée selon les préconisations exposées dans le document NEMA NU-4 2008, est basée sur l'utilisation d'objets tests, dont les formes géométriques simples modélisent le petit animal. Afin de corriger les défauts engendrés par les caractéristiques physiques de l'iode-124, nous avons mis en œuvre expérimentalement, dans un contexte d'imagerie préclinique, certaines des méthodes proposées ou implémentées en imagerie clinique. Certaines questions se sont alors posées : L'impact des propriétés physiques de l'iode-124 est-il identique chez l'homme et chez le petit animal ? Les méthodes de correction développées pour l'homme sont-elles transposables au petit animal ?

La modélisation Monte-Carlo est un outil permettant d'apporter des réponses à ces problématiques. Par cette approche, toutes les interactions physiques entre les rayonnements émis et la matière rencontrée sont simulées par un processus aléatoire. L'histoire de chaque particule, avant sa détection et la reconstruction de l'image, est alors connue. La modélisation de la caméra de détection permet ainsi de mettre au point des méthodes de correction pour améliorer la quantification de l'activité. Le chapitre trois décrit la validation de la modélisation de la caméra Inveon par une méthode Monte-Carlo. Ce travail est réalisé avec la plateforme de simulation GATE, outil de modélisation de systèmes d'imagerie. Le modèle de la caméra Inveon est validé par la comparaison des performances obtenues expérimentalement avec celles obtenues par simulation, au fluor-18 et à l'iode-124.

Le quatrième chapitre combine les connaissances acquises lors de ce travail de thèse et présentées dans les chapitres précédents, afin d'optimiser la quantification de l'imagerie TEP préclinique à l'iode-124. L'étude de l'influence, sur les images reconstruites, des photons simples émis simultanément aux positons par l'iode-124, est réalisée par la modélisation de sources géométriques placées dans la caméra Inveon. La méthode de correction la plus adaptée aux résultats de simulation est ensuite appliquée

à des données expérimentales. Les études expérimentales présentées dans ce travail ont été réalisées essentiellement en utilisant des objets test (fantômes). La fin de ce chapitre présente l'impact de l'ensemble des paramètres optimisés avec ces géométries simples sur la quantification d'anticorps monoclonaux marqués à l'iode-124 injectés dans une souris. Il s'agit donc de l'application de nos travaux à un contexte préclinique expérimental.

CHAPITRE I : LA TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS

I.1 Introduction

Ce premier chapitre présente le principe de l'acquisition et de la reconstruction d'image en tomographie par émission de positons (TEP) après l'injection d'un radiotraceur émetteur de positons dans le patient. Les principales méthodes de correction des images, développées pour l'amélioration de la quantification de l'activité du radiotraceur injecté, sont ensuite décrites. Enfin, les spécificités de la TEP dédiée au petit animal sont brièvement exposées.

I.2 Principes de l'imagerie TEP

I.2.1 Principe général

La tomographie par émission de positons est une modalité d'imagerie qui est apparue dans les années 1970 pour visualiser le métabolisme des cellules. Pour cela, un isotope radioactif est couplé à un vecteur adapté au processus biologique étudié. Les radioisotopes employés en imagerie TEP ne sont pas naturels et sont produits par réactions nucléaires entre des particules accélérées par un champ magnétique dans un cyclotron et une cible. Lorsque le faisceau de particules possède une énergie cinétique suffisante, celui ci est projeté sur la cible et y dépose toute son énergie afin d'exciter le noyaux des atomes. Le fluor-18, isotope le plus utilisé en TEP, est produit par interaction d'un faisceau de protons sur une cible d'oxygène-18. Les noyaux d'oxygène-18 excités émettent des neutrons et par désintégration se transforment en fluor-18. Le principal radiotraceur administré pour l'imagerie TEP est le fluoro-déoxyglucose (^{18}F-FDG), soit un analogue du glucose marqué au fluor-18. Le ^{18}F-FDG permet de visualiser les cellules ayant un fort métabolisme glucidique comme les cellules tumorales. Le recours à l'imagerie TEP se fait principalement dans le cadre de l'oncologie (évaluation de l'évolution de tumeur), de la cardiologie et de la neurologie.

Les radiotraceurs injectés en TEP sont des émetteurs de positons. Suite au processus physique d'annihilation (réaction entre un positon et un électron), deux photons de même énergie (511 keV) sont émis simultanément dans des directions opposées. La détection de ces deux photons est réalisée par un anneau de détecteurs dans lequel est positionné le patient ou l'animal. Cet anneau est constitué de plusieurs couronnes de cellules de détection, généralement des scintillateurs, couplées à un ensemble de modules électroniques de mise en forme et d'analyse des signaux. Le diamètre de l'anneau est adapté au type d'imagerie souhaité, d'environ 80 cm pour la TEP clinique et 10 cm pour la TEP préclinique. La détection des deux photons en coïncidence permet de déterminer leur point d'émission. La projection de leurs lieux de détection sur l'anneau de détection est appelée ligne de réponse (LDR) (figure I-1). L'ensemble des LDR enregistrées sous le même angle d'incidence sur la couronne de détection forme une

projection. L'image de la distribution du vecteur radiomarqué dans l'organisme est réalisée par reconstruction de ces projections.

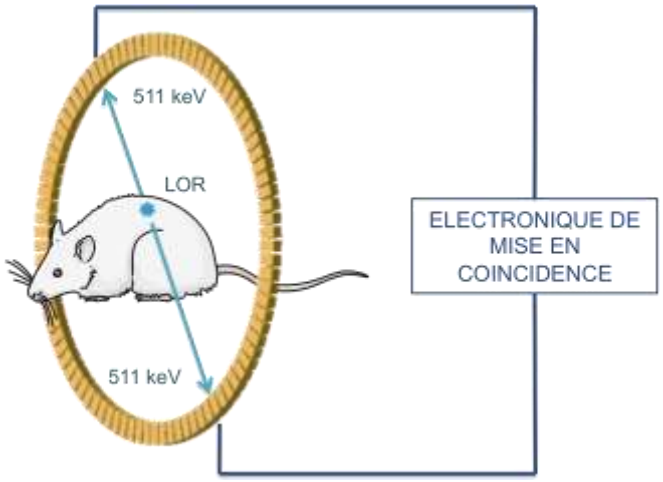


Figure I-1 : Principe de détection des photons en TEP

Les photons peuvent subirent des interactions avec la matière avant d'être détectés par les cristaux. Ils perdent alors de l'énergie et sont déviés de leur trajectoire initiale. Ces phénomènes physiques entraînent une détérioration de l'information sur la distribution du radiotraceur. Les premières caméras TEP, possédaient donc une première discrimination par l'ajout de couronnes de plomb ou de tungstène (septa) entre les couronnes de détecteurs le long de l'axe du scanner. Ce mode d'acquisition est appelé 2D en comparaison du mode 3D pour lequel ces septa sont enlevés. En mode 2D, seules les LDR en incidence directe ou légèrement inclinées sont acceptées. Le mode 3D commercialisé actuellement, permet d'enregistrer les LDR provenant de plans plus inclinés. Le mode 2D diminue le nombre de photons déviés dans la matière mais diminue également le nombre total de photons détectés.

I.2.2 Les radiotraceurs émetteurs de positons

Les isotopes radioactifs émetteurs de positons sont caractérisés par un excès de protons et sont donc instables. Un atome instable X se désintègre par émission β^+ en un atome stable Y par conversion d'un de ses protons (p) en neutron (n) par interaction faible. Celle ci s'accompagne de l'émission d'un positon (e^+) et d'un neutrino (ν_e) (équation 1.1).

$$ {}^{A}_{Z}X \rightarrow {}^{A}_{Z-1}Y + e^+ + \nu_e \qquad (1.1) $$

Le positon de même masse et de charge opposée à l'électron, est son antiparticule. Après son émission, le positon interagit avec la matière par collisions et perd son énergie cinétique au long de son parcours. La trajectoire du positon dans le milieu est une suite de déviations angulaires aléatoires sur quelques millimètres. Lorsque le positon a perdu toute son énergie cinétique, il interagit avec un électron du milieu. Par conservation de l'énergie et de la quantité de mouvement, les deux particules se dématérialisent en

deux photons γ par une réaction d'annihilation. Ces deux photons sont émis selon des angles quasiment colinéaires (180°±0,5°) et de sens opposés avec une énergie de 511 keV chacun (figure I-2).

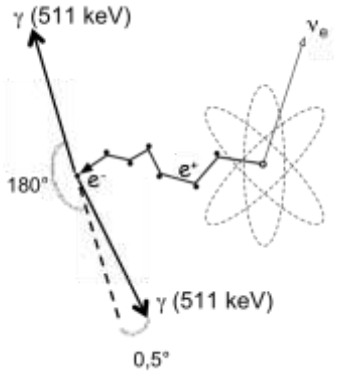


Figure I-2 : Désintégration β^+ et réaction d'annihilation

Les radioisotopes principalement utilisés en TEP clinique (chez les humains) sont des éléments composant les tissus biologiques : le carbone-11, l'azote-13, l'oxygène-15 et le fluor-18. Chacun de ces éléments est caractérisé par sa période radioactive, par l'énergie cinétique maximale et moyenne des positons émis, par le parcours maximal dans l'eau et le parcours moyen dans l'eau (épaisseur nécessaire pour stopper 50% d'un faisceau de positons) et par le rapport de branchement représentant la probabilité d'émission du positon (cf tableau I-1)

Radioisotopes	^{11}C	^{13}N	^{15}O	^{18}F
Période (min)	20,3	10,0	2,1	109,8
Rapport de branchement (%)	99,8	100	99,9	96,7
Energie cinétique maximale (MeV)	0,96	1,19	1,72	0,64
Energie cinétique moyenne (MeV)	0,39	0,49	0,73	0,25
Parcours maximal dans l'eau (mm)	3,9	5,1	8,0	2,3
Parcours moyen dans l'eau (mm)	1,1	1,3	2,0	0,6

Tableau I-1 : Propriétés physiques des principaux radioisotopes utilisés en TEP (Cherry et al. 2005)

Ces radioisotopes avec un rapport de branchement du positon élevé sont dits « purs ». Certaines études cliniques et précliniques nécessitent l'utilisation de radioisotopes caractérisés par des périodes radioactives plus longues pour le suivi de processus biologiques plus longs. Ces isotopes (cuivre-64, iode-124, brome-76 ou ytrium-86) ont souvent une probabilité d'émission du positon plus faible et émettent simultanément des photons simples (cf tableau I-2).

Radioisotopes	Période	Emissions β^+ principales		Emissions γ principales	
		Rapport de branchement (%)	Energie cinétique moyenne (keV)	Rapport de branchement (%)	Energie cinétique moyenne (keV)
^{64}Cu	12,7 h	17,6	278	35,2	511
^{124}I	4,18 j	11,7	687	46,0	511
		10,8	974	62,9	603
				10,4	723
				10,8	1691
^{76}Br	16,2 h	6,3	375	109,0	511
		25,8	1532	74,0	559
				15,9	657
				14,7	1854
^{86}Y	14,7 h	11,9	535	16,9	443
		5,6	681	64,0	511
				32,6	628
				15,4	703
				22,4	777
				82,5	1077

Tableau I-2 : Propriétés physiques des principaux radioisotopes non standard utilisés en TEP

I.2.3 L'interaction des photons avec la matière

Les rayonnements γ de 511 keV émis après l'annihilation du positon parcourent une certaine distance dans la matière avant d'être détectés par la caméra TEP. Au cours de leur parcours, les photons peuvent interagir avec les atomes constituant les tissus biologiques selon trois processus : l'effet photoélectrique, la diffusion Compton et la diffusion Rayleigh.

L'effet photoélectrique est l'interaction prédominante dans le corps humain lorsque l'énergie du photon est faible (< 70 keV) et croît avec le numéro atomique Z. Le photon incident interagit avec un électron d'une couche profonde de l'atome. Il lui transmet toute son énergie cinétique et est absorbé quand le photoélectron est éjecté. L'atome à l'état ionisé retourne vers un état stable par réarrangement électronique d'un électron des couches supérieures vers la lacune laissée par l'électron éjecté. Le surplus d'énergie fourni par le réarrangement est libéré sous la forme d'un photon de fluorescence. Lorsque l'énergie de ce photon est suffisante un électron des couches très périphériques, appelé électron Auger peut être arraché par le photon de fluorescence (figure I-3)

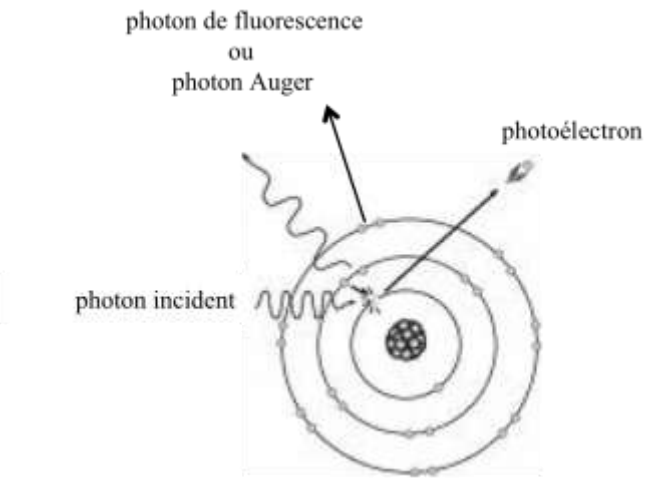


Figure I-3 : Effet photoélectrique

La diffusion Compton se produit avec une probabilité plus importante lorsque le photon incident a une énergie comprise entre 40 keV et 10 MeV. Dans ce cas, le photon interagit avec un électron des couches extérieures très peu lié à l'atome et ne lui transmet qu'une partie de son énergie (figure I-4).

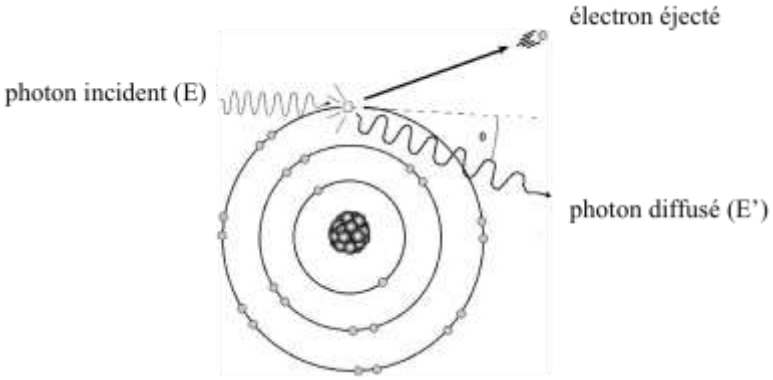


Figure I-4 : Diffusion Compton

L'électron est éjecté et le photon incident est dévié de sa trajectoire selon un angle θ et avec une énergie *E'* inférieure à l'énergie *E* du photon incident selon l'équation 1.2.

$$E' = \frac{E}{1 + \frac{E}{m_e c^2}\left(1 - \cos\theta\right)} \tag{1.2}$$

avec m_e la masse de l'électron au repos et *c* la célérité de la lumière. Plus l'énergie du photon incident est grande, plus l'angle de diffusion du photon est petit.

La diffusion Rayleigh est une interaction se produisant dans un milieu composé d'atomes de numéro atomique élevé et pour des photons de faible énergie. Il s'agit d'un choc élastique entre le photon incident et un électron des couches profondes de l'atome. Le photon est diffusé sans éjection de l'électron

qui est très fortement lié. Cet effet est négligeable par rapport à l'effet photoélectrique et à la diffusion Compton dans le cas de l'imagerie TEP.

Les photons émis par le radiotraceur injecté au patient interagissent principalement par effet photoélectrique et par diffusion Compton avec les tissus biologiques. Comme décrit précédemment, les photons peuvent être absorbés, perdre de l'énergie ou être déviés tout au long de leur parcours dans la matière. D'un point de vue général, la probabilité d'interaction des photons par unité de longueur est représentée par le coefficient d'atténuation linéique μ. Le nombre de photon I transmis à travers une épaisseur x de matière d'un faisceau primaire de I_0 photons est tel que :

$$I = I_0 e^{-\mu x} \tag{1.3}$$

Le coefficient μ est égal à la somme des coefficients d'atténuation linéiques de l'effet photoélectrique, de la diffusion Compton et de la diffusion Rayleigh.

Chacun de ces coefficients μ_i est relié à la section efficace σ_i par la relation 1.4 où σ représente la probabilité qu'une de ces interactions ait lieu lors de la traversée de la matière.

$$\frac{\mu_i}{\rho} = \frac{N_A}{A}\sigma_i \tag{1.4}$$

avec ρ la densité d'atome par unité de volume, N_A la constante d'Avogadro et A la masse atomique du milieu. La section efficace est exprimée en $cm^2.atome^{-1}$ et le coefficient d'atténuation linéique en cm^{-1}. La section efficace pour l'effet photoélectrique est définie par la relation établie par Hall (Hall & Oppenheimer 1931). La relation de Klein et Nishina (Klein & Nishina 1929) décrit la section efficace de la diffusion Compton.

I.2.4 La détection des photons

I.2.4.1 Caractéristiques des scintillateurs

La première étape dans la chaîne de détection de la TEP est l'interaction des photons avec les scintillateurs. Le scintillateur convertit les photons γ de haute énergie en photons de scintillation moins énergétiques mais compatibles avec le photomultiplicateur, module suivant dans la chaîne de détection. Les photons incidents interagissent par effet photoélectrique ou Compton dans le cristal et ionisent ou excitent les atomes du scintillateur. Par désexcitation, ces atomes émettent des photons lumineux en nombre proportionnel à l'énergie déposée par le photon incident.

Il faut donc que le cristal possède une bonne résolution temporelle et énergétique. Pour cela il doit avoir :

- Une densité élevée (ρ) pour une bonne efficacité de détection, soit un nombre atomique effectif élevé (Z_{eff}) pour que la section efficace photoélectrique soit plus élevée que la section efficace Compton.
- Une haute efficacité de conversion de l'énergie perdue par le photon incident en photons lumineux (η).
- Une émission rapide des photons lumineux après le dépôt d'énergie, soit une faible constante de décroissance (τ).
- Une transparence à la longueur d'onde des photons lumineux émis.
- Une insensibilité à la température.

Les principaux scintillateurs utilisés en TEP sont l'oxyorthosilicate de lutétium (LSO), le germanate de bismuth (BGO) et l'oxyorthosilicate de gadolinium (GSO). Leurs propriétés sont répertoriées dans le tableau I-3.

Cristal	LSO	BGO	GSO
ρ ($g.cm^{-3}$)	7,40	7,13	6,71
Z_{eff}	66	74	59
η (photons/keV)	20-30	8	12-15
τ (ns)	40	300	60

Tableau I-3 : Propriétés des principaux scintillateurs utilisés en TEP (Cherry et al. 2005)

Les photons de scintillation émis par le cristal sont ensuite acheminés vers le photomultiplicateur par l'intermédiaire d'un guide de lumière dont l'indice de réfraction est proche de celui du cristal.

I.2.4.2 Le photomultiplicateur

Le photomultiplicateur (PM) reçoit en entrée les photons de scintillation émis par le scintillateur. Ces photons de faible énergie interagissent par effet photoélectrique avec la photocathode placée sur la face d'entrée du PM. Les photoélectrons éjectés des atomes de la photocathode sont focalisés par un système d'électrodes vers la première dynode. Ces électrons y déposent leur énergie et excitent les atomes de la dynode. Par désexcitation, il y a réémission de 3 à 5 électrons par électron incident (figure I-5). L'application de potentiels électriques croissants permet d'amplifier le signal déposé en entrée du PM. En sortie, le signal représente tous les photoélectrons collectés par l'anode. Son amplitude est donc proportionnelle à l'énergie déposée par le photon γ dans le scintillateur.

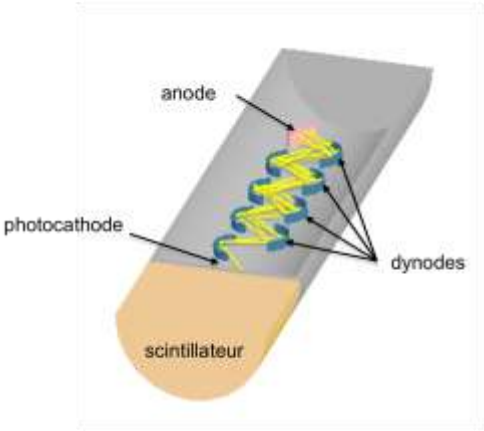


Figure I-5 : Principe du photomultiplicateur

En imagerie TEP, plusieurs cristaux sont couplés à un seul photomultiplicateur conduisant à une perte d'information sur la localisation de l'interaction du photon incident avec les cristaux. Ce biais affecte principalement l'imagerie préclinique où l'on cherche à visualiser des zones millimétriques. Les nouvelles cameras TEP sont donc pourvues de photomultiplicateurs sensibles à la position. Ces PM ne sont plus composés d'une seule série de dynodes mais de plusieurs canaux afin d'améliorer la précision sur le calcul de la position de l'interaction (figure I-6). L'anode de sortie est également décomposée en plusieurs éléments, elle est pixélisée.

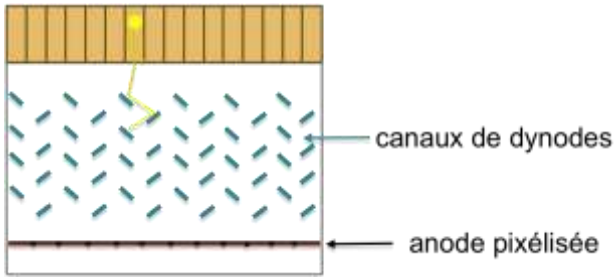


Figure I-6 : Principe du photomultiplicateur sensible à la position

I.2.4.3 La chaîne de détection

Le signal analogique en sortie du PM transporte trois informations, l'énergie du photon incident, la localisation de son interaction et son temps d'arrivée sur la couronne de détection. Ce signal est traité pour déterminer si le photon incident provient de la même annihilation qu'un autre photon incident sur l'ensemble de l'anneau.

I.2.4.3.1 *La discrimination en énergie*

Une première discrimination en énergie est appliquée pour éliminer les photons provenant du rayonnement naturel et les photons fortement diffusés. Ce premier seuil de faible énergie élimine le bruit de fond qui sature l'électronique.

I.2.4.3.2 *La conversion analogique numérique*

Les signaux analogiques gardés après la première discrimination en énergie sont convertis en signaux numériques. Une valeur numérique est alors déterminée pour l'information temporelle et énergétique du photon incident. Le temps d'arrivée du signal est converti dans le référentiel temporel de l'ensemble des modules de la TEP. Pour l'énergie, le signal analogique est discrétisé par échantillonnage et la valeur maximale définie la valeur de l'énergie déposée par le photon incident.

I.2.4.3.3 *Calcul de l'énergie et de la position du photon*

Quel que soit le photomultiplicateur utilisé, le nombre de canaux de dynodes est inférieur au nombre de cristaux. Comme le photon peut être diffusé plusieurs fois par effet Compton dans les cristaux avant de déposer toute son énergie, il faut calculer sa position et son énergie globale. La position est définie comme étant le barycentre des points de dépôt d'énergie, enregistrés dans chacun des canaux de dynodes de chaque PM (cf équation 1.5)

$$X_\gamma = \frac{\sum_i X_i E_i}{\sum_i E_i} \quad \text{et} \quad Y_\gamma = \frac{\sum_i Y_i E_i}{\sum_i E_i} \tag{1.5}$$

L'énergie totale déposée par le photon dans le système de détection, est la somme de toutes les énergies déposées dans les PM au même moment.

I.2.4.3.4 *Correction de l'énergie et de la position du photon*

Une correction des différences de résolution en énergie, de résolution temporelle et de dimension des cristaux de la couronne de détection est ensuite appliquée. La table de correction est établie par l'acquisition d'une source radioactive uniforme.

I.2.4.3.5 *La mise en coïncidence*

Les photons détectés sont caractérisés par leur énergie, leur position X et Y de détection dans les cristaux et par leur temps d'arrivée. Afin d'éliminer le plus de photons diffusés, une deuxième fenêtre en énergie avec un seuil haut et un seuil bas est appliquée. La mise en coïncidence des photons se fait par l'intermédiaire d'une fenêtre temporelle. Lorsqu'un photon est enregistré, une fenêtre de quelques nanosecondes est ouverte. Si un deuxième photon arrive dans cet intervalle de temps, il est estimé qu'ils proviennent tous les deux de la même annihilation et la LDR entre ces deux photons est enregistrée. La fenêtre de coïncidence est dépendante de la résolution temporelle de la caméra, soit le temps total d'analyse d'un signal par le système d'imagerie. Par l'amélioration des chaînes de détection et d'analyse du signal, les résolutions temporelles des caméras récentes se rapprochent de la nanoseconde. Il est donc possible maintenant de trouver des fenêtres de coïncidences de 3 à 4 ns alors qu'elles étaient de10 ns sur

les précédentes générations de TEP. Il est cependant inutile de descendre en dessous de ce temps en imagerie humaine car le photon traverse un corps entier en 3 à 4 ns (un photon traverse 1 m en 3,3 ns). En revanche, il traverse une souris en moins d'une nanoseconde (Bailey et al. 2005), ce qui explique le développement de systèmes précliniques de plus en plus performants. Ces avancées technologiques ont permis la production d'un nouveau type d'imageur, la TEP à temps de vol. Dans ce cas, la localisation de l'émission sur la ligne de projection est déterminée par la différence temporelle entre l'arrivée des deux photons sur les détecteurs.

I.2.5 Les différents événements détectés

Les coïncidences enregistrées par l'ensemble du système ne sont pas toutes de vraies coïncidences dont les photons proviennent d'un même point d'émission (figure I-7).

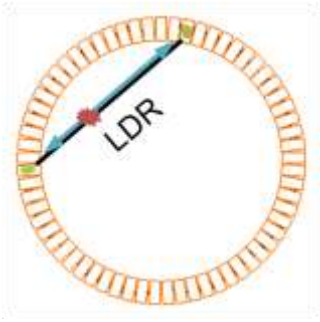


Figure I-7 : Coïncidence vraie

Au moins un des deux photons peut avoir subit une interaction de diffusion Compton ou Rayleigh, ce sont les coïncidences diffusées (figure I-8).

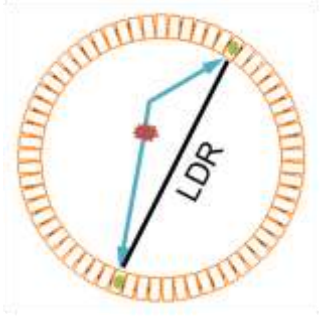


Figure I-8 : Coïncidence diffusée

Ou bien, les deux photons détectés en coïncidence peuvent ne pas provenir de la même d'annihilation, ce sont des coïncidences fortuites (figure I-9).

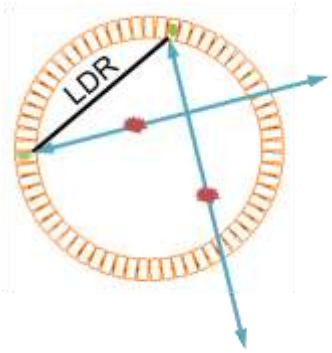


Figure I-9 : Coïncidence fortuite

Les coïncidences diffusées et fortuites représentent une information erronée de la distribution du radiotraceur et introduisent des biais dans les images reconstruites.

I.2.6 La reconstruction en TEP

I.2.6.1 Les projections

Dans le cas des TEP les plus récentes, les lignes de réponse détectées sont enregistrées sous le format mode-liste. Il s'agit d'un fichier binaire où sont codées l'énergie et le temps d'arrivée de chacun des photons et les coordonnées du cristal où il a été détecté. Ces données sont ensuite réorganisées en une matrice tridimensionnelle appelée sinogramme. Lorsque l'on se place selon l'axe transverse de la couronne de détecteur, chaque LDR est caractérisée par son angle Φ (figure I-10) et par sa localisation selon l'axe u. L'ensemble des LDR détectées sous l'angle Φ selon l'axe r forment la projection $p(r,\Phi)$. Le sinogramme dans un plan 2D correspondant à une couronne de détecteurs est appelé coupe. Elle représente la totalité des projections pour les angles Φ allant de 0 à π, les projections de π à 2π étant symétriques. Le sinogramme total d'une acquisition est la juxtaposition des sinogrammes 2D de chaque coupe.

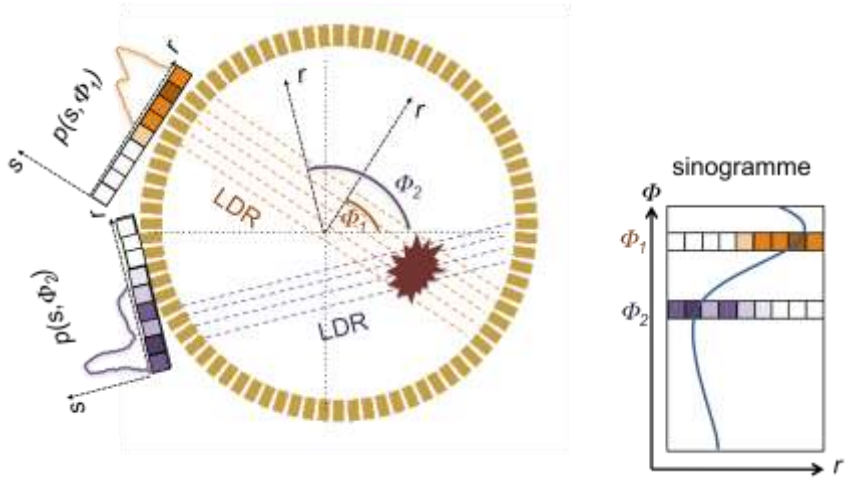


Figure I-10 : Réorganisation des projections en sinogramme

Un sinogramme acquis avec une TEP 3D est composé de coupes directes et indirectes (figure I-11). Deux paramètres ont été établis pour déterminer les angles d'acceptance de ces coupes indirectes. Le nombre d'anneaux maximal (RD pour *Ring Difference*) définit la différence maximale autorisée entre les couronnes de détecteurs d'une LDR (au maximum, nombre d'anneaux total – 1). Dans l'exemple de la figure I-11, la LDR (a) a un RD de 5. Les LDR obliques sont ensuite regroupées pour augmenter le nombre d'événements comptés dans un sinogramme afin d'améliorer la sensibilité de détection. Le coefficient de regroupement est indiqué par le *span* (étendue). Avec un *span* de 3, les LDR (b), (c) et (d) seront regroupées en une seule LDR. Une petite valeur de *span* permet d'obtenir des images avec une bonne résolution spatiale mais n'améliore que très peu la sensibilité alors qu'une grande valeur de *span* fait perdre en résolution spatiale mais augmente la sensibilité.

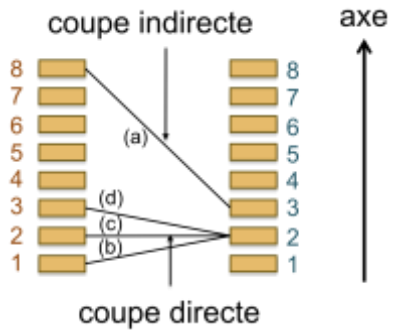


Figure I-11 : Schéma explicatif du *span* et du RD

L'ensemble des projections p(r,ϕ) contenues dans le sinogramme représente une fraction de l'ensemble des positons émis par la distribution f(x,y) du radioisotope injecté. Les coordonnées du repère (0,x,y) de l'objet et du repère (0,r,s) des projections, sont reliées par la relation :

$$\begin{aligned} x &= r \cdot \cos\phi - s \cdot \sin\phi \\ y &= r \cdot \sin\phi + s \cdot \cos\phi \end{aligned} \tag{1.6}$$

Les projections p(r,ϕ) s'exprime alors selon l'équation 1.7 :

$$p(r,\phi) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x,y)ds = \int_{-\infty}^{+\infty} f(r\cdot\cos\phi - s\cdot\sin\phi, r\cdot\sin\phi + s\cdot\cos\phi)ds \tag{1.7}$$

L'opération de passage de l'espace objet à l'espace des projections est la transformée de Radon R (Radon 1917) tel que:

$$p(r,\phi) = R[f(x,y)] \tag{1.8}$$

Inverser la transformée de Radon permettrait de déterminer la distribution de l'objet à partir des projections enregistrées. Cependant pour résoudre cette équation et n'avoir qu'une seule solution, il faudrait acquérir un nombre infini de projections. La reconstruction tomographique basée sur la résolution de cette équation ne permet d'avoir qu'une seule estimation de la distribution f(x,y). Il existe deux

approches pour cela, les reconstructions analytiques et les reconstructions itératives pour des données acquises en 2D ou en 3D.

I.2.6.2 Les méthodes de reconstructions analytiques

La méthode de reconstruction analytique la plus utilisée est la rétroprojection filtrée nommée également 2DFBP (*2D Filtered BackProjection*). La distribution f(x,y) peut être estimée par une rétroprojection simple des projections p(r,Φ) par intégration sur tous les angles Φ :

$$f(x,y)=\int_0^{\pi} p(r,\phi)d\phi \tag{1.9}$$

Cette opération entraine l'apparition d'importants artefacts en étoile, diminuant avec l'augmentation du nombre de projections (figure I-12). Une proportion de la distribution d'activité sur l'image reconstruite est alors localisée en dehors de la source d'émission.

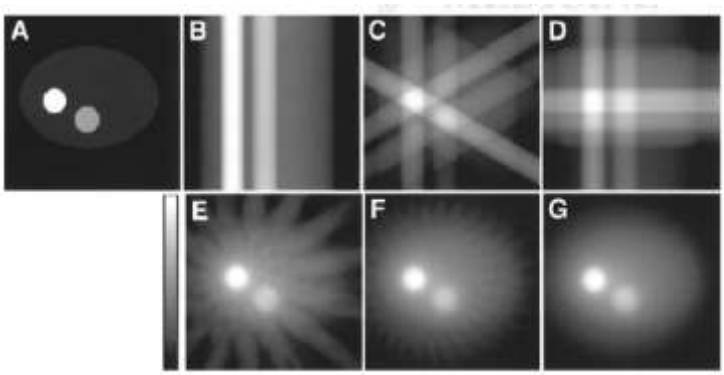


Figure I-12 : Illustration des artéfacts en étoiles et de leur disparition avec l'augmentation du nombre de projections (1, 3, 4, 16, 32 et 64 projections de B à G) pour une distribution d'activité A (Bruyant 2002)

Une solution pour améliorer la rétroprojection simple est de filtrer les projections avec le passage dans l'espace fréquentiel de Fourier. La transformée de Fourier P(ν,ϕ) de la projection p(r,ϕ) est donnée par la relation suivante :

$$P(\nu,\phi)=\int_{-\infty}^{+\infty} p(r,\phi)\cdot e^{-i2\pi\nu r}\,dr \tag{1.10}$$

Soit, selon l'équation 1.7

$$P(\nu,\phi)=\int_{-\infty}^{+\infty}\left[\int_{-\infty}^{+\infty} f(x,y)ds\right]\cdot e^{-i2\pi\nu r}\,dr \tag{1.11}$$

Par transformation des coordonnées cartésiennes en coordonnées polaires et en posant $s_x = s \cdot \cos\phi \; et \; s_y = s \cdot \sin\phi$, la transformée de Fourier des projections p(r,ϕ) n'est autre que la transformée de Fourier bidimensionnelle de la distribution f(x,y) (équation 1.12).

$$P(\nu,\phi) = \int_{-\infty}^{+\infty}\int_{-\infty}^{+\infty} f(x,y)\cdot e^{-i2\pi\left(xs_x+ys_y\right)}dxdy \tag{1.12}$$

Par transformée de Fourier inverse et par changement de variable on peut déterminer la distribution f(x,y) comme la rétroprojection des projections filtrées $\hat{p}(r,\phi)$:

$$f(x,y) = \int_{0}^{\pi}\int_{-\infty}^{+\infty} P(\nu,\phi)|\nu|e^{i2\pi\nu r}\,d\nu d\phi = \int_{0}^{\pi}\hat{p}(r,\phi)d\phi \tag{1.13}$$

La valeur absolue de ν, appelée filtre rampe amplifie les fréquences élevées et génère des transitions rapides dans le signal. Cela se traduit par l'introduction de valeurs négatives de part et d'autre de l'objet et l'élimination progressive des artefacts en étoile. Cependant, le filtre rampe amplifie aussi le bruit dans l'image. La multiplication de $|\nu|$ par un autre filtre lissant permet de diminuer cet effet en coupant les hautes fréquences comme les filtres de Hann, de Butterworth (Gilland et al. 1988) ou un filtre gaussien. La rétroprojection filtrée est une des méthodes de reconstruction la plus utilisée en routine clinique pour sa rapidité d'exécution. L'application de filtre diminue les artefacts de reconstruction mais la qualité d'image reste encore insatisfaisante par la forte présence de bruit.

I.2.6.3 Les méthodes de reconstruction itératives

Les méthodes de reconstructions itératives reposent sur la représentation matricielle, donc discrète et vectorielle des valeurs des projections *p*, de l'image à reconstruire *f* et de l'opérateur de projection *R* tel que $p = Rf$ comme représenté sur la figure I-13 suivante :

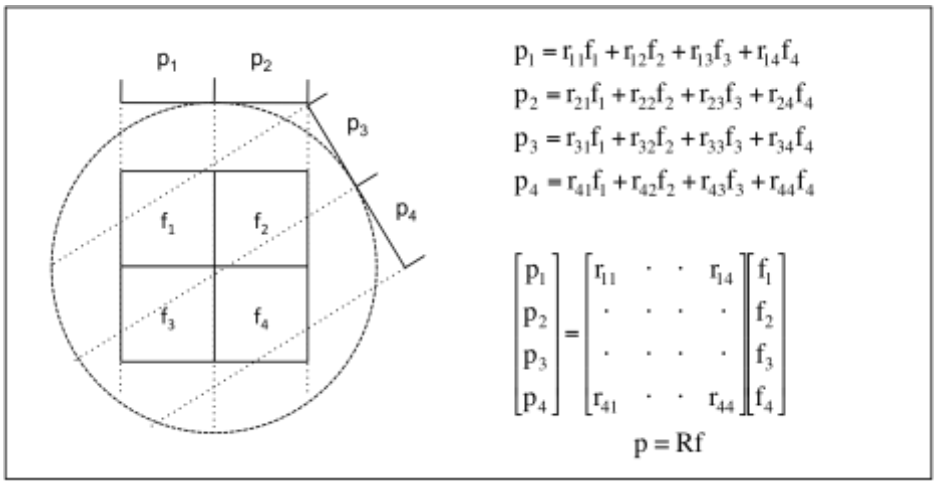


Figure I-13 : Illustration de la méthode de reconstruction itérative pour un exemple simplifié avec 4 pixels (Darcourt et al. 1998)

Les coefficients r_{ij} représentent la probabilité qu'un photon émis dans le pixel f_j soit détecté dans la projection p_i. Connaissant p et R, l'inversion directe de l'opérateur R en R^{-1} permettrait de déterminer les vecteurs de la matrice f. Or la taille de R ne le permet pas directement. Des méthodes de résolution récursive par itérations successives ont donc été développées. Le principe de la reconstruction itérative est de calculer les projections d'une première image estimée souvent uniforme ou déjà reconstruite par rétroprojection filtrée. Ces projections sont comparées aux projections acquises et la différence est utilisée pour corriger l'image estimée. C'est la première itération. La deuxième itération calcule à nouveau les projections de la deuxième image estimée et corrigée par la première boucle. Les nouvelles projections sont à nouveau comparées aux projections acquises, et ainsi de suite jusqu'à la convergence vers une solution minimisant l'écart entre les projections estimées et les projections acquises. Les méthodes itératives les plus utilisées en routine clinique sont des méthodes statistiques utilisant généralement le modèle de Poisson. Ce modèle est utilisé pour reproduire les fluctuations poissoniennes des phénomènes physiques mis en jeu lors de l'imagerie par administration de radioisotopes.

I.2.6.3.1 *Les méthodes MLEM et OSEM*

La méthode MLEM (*Maximum Likelihood Expectation Maximization*) (Shepp & Vardi 1982) est un algorithme pour lequel les valeurs discrètes des projections sont représentées par des variables aléatoires répondant à une distribution de Poisson. Cela signifie que la probabilité d'obtenir des projections p_i quand l'image est composée des pixels f_j répond à cette distribution :

$$P(p \mid f) = \prod_{i} (p_i \mid f) = \prod_{i=1} \frac{\left(\bar{p}_i^{\,p_i} e^{-\bar{p}_i}\right)^2}{p_i!} \qquad (1.14)$$

Le principe de la reconstruction MLEM est de maximiser cette probabilité, appelée fonction de vraisemblance. Le maximum de la fonction de vraisemblance est déterminé par la maximisation de son logarithme :

$$\ln\left[P\left(p\,|\,f\right)\right]=\sum_{i}\left\{-\sum_{j}r_{ij}f_{j}+p_{i}\ln\left(\sum_{j}r_{ij}f_{j}\right)-\ln\left(\bar{p}_{i}!\right)\right\} \tag{1.15}$$

La solution de la dérivée première du logarithme de la fonction de vraisemblance détermine l'algorithme de reconstruction MLEM (équation1.16). L'image estimée *f* pour l'itération (n+1) est égale à l'image estimée *f* de l'itération (n) corrigée par multiplication de la rétroprojection du rapport des projections mesurées sur les projections estimées.

$$f_{j}^{n+1}=f_{j}^{n}\frac{1}{\sum_{i}r_{ij}}\sum_{i}r_{ij}\frac{p_{i}}{\sum r_{ij}f_{j}^{n}} \tag{1.16}$$

Cet algorithme conserve le nombre d'événements et la valeur des pixels reste toujours positive ou nulle. Cependant, cette méthode converge lentement et l'augmentation du nombre d'itérations induit l'apparition de bruit dans l'image. La méthode OSEM *(Ordered Subset Expectation Maximization)* (H. M. Hudson & Larkin 1994) a été développée pour accélérer l'algorithme MLEM et limiter le bruit. Dans ce cas, les projections sont rassemblées en sous groupes. La première itération se fait sur le premier sous groupe et l'image calculée en fin de première itération devient l'image estimée de départ pour la deuxième itération sur le deuxième sous groupe.

I.2.6.3.2 ***La reconstruction MAP***

Les images obtenues par reconstruction MLEM ou OSEM ne sont pas totalement satisfaisantes car plus le nombre d'itérations augmente plus elles sont bruitées. Il est donc nécessaire d'ajouter un critère dans le processus d'itération autre que « les projections mesurées et estimées doivent être les plus proches ». L'introduction d'une contrainte *a priori* sur l'image fait converger plus rapidement la méthode MLEM, ce processus est appelé régularisation. Le problème est posé à l'inverse et la contrainte *a priori* est insérée dans l'algorithme MLEM en utilisant le théorème de Bayes :

$$P\left(f\,|\,p\right)=\frac{P\left(p\,|\,f\right)P\left(f\right)}{P\left(p\right)} \tag{1.17}$$

La probabilité d'obtenir l'image *f* étant données les projections *p,* est égale à la probabilité de mesurer les projections *p* connaissant l'image d'origine *f* décrite par l'équation 1.14, multipliée par la probabilité *a priori* des projections *p* et divisée par la probabilité *a priori* de l'image *f*. Les projections sont connues donc $P(p)=1$. Une contrainte *a priori* utilisée communément est celle de Gibbs, soit la probabilité

$P(f)=Ce^{-\beta U(f)}$ avec *U(f)* la fonction énergie de *f*, β le poids de la contrainte *a priori* et *C* une constante de normalisation. En reprenant la méthode MLEM, le logarithme de $P(f \mid p)$ est égal à :

$$\ln\left[P(f \mid p)\right]=\ln\left[P(p \mid f)\right]+\ln\left[P(f)\right]-\ln\left[P(g)\right] \tag{1.18}$$

$$\Leftrightarrow \ln\left[P(f \mid p)\right]=\sum_i\left\{-\sum_j r_{ij}f_j+p_i\ln\left(\sum_j r_{ij}f_j\right)-\ln(\bar{p}_i!)\right\}-\beta U(f)+\ln C-\ln\left[P(g)\right] \tag{1.19}$$

Et la solution définissant l'algorithme MAP (*Maximum A Posteriori*) (Levitan & Herman 1987) est tel que :

$$f_j^{n+1}=f_j^n\frac{1}{\sum_i r_{ij}+\beta\frac{\partial}{\partial f_j^n}U\left(f_j^n\right)}\sum_i r_{ij}\frac{p_i}{\sum r_{ij}f_j^n} \tag{1.20}$$

La partie du dénominateur $\beta\left(\partial/\partial f_j^n\right)U\left(f_j^n\right)$ est le facteur de lissage du MAP. Si tous les pixels dans le voisinage du pixel *j* sont de même valeur alors ce facteur est nul et on retrouve le cas de la méthode MLEM. Si le pixel *j* est plus élevé que ses voisins alors $\beta\left(\partial/\partial f_j^n\right)U\left(f_j^n\right)>0$ et la valeur de f_j^{n+1} est plus faible que pour une méthode MLEM. Si le pixel *j* est plus faible que ses voisins alors f_j^{n+1} est plus forte. La reconstruction MAP diminue nettement le bruit dans les images, mais introduit des pixels négatifs et des flous sur le bord où le changement de valeur entre deux pixels voisins est important. C'est pour cette raison que de nombreuses autres contraintes ont été développées comme la connaissance *a priori* des contours anatomiques grâce aux images tomodensitométriques (TDM) ou par résonance magnétique (IRM).

L'utilisation d'un projecteur dans les méthodes itératives comme le MAP permet d'inclure au sein de la reconstruction les corrections sur les effets physiques. La matrice *R* peut ainsi être développée en un ensemble de matrices tenant compte chacune d'un phénomène physique.

I.2.6.4 Le rééchantillonnage des données

Les reconstructions présentées précédemment sont expliquées pour des données acquises en 2D mais elles peuvent aussi s'appliquer sur des données acquises en 3D. Il faut alors ajouter une troisième dimension dans la transformée de Fourier pour les méthodes analytiques et dans le projecteur *R* pour les méthodes itératives. La quantité de données en reconstruction 3D nécessite un espace de stockage et un temps de calcul très important. C'est pourquoi des algorithmes de rééchantillonnage en 2D des données acquises en 3D ont été développés, dont les plus communs sont la méthode SSRB (*Single Slice Rebinning*) (Daube-Witherspoon & Muehllehner 1987) et FORE (*Fourier Rebinning*) (Defrise et al. 1997). L'objectif est de recréer les sinogrammes directs à partir des sinogrammes obliques.

Par la méthode SSRB, la position z du plan direct estimé passe par le milieu de la LDR oblique. Cette méthode simple introduit d'importantes erreurs de positionnement pour les sources d'émission éloignées du centre de la TEP (figure I-14).

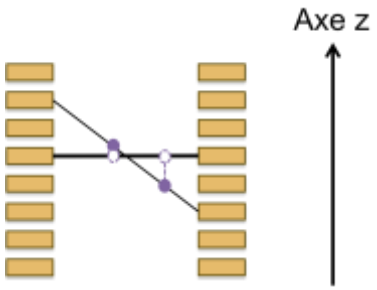


Figure I-14 : Principe du SSRB

Le réarrangement par la méthode de FORE élimine ces erreurs de positionnement en calculant le nouveau plan dans l'espace de Fourier. Cet algorithme plus complexe calcule la transformée de Fourier 2D des sinogrammes par le principe de fréquence-distance. Le rééchantillonnage des données est plus lent qu'avec le SSRB et le bruit statistique est légèrement amplifié mais les images comportent moins de distorsions.

I.2.7 Les performances de la TEP

L'évaluation des performances d'une caméra TEP a été standardisée afin d'évaluer les caractéristiques des imageurs TEP et de comparer des différentes caméras proposées par les constructeurs. La procédure d'évaluation publiée par l'association américaine NEMA (*National Electrical Manufacturers Association*) sous le nom de norme NU 2-2001 (révision de la norme NU 2-1994) ne s'applique qu'aux TEP cliniques. Récemment, une adaptation de cette norme est parue sous le nom de norme NU 4-2008 (National Electrical Manufacturers Association 2008) pour l'imagerie du petit animal. Ces normes sont établies pour l'utilisation d'une source de fluor-18 et aucune indication n'est ajoutée pour l'étude d'un autre isotope.

I.2.7.1 La résolution spatiale

La résolution spatiale est la capacité à distinguer deux sources « ponctuelles » sur une image reconstruite. Le principe est d'imager une source de très petite dimension et de mesurer la largeur à mi-hauteur (LMH) de la fonction de dispersion ponctuelle (FDP) de la source sur l'image obtenue. La résolution spatiale est influencée par de nombreux facteurs liés aux phénomènes physiques mis en jeu, à la géométrie et aux composants du système de détection et à la méthode de reconstruction utilisée :

- le parcours non nul du positon dans la matière et la non colinéarité d'émission des photons d'annihilation ;

- la distance entre les détecteurs, la taille des cristaux, le lieu d'interaction des photons dans les cristaux et la diffusion dans les cristaux ;
- l'échantillonnage des sinogrammes, la taille de la matrice de reconstruction de l'image et les filtres appliqués.

Une formule empirique a été proposée (Moses & Derenzo 1993) pour déterminer la résolution spatiale au centre du champ de vue prenant en compte certains des effets cités précédemment :

$$LMH = a\sqrt{(d/2)^2 + (0{,}0022D)^2 + r^2 + b^2} \tag{1.21}$$

avec *a* le facteur de dégradation dû à la reconstruction (égal à 1,25 pour l'algorithme de reconstruction 2DFBP sans filtre additionnel), *d* la taille des cristaux, *D* la distance entre les détecteurs, *r* la dimension effective de la source comprenant le parcours du positon et *b* l'imprécision sur la détermination de la localisation de l'interaction du photon dans le détecteur.
La résolution spatiale est évaluée selon trois directions, la résolution spatiale radiale, tangentielle et axiale (figure I-15).

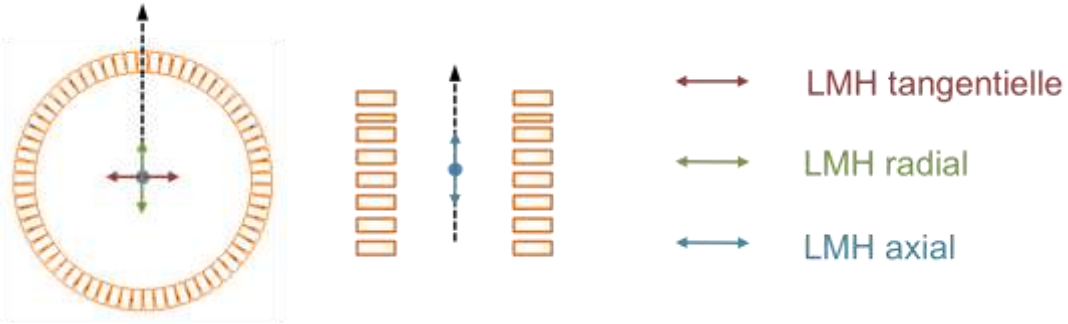


Figure I-15 : Représentation des résolutions spatiales radiale, tangentielle et axiale

I.2.7.2 La sensibilité

La sensibilité représente l'efficacité de détection globale du système, soit le nombre de vraies coïncidences détectées pour une activité donnée lorsqu'une source radioactive et placée dans le champ de vue. Plus exactement la sensibilité du système (*S*) est calculée par :

$$S\left(cp \cdot s^{-1} \cdot Bq^{-1}\right) = \frac{\left(T_{vraie} - T_{bdf}\right)}{A} \tag{1.22}$$

avec T_{vrai} le taux de coïncidences vraies et T_{bdf} le taux de coïncidences dues au bruit de fond, mesuré lorsqu'il n'y a pas de source placée dans le champ de vue. *A* représente l'activité de la source en Bq. La sensibilité absolue est la sensibilité corrigée du facteur d'embranchement d'émission du positon (*I*), c'est-à-dire qu'elle représente le pourcentage de coïncidences vraies détectées par positon émis, tel que :

$$S_A(\%) = \frac{S}{I} * 100 \tag{1.23}$$

I.2.7.3 Le taux de comptage et la fraction de coïncidences diffusées

Le taux de comptage correspond à l'évaluation des taux de coïncidences vraies, fortuites et diffusées pour une large gamme d'activité placée dans le tomographe. L'étude des taux de comptage permet notamment de déterminer la réponse du détecteur pour de hautes activités et de connaître les effets de saturation du système électronique. Les coïncidences fortuites ($T_{fortuit}$) augmentent comme le carré de l'activité pendant que les coïncidences vraies (T_{vraie}) augmentent linéairement. Il est donc important de connaître la valeur d'activité pour laquelle les coïncidences fortuites deviennent plus élevées que les coïncidences vraies. Les coïncidences diffusées ($T_{diffusé}$) augmentant également, un paramètre a été établi pour rendre compte du rapport signal sur bruit, le NECR (*Noise Equivalent Count Rate*). Il représente le rapport des coïncidences vraies sur toutes les coïncidences mesurées. (T_{int} représente le taux de coïncidences intrinsèques au système)

$$NECR\left(cp \cdot s^{-1}\right) = \frac{\left(T_{vraie}\right)^2}{T_{vraie} + T_{diffusé} + T_{fortuit} + T_{\text{int}}} \tag{1.24}$$

Une deuxième variable est calculée pour évaluer la proportion des coïncidences diffusées, c'est la fraction de coïncidences diffusées (*FD*) :

$$FD(\%) = \frac{T_{diffusé}}{T_{vraie} + T_{diffusé}} \tag{1.25}$$

I.3 La quantification en imagerie TEP

Les images de distribution des vecteurs radiomarqués obtenues après reconstruction des données acquises en TEP ne représentent pas réellement la distribution spatiale et la quantité du radiotraceur présent dans le patient. En effet, un ensemble d'incertitudes apparaît au long du processus d'acquisition et de reconstruction : le caractère probabiliste des phénomènes physiques mis en jeu, la complexité de la chaîne de détection et de mise en coïncidences des photons et les erreurs liées à la reconstruction des données. Ces phénomènes sont une limite à une quantification précise de la distribution de l'activité dans les images reconstruites. De nombreux travaux en imagerie portent sur la correction de ces phénomènes.

I.3.1 Le parcours du positon

I.3.1.1 Problématique

Avant de s'annihiler dans le milieu, le positon parcourt une certaine distance dépendante de son énergie et du milieu traversé. Cet effet contribue à la dégradation de la résolution spatiale notamment pour

les isotopes émettant des positons de forte énergie. La figure I-16 montre les distributions des parcours des positons du fluor-18 et de l'oxygène-15 calculées par simulation Monte Carlo dans l'eau (Levin & Hoffman 1999). Le parcours du positon est inversement proportionnel à la densité du milieu.

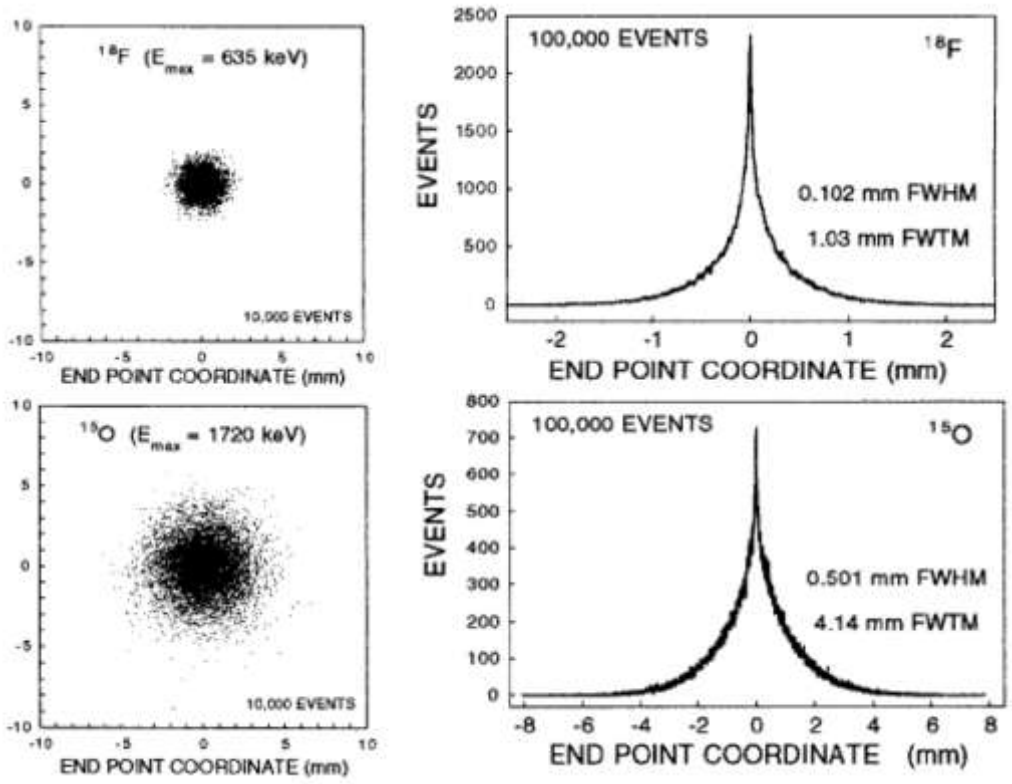


Figure I-16 : Distribution du parcours des positons du fluor-18 et de l'oxygène-15 dans l'eau (Levin & Hoffman 1999)

I.3.1.2 Solutions

Quelques possibilités de correction du parcours du positon ont été publiées mais restent encore à l'état de recherche et ne sont pas disponibles dans les logiciels proposés par les industriels.

I.3.1.2.1 *Par déconvolution*

Une des premières méthodes proposées repose sur la déconvolution des projections par la fonction de distribution du parcours du positon (Haber et al. 1990). La transformée de Fourier $S(\nu)$ de la fonction $s(r)$ décrivant le parcours du positon est introduite dans la rétroprojection filtrée comme filtre additionnel du filtre déjà sélectionné $R(\nu)$. Les images corrigées du parcours du positon sont la rétroprojection des projections filtrées $\hat{p}(r,\phi)$ telle que:

$$\hat{p}(r,\phi) = \int_{-\infty}^{+\infty} P(\nu,\phi)|\nu| \frac{R(\nu)}{S(\nu)} d\nu \qquad (1.26)$$

La fonction *s(r)* est l'intégrale sur le champ de vue axial de la fonction de distribution du parcours du positon. Celle ci est calculée empiriquement comme la somme de deux exponentielles, spécifiques à chaque isotope (Derenzo 1986).

I.3.1.2.2 *Inclus dans la reconstruction MAP*

Une deuxième correction plus récente propose d'inclure la correction du parcours du positon dans l'algorithme de reconstruction MAP (Bai et al. 2003). Comme il a été expliqué précédemment, le projecteur *R* peut être une factorisation de plusieurs matrices, dont une peut représenter la distribution tridimensionnelle du parcours du positon $R_{parcours}$. La forme de cette distribution est obtenue par modélisation Monte Carlo dans un milieu homogène. La probabilité d'annihilation du positon pour un point donné étant isotrope, la fonction 3D est ramenée à une fonction à une dimension et est discrétisée pour remplir la matrice du projecteur $R_{parcours}$. Cette description n'est pas très précise et pose comme hypothèse que l'ensemble de l'image est composé d'un même milieu. Cela se traduit par l'apparition d'artefacts pour les variations rapides de densité. Par une approximation supposant que le positon ne sort jamais du patient, $R_{parcours}$ est tronqué en bordure du patient. Cette méthode permet de diminuer les artefacts mais augmente le bruit statistique dans l'image (Bai et al. 2005).

Cette même étude décrit un modèle d'intégration du parcours du positon dans un milieu hétérogène par une approximation du transport et de l'annihilation des positons basée sur une suite de convolutions dépendantes du milieu. Pour chaque pas une sphère de rayon r est tracée et deux types de positons sont traqués, ceux qui se sont annihilés localement et les survivants. Pour chaque étape deux images sont créées, l'image A représentant la distribution spatiale de positons annihilés dans la sphère et l'image B les positons survivants à la surface de la sphère. Pour chaque étape *n*, les images A et B sont :

$$\begin{aligned} (\text{Image A})^n &= (\text{Image B})^{n-1} \otimes \text{distribution d'annihilation} \\ (\text{Image B})^n &= (\text{Image B})^{n-1} \otimes \text{distribution de survivants} \end{aligned} \tag{1.27}$$

Les points de l'image B de l'étape *n* deviennent alors les points sources d'émission de positons de l'étape *n+1* et ainsi de suite jusqu'à annihilation de tous les positons ou l'arrivée sur une interface patient-air.

I.3.2 La non colinéarité des photons

Après l'annihilation du positon, les deux photons γ de 511 keV sont émis dans des directions quasiment opposées. En effet l'angle d'émission n'est pas strictement égal à 180° mais peut comporter une déviation de ± 0,25°, causée par l'énergie cinétique résiduelle du positon lors de son annihilation. L'erreur sur la détermination de la LDR (figure I-17) induit une dégradation de la résolution spatiale dépendante de la distance entre les détecteurs D. La largeur à mi-hauteur (LMH) de la distribution gaussienne de cette erreur est définie par $LMH = 0{,}0022D$ (Moses & Derenzo 1993).

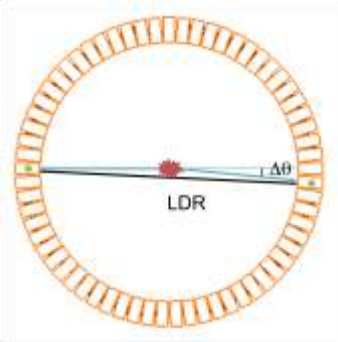


Figure I-17 : Illustration de la non colinéarité des photons de 511 keV

I.3.3 L'atténuation des photons

I.3.3.1 Problématique

L'atténuation des photons d'annihilation introduit d'importants artéfacts dans l'image acquise. Cela se traduit par une sous-estimation de l'activité au centre des volumes fixant le radioisotope (figure I-18).

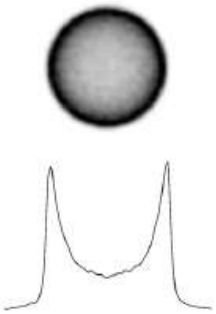


Figure I-18 : Illustration de l'effet de l'atténuation (Zaidi et al. 2007)

La quantification est alors biaisée et cet effet est d'autant plus important que le volume est grand et la densité élevée. Les erreurs de quantification ne sont pas identiques sur l'ensemble de l'image d'un corps entier.

I.3.3.2 Solutions

L'effet de l'atténuation des photons est un des phénomènes physiques créant le plus d'artefacts dans l'image (Zaidi et al. 2007). Pour les corriger, la densité des volumes traversés par les photons doit être enregistrée. Pour cela, une source de photon est disposée autour du patient et le rayonnement transmis à travers le patient est enregistré pour créer une carte des coefficients d'atténuation. Deux types de sources de photons sont utilisées en clinique : une source radioactive externe et des rayons X émis par un TDM.

I.3.3.2.1 *Acquisition des coefficients d'atténuation par une source radioactive*

Il existe deux types de sources radioactives utilisées pour la correction de transmission, les sources émettrices de positons à durée de vie longue et les sources émettrices de photons γ.

Une source de gallium-68/germanium-68 émettrice de positons peut être placée dans le tomographe (Bailey 1998). Se sont alors les photons de coïncidence traversant le volume qui sont enregistrés. Cette technique a pour avantage d'obtenir des coefficients d'atténuation à l'énergie de 511 keV. Cependant, la source se trouvant proche de l'anneau de détection, le taux d'événements élevé entraîne la saturation de l'électronique de détection et un bruit dans l'image très important. Cette méthode ne peut être utilisée que dans le cas d'une TEP 2D. Le nombre de coïncidences détectées avec une TEP 3D est en effet trop important, même si quelques solutions ont été proposées pour éliminer les événements diffusés par la connaissance exacte de la position de la source.

Pour obtenir des cartes d'atténuation lors de l'utilisation d'une TEP 3D, l'emploi de sources émettrices de photons γ monoénergétiques a été proposé comme le césium-137 ou le cobalt-57 (Karp et al. 1995). En revanche, ces sources émettent des photons de 662 keV pour la première source et de 122 keV pour la deuxième source citée. Le bruit est très nettement diminué mais il faut appliquer une correction pour obtenir les coefficients d'atténuation correspondant à une énergie de 511 keV (Watson et al. 1999).

I.3.3.2.2 *Acquisition des coefficients d'atténuation par rayon X*

Cette acquisition requiert des systèmes d'imagerie hybrides comprenant à la fois l'imagerie TEP et l'imagerie TDM. Le principe de l'imagerie TDM est de réaliser une carte de densité des volumes à partir des coefficients d'atténuation calculés après transmission des rayons X à travers la matière. Elle apporte en même temps des informations anatomiques précieuses pour le repérage des fixations du radiotraceur sur les images TEP. Cependant, comme pour les sources de photons γ, les coefficients μ doivent être réajustés à l'énergie de 511 keV :

$$\mu_{511keV}(tissu) = \mu_{E_{eff}}(tissu)\frac{\mu_{511keV}(eau)}{\mu_{E_{eff}}(eau)} \tag{1.28}$$

avec E_{eff} l'énergie effective représentative du spectre en énergie des rayons X.

Cette équation apporte une estimation précise des coefficients d'atténuation pour les faibles densités (tissus mous, eau et air) mais entraîne des erreurs de -20% à -30% pour les os (Lacroix et al. 1994). Cet écart est la conséquence d'une contribution plus importante de l'effet photoélectrique dans l'os par rapport à l'eau ou à l'air pour l'énergie effective du faisceau de rayons X. Pour pallier ce problème, des méthodes bilinéaires ont été développées où les images TDM sont divisées en deux catégories, une pour les coefficients d'atténuation inférieurs à celui de l'eau (faible densité) et l'autre pour les coefficients supérieurs (haute densité). Dans une étude plus précise (Blankespoor et al. 1996) un fantôme possédant

plusieurs inserts de différentes densités connues est imagé. La valeur moyenne des unités Hounsfield (UH) est calculée pour chaque région d'intérêt centrée sur l'insert. Les UH sont les indices utilisés en tomodensitométrie pour convertir les valeurs de coefficients d'atténuation en niveau de gris (équation 1.29).

$$UH = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \tag{1.29}$$

A partir de ces mesures une courbe de calibration est générée, représentant les coefficients d'atténuation à l'énergie du radioisotope correspondant aux UH (figure I-19).

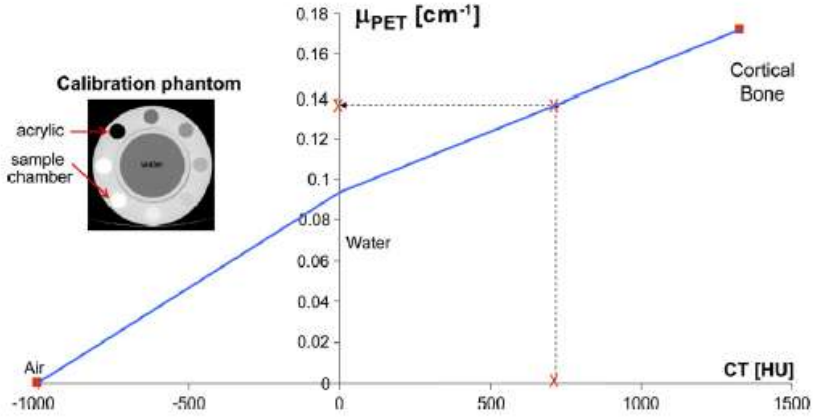


Figure I-19 : Courbe de calibration des UH en coefficient d'atténuation à 511 keV (Zaidi et al. 2007)

I.3.3.2.3 *Correction de l'atténuation*

La correction d'atténuation peut se faire avant la reconstruction en appliquant des facteurs de corrections sur les sinogrammes ou pendant la reconstruction.

Dans le premier cas, les projections acquises sont corrigées de l'atténuation par la factorisation des projections acquises par transmission (Tretiak & Metz 1980). Les projections reconstruites par un algorithme de reconstruction analytique ou itératif sont égales à :

$$p_{cor}(u,\phi) = p(u,\phi) \cdot a(u,\phi) \tag{1.30}$$

La correction peut aussi être appliquée dans la matrice de probabilité lors de la reconstruction. Cette correction ne peut être utilisée que dans le cas des algorithmes de reconstruction itératifs. Dans le cas de l'OSEM, une approche de pondération statistique du projecteur par les facteurs de correction d'atténuation a été implémentée dans l'AWOSEM (Comtat et al. 1998).

I.3.4 La diffusion des photons

I.3.4.1 Problématique

Lors de la diffusion Compton ou Rayleigh, le photon perd de l'énergie. S'il n'a eu qu'une seule diffusion dans le milieu, la variation est faible et la discrimination en énergie n'est pas suffisante pour le

supprimer. Les coïncidences diffusées entraînent une surestimation de l'activité dans les volumes imagés, une diminution du contraste dans l'image et une dégradation de la résolution spatiale.

I.3.4.2 Solutions

Les méthodes développées pour corriger des coïncidences diffusées peuvent être divisées en trois grandes catégories : les approches par estimation des événements dans des fenêtres en énergie, les approches par convolution de l'estimation de distribution spatiale des coïncidences diffusées à partir des coïncidences totales détectées et les approches par modélisation (Monte-Carlo ou analytique).

I.3.4.2.1 *L'estimation par une fenêtre en énergie*

Il existe plusieurs techniques de correction par application de fenêtres en énergie. Elles se différencient essentiellement par le nombre de fenêtres utilisées et leur lieu d'application sur le spectre, avant ou après le pic de 511 keV. Les deux méthodes les plus couramment appliquées utilisent deux fenêtres bien distinctes dont une encadre le pic de 511 keV (*FEp*).

La première correction (figure I-20 A) place la deuxième fenêtre avant le pic et pose comme hypothèse que la majorité des photons détectés dans cette fenêtre basse énergie (*FEb*) sont diffusés (Grootoonk et al. 1991). Le nombre d'événements non diffusés dans la fenêtre centrale $N_{non\ diffusé}^{FEp}$ est défini par l'équation 1.31 :

$$N_{non\ diffusé}^{FEp} = \frac{N^{FEp} \cdot R_{diffusé} - N^{FEb}}{R_{diffusé} - R_{non\ diffusé}} \tag{1.31}$$

avec $R_{diffusé}$ le rapport des événements diffusés dans *FEb* sur ceux de *FEp*, $R_{non\ diffusé}$ le même rapport pour les événements non diffusés et N^{FEp} et N^{FEb} le nombre total d'événements dans chacune des fenêtres en énergie. $R_{diffusé}$ et $R_{non\ diffusé}$ sont calculés par une mesure du nombre d'événements dans chaque fenêtre dans le cas d'une source linéaire placée dans l'air pour $R_{non\ diffusé}$ et dans un milieu atténuant pour $R_{diffusé}$.

La deuxième méthode se base sur l'hypothèse que les photons détectés avec une énergie supérieure à un seuil placé au delà de 511 keV, correspondent à des événements non diffusés (figure I-20 B). Le nombre d'événements comptabilisés dans la fenêtre haute (*FEh*) est normalisé et soustrait au nombre d'événements comptés dans *FEp* pour déterminer la fraction de coïncidences diffusées (King et al. 1992).

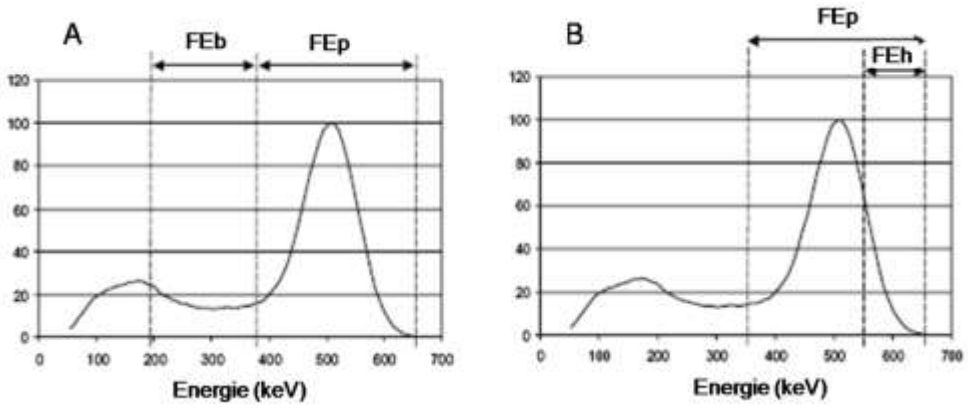


Figure I-20 : Correction des coïncidences diffusées par application de fenêtre en énergie (Meikle & Badawi 2005)

Ces deux méthodes présentent l'avantage de prendre en compte les événements diffusés provenant d'une activité extérieure au champ de vue. Elles sont d'autant plus précises que les scintillateurs utilisés ont une bonne résolution en énergie. Cependant comme toutes les corrections reposant sur une mesure, les valeurs sont très bruitées du fait de la nature poissonnienne des valeurs mesurées.

I.3.4.2.2 *L'estimation à partir de la distribution spatiale des photons détectées*

Une première méthode part du principe que la distribution spatiale des événements diffusés ($D_{diffusé}$) peut être estimée par la convolution des événements non diffusés ($D_{non\ diffusé}$) avec une fonction de diffusion (h). Or, seulement la somme des deux types d'événements (D_{total}) est connue. L'estimation du diffusé se fait par itération comme présenté dans l'équation 1.32 avec k la fraction de coïncidences diffusées où chacune des distributions est dépendante des variables axiales et radiales pour l'application à la TEP 3D (Bailey & Meikle 1994).

$$D^{n}_{non\ diffusé} = D_{total} - k\left(D^{n-1}_{non\ diffusé} \otimes h\right) \tag{1.32}$$

L'estimation des coïncidences diffusées par convolution a l'avantage de ne pas ajouter de bruit mais contrairement à l'estimation par les fenêtres en énergie, et ne tient pas compte des événements provenant d'activité à l'extérieure du champ de vue.

Une seconde approche estime la distribution spatiale des événements diffusés à partir des photons enregistrés dans les projections en dehors de l'objet source (Cherry & Huang 1995). Sur chacune des projections du sinogramme filtré au préalable pour limiter le bruit, l'estimation des coïncidences diffusées est réalisée par un ajustement analytique généralement gaussien, sur la valeur des pixels en bord de projection. Cette distribution estimée est alors soustraite sur chacun des éléments de la projection. C'est une méthode simple d'implémentation et rapide d'exécution, mais elle ne tient pas compte de la distribution de l'activité dans la source. Dans le cas d'une concentration de radioactivité dans une source

isolée et excentrée, une distribution gaussienne n'est pas représentative de la distribution des coïncidences diffusées.

I.3.4.2.3 *L'estimation par modélisation*

Enfin une dernière possibilité est de calculer directement la distribution des coïncidences diffusées, par une modélisation analytique ou par calcul Monte-Carlo. Quel que soit le calcul choisi, il est considéré que les données d'émission et de transmission donnent assez d'informations pour estimer cette distribution. Dans les deux cas, les images d'émission et de transmission sont d'abord reconstruites sans correction. La distribution du diffusé est estimée par modélisation à partir de ces images, puis les projections acquises sont corrigées du diffusé avant d'être reconstruites.

La modélisation par calcul analytique considère qu'une grande majorité des coïncidences diffusées sont issues d'une seule interaction Compton d'un seul des deux photons. Le taux de coïncidences diffusées pour une LDR entre les détecteurs A et B est calculé par une intégration sur tout le volume diffusant (Watson et al. 1996) :

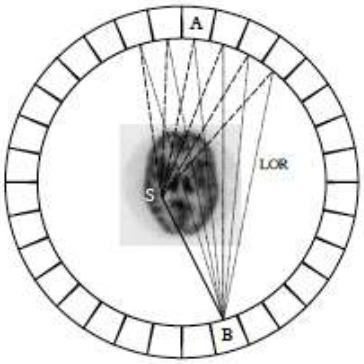


Figure I-21 : Exemple de LDR enregistrées avec un photon diffusé (Watson 2000)

$$S_A^{AB} = \int_{V_s} dV_s \left(\frac{\sigma_{AS}\sigma_{BS}}{4\pi R_{AS}^2 R_{BS}^2} \right) \frac{\mu}{\sigma_C} \frac{d\sigma_C}{d\Omega} \left[I^A + I^B \right] \tag{1.33}$$

avec

$$I^{A(B)} = \varepsilon_{AS}\varepsilon'_{AS} e^{-\left(\int_S^A \mu ds + \int_S^B \mu' ds \right)} \int_S^{A(B)} \lambda ds \tag{1.34}$$

Avec V_s le volume diffusant, S le point de diffusion, σ_{AS} la section efficace géométrique du détecteur A pour le photon SA, R_{AS} la distance entre S et A, ε_{AS} l'efficacité de détection du detecteur A pour le photon SA, μ le coefficient d'atténuation linéique, λ la concentration du radioisotope dans l'objet, σ_C la section efficace d'interaction Compton et Ω l'angle solide d'émission du diffusé.

L'estimation par calcul Monte-Carlo choisit comme distribution d'activité de départ une première reconstruction sans correction (Levin et al. 1995). Le principe du calcul Monte-Carlo sera développé plus en détail dans le chapitre III. Globalement, chaque photon est simulé un par un et est suivi tout au long de son parcours dans la matière où il a une certaine probabilité d'interagir par effet Compton.

La correction des coïncidences diffusées par modélisation analytique ou Monte-Carlo estime avec précision la distribution des événements diffusés par une bonne connaissance des phénomènes physiques

(Meikle & Badawi 2005). Cependant, ce sont des méthodes complexes, lentes d'exécution et demandant une grande capacité de calcul informatique. De nombreux travaux cherchent à diminuer ces temps de calcul en appliquant des approximations pour que la correction par modélisation Monte-Carlo soit applicable en clinique.

La problématique de la correction des coïncidences diffusées est un peu différente dans le cadre de l'imagerie du petit animal par rapport à l'imagerie clinique. Des études (Yongfeng & Cherry 2006) ont démontré qu'une fraction importante des événements diffusés détectés n'était pas diffusée dans l'objet mais dans le système de détection. Les corrections ne tenant compte que de la diffusion des événements dans l'objet, comme l'estimation sur la distribution spatiale ou la modélisation analytique, peuvent alors surestimer la proportion des coïncidences diffusées et surcorriger les images si des adaptations de l'algorithme ne sont pas appliquées.

I.3.5 Les photons simples émis par les isotopes « non purs »

I.3.5.1 Problématique

L'émission de photons en cascade simultanément à l'émission de positons entraîne la détection de fausses coïncidences supplémentaires. Cet effet n'est pas négligeable car généralement l'énergie de ces photons est proche de 511 keV (602 keV pour l'iode-124, 559 keV pour le brome-76). Les photons simples émis (photon-γ dans la suite du manuscrit) peuvent être détectés en coïncidence (coïncidence-γ) avec un photon d'annihilation (photon-511keV) ou un autre photon-γ d'une même localisation ou d'un autre point d'émission (figure I-22).

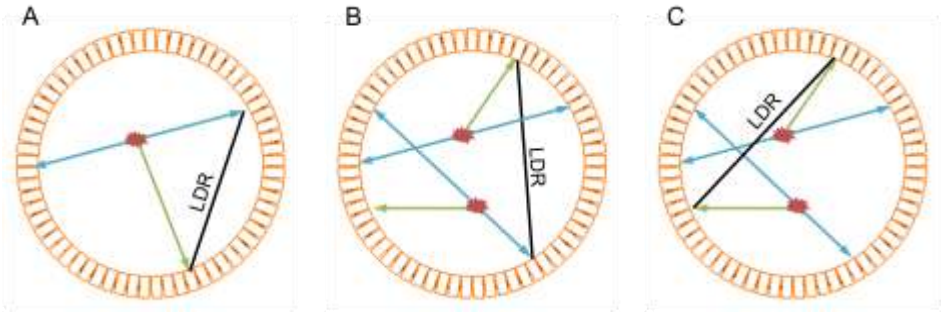


Figure I-22 : Coïncidence-γ entre un photon-γ et un photon-511 keV d'une même localisation (A), d'une localisation différente (B) et entre deux photon-γ de point d'émission différents (C)

Ces coïncidences-γ sont partiellement supprimées par la fenêtre en énergie et la fenêtre de coïncidence. Ces coïncidences induisent l'apparition d'un bruit de fond dans l'image plus ou moins uniforme en fonction de l'objet imagé. Les photons-γ peuvent également interagir par effet Compton dans la matière et augmentent la contribution du diffusé dans l'image. Cela se traduit par un bruit de fond plus important que

pour un isotope « pur », dans les régions de hautes densités lorsque se sont des régions sans activité (Pentlow et al. 2000) .

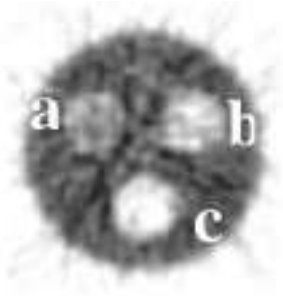


Figure I-23 : Image d'un fantôme rempli d'yttrium-96 avec un insert de téflon (a), d'eau (b) et d'air (c) (Buchholz et al. 2003)

Ces coïncidences supplémentaires augmentent également le nombre de coïncidences fortuites. Le nombre de coïncidences lues par la chaîne électronique est alors plus important que dans le cas d'un isotope « pur » et sature plus rapidement la chaîne de lecture. Les corrections de ce phénomène établies par les constructeurs pour le fluor-18 ne sont plus adaptées (Martin et al. 1995).

I.3.5.2 Solutions

La correction des coïncidences-γ peut être réalisée à plusieurs niveaux dans la chaîne de formation d'une image, au moment de l'acquisition, sur les projections ou pendant la reconstruction. La distribution spatiale des coïncidences-γ est proche d'une distribution uniforme contrairement à la distribution spatiale des coïncidences diffusées (Pentlow et al. 2000). L'application directe de la correction du diffusé sur les données acquises entraîne des erreurs dans l'estimation des coïncidences diffusées. La correction des coïncidences-γ se fait donc essentiellement sur les sinogrammes avant l'application des autres corrections.

I.3.5.2.1 *A l'acquisition par ajustement de la fenêtre en énergie*

La première étape consiste à éliminer le plus de coïncidences-γ dès l'acquisition des données afin de limiter les effets de temps mort de l'électronique. Les énergies de ces photons-γ étant très proches de 511 keV la plupart du temps, il faut définir les seuils haut et bas les plus adaptés pour garder le plus de coïncidences vraies tout en éliminant le plus de coïncidences-γ. La méthode appliquée généralement est la mesure du NECR défini dans les normes NEMA. Le NECR est calculé pour différentes fenêtres en énergie. Lorsqu'il est maximal, la proportion des coïncidences vraies par rapport à toutes les coïncidences contribuant au bruit dans l'image est la plus élevée (Bao et al. 2005).

I.3.5.2.2 *Avant la reconstruction par estimation sur les projections*

L'estimation des coïncidences-γ peut être réalisée par ajustement d'une distribution analytique sur les événements en dehors de l'objet source. Suite à des modélisations par calcul Monte-Carlo, plusieurs distributions ont été proposées, une distribution uniforme (Lubberink et al. 1999), linéaire (Lubberink et al. 2002) ou une distribution quadratique (Kull et al. 2004). Cette distribution estimée est ensuite soustraite sur chaque projection du sinogramme. Par exemple dans le cas de l'ajustement de la distribution par une courbe quadratique, pour chaque pixel *n* le bruit de fond est estimé par la fonction suivante :

$$B(n) = B_0\left(1 + B_1 \times n + B_2 \times n^2\right) \tag{1.35}$$

où B_0 et B_1 sont déterminés à partir de l'ajustement sur les 30 pixels en bord du sinogramme, et B_2 est un paramètre constant dans toutes les conditions d'acquisition. B_2 est ajusté sur l'acquisition d'un fantôme cylindrique tel que la distribution de l'activité soit homogène dans le fantôme après reconstruction.

Mais ces corrections ne tiennent pas compte de l'augmentation du nombre de coïncidences-γ dans les milieux plus denses. Par exemple, la soustraction d'une distribution uniforme n'a pas le même impact sur une région sans activité si elle est composée d'eau, d'air ou de téflon (Buchholz et al. 2003). Cette étude propose alors de pondérer la distribution du bruit de fond en ne soustrayant qu'un certain pourcentage de cette distribution, et déterminer le meilleur compromis entre les différents tissus. Le pourcentage optimal de pondération est spécifique au système TEP utilisé. Cependant ces techniques de correction par soustraction sont insuffisantes pour récupérer le bon rapport signal sur bruit dans l'image et l'homogénéité de la concentration radioactive.

I.3.5.2.3 *Pendant la reconstruction*

Afin d'estimer plus précisément la distribution des coïncidences-γ, des études se sont appuyées sur les corrections de diffusé déjà existantes.

Une méthode propose de corriger à la fois les coïncidences-γ et les coïncidences diffusées par une mesure au préalable de la fonction de dispersion ponctuelle (FDP) d'une source placée dans un fantôme et déplacée sur tout le champ de vue (Walrand et al. 2003). Le sinogramme des coïncidences vraies est dans un premier temps reconstruit et corrigé de l'atténuation. Cette première image représentant la distribution d'activité est convoluée avec les FDP pour chaque position de pixel dans l'image. Cette convolution normalisée représentée sous la forme d'un sinogramme est soustraite du sinogramme des coïncidences vraies. Le nouveau sinogramme est reconstruit et la correction est appliquée itérativement sur chaque nouvelle image reconstruite. Cette méthode converge rapidement et une itération est suffisante dans le cas d'un patient. Elle requiert cependant une grande quantité de mesures des fonctions de réponse pour chaque isotope.

La modélisation Monte-Carlo d'une source uniforme de brome-76 dans des fantômes cylindriques de différentes tailles montre que la distribution spatiale des coïncidences-γ dépend de l'activité et de l'atténuation des photons-γ (Laforest & Liu 2009). Cette étude établit une correction similaire à la correction des coïncidences diffusées par modélisation analytique, basée sur l'atténuation des photons-γ. Leurs distributions spatiales est telles que:

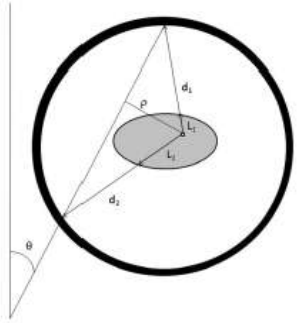


Figure I-24 : Illustration de l'estimation des coïncidences-γ par modélisation analytique

$$CC(\rho,\theta,z) = \int_V \frac{A(x,y,z)\, e^{-\int_{L_1}\mu(r)dr}\, e^{-\int_{L_2}\mu(r)dr}}{d_1^2 d_2^2} dxdydz \qquad (1.36)$$

où A(x,y,z) est la distribution d'activité dans l'objet, L_1 et L_2 la distance parcourue par chaque photon dans le volume atténuant, d_1 et d_2 la distance entre le point d'émission et les deux détecteurs et μ(r) le facteur d'atténuation de l'énergie prédominante dans les tissus mous. A(x,y,z) initiale est déterminée par reconstruction 2DFBP des projections acquises, et est corrigées du diffusé, de l'atténuation et des coïncidences-γ par soustraction d'un bruit de fond uniforme.

I.3.6 La profondeur d'interaction dans le cristal

I.3.6.1 Problématique

Lorsque le photon est détecté, il est impossible de déterminer la position exacte de son interaction dans le volume du cristal. Le point d'interaction est alors considéré comme étant le centre du cristal (figure I-25, points verts). Cette incertitude appelée erreur de parallaxe engendre une dégradation de la résolution spatiale, et celle ci est d'autant plus importante que l'on s'éloigne du centre du champ de vue. Elle est évaluée par $Ep = l \times d/r$, avec l la longueur des cristaux, d l'écart entre le point d'émission et l'axe du tomographe et r le rayon de l'anneau de détection.

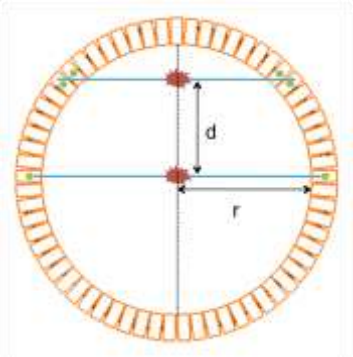


Figure I-25 : Illustration de l'erreur de parallaxe

I.3.6.2 Solutions

La seule solution pour diminuer la dégradation de la résolution spatiale causée par l'erreur de parallaxe est de déterminer la position d'interaction des photons dans les cristaux. Pour cela il existe deux méthodes, le montage phoswich (*phosphorescent sandwich*) (Seidel et al. 2003) et le montage de deux photodiodes à avalanches (PDA) de part et d'autre de chaque cristal (Saoudi et al. 1999).

I.3.6.2.1 *Le montage phoswich*

Cette technique repose sur la lecture par un seul photomultiplicateur d'un empilement de cristaux de propriétés temporelles différentes. La localisation de l'interaction se fait alors par rapport à la forme de l'impulsion, comme par exemple sur la mesure du temps de montée de l'impulsion.

I.3.6.2.2 *Le montage avec des PDA*

Les PDA placées de chaque coté du cristal enregistrent l'intensité lumineuse aux extrémités. La comparaison de ces deux signaux permet de déterminer la localisation de l'interaction. Les photodiodes sont des éléments peu volumineux et les photons γ les traversent sans interagir.

I.3.7 La diffusion dans le cristal

I.3.7.1 Problématique

Quand le photon interagit dans un cristal, son énergie est soit totalement déposée par effet photoélectrique, soit partiellement par effet Compton. Dans ce dernier cas, le photon est diffusé et peut traverser le cristal pour aller déposer le reste de son énergie dans le cristal voisin. Ce phénomène participe à la dégradation de la résolution spatiale.

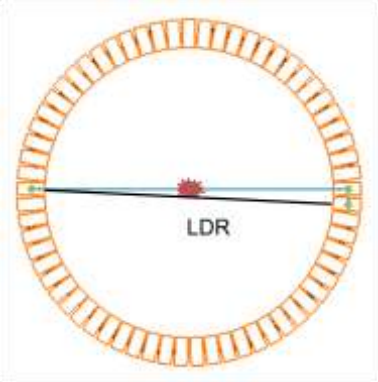


Figure I-26 : Illustration de l'erreur engendrée par la diffusion entre les cristaux

I.3.7.2 Solutions

Pour améliorer les performances (sensibilité et résolution spatiale) des caméras TEP, les constructeurs développent des cristaux de plus en plus petits, augmentant ainsi la diffusion entre les éléments de détection. Une des solutions proposées pour résoudre ce problème est d'ajouter de très fines couches de matériau réflecteur entre les cristaux (Levin et al. 1995) .

I.3.8 La variation de réponse des détecteurs

I.3.8.1 Problématique

Chaque couple de photons pouvant créer une LDR, n'a pas la même probabilité d'être détecté par l'anneau de détection. Cette variation est due à de nombreux paramètres intrinsèques au système de détection. Dans un bloc de détection relié à un PM, tous les cristaux de même composition n'ont pas strictement la même efficacité de détection et le guide de lumière ainsi que le gain du PM ne sont pas parfaitement uniformes. A cela s'ajoute la variation dans la taille des cristaux, un alignement des éléments de détection imparfait, des espaces morts entre les cristaux et une réponse temporelle variable.

I.3.8.2 La normalisation

La normalisation est la méthode de correction utilisée pour corriger la variation de réponse des éléments de détection. L'approche la plus simple est d'acquérir toutes les LDR provenant d'une source uniforme répartie sur tout le champ de vue. La normalisation directe considère que le facteur de normalisation pour une paire de détecteurs est proportionnel à l'inverse du nombre d'événements comptés par ces détecteurs. Les sinogrammes sont normalisés par division de ces facteurs avant la reconstruction. Cette approche nécessite une acquisition très longue pour avoir une statistique satisfaisante, et suppose une distribution radioactive parfaitement uniforme.

Une autre méthode plus précise s'appuie sur des techniques de réduction de variance et prend en compte les composantes de la variation de la réponse. Ce modèle considère que l'activité A_{uivj} contenue

dans une LDR joignant le détecteur i de l'anneau de détection u au détecteur j de l'anneau v peut s'écrire de la façon suivante :

$$A_{uivj} \propto \left(T_{uivj} - \frac{D_{uivj}^{calculé}}{\eta_{uivj}^{diffusée}} - F_{uivj} \right) \cdot CA_{uivj} \cdot TM_{uivj} \cdot \eta_{uivj}^{vraie} \tag{1.37}$$

avec T_{uivj} et F_{uivj} les taux de coïncidences totales et fortuites, $D_{uivj}^{calculé}$ le taux de coïncidences diffusées estimées, CA_{uivj} le facteur de correction de l'atténuation, TM_{uivj} le facteur de correction du temps mort et η_{uivj}^{vraie} et $\eta_{uivj}^{diffusée}$ les coefficients de normalisation des coïncidences vraies et des coïncidences diffusées tels que:

$$\eta_{uivj}^{vraie} = \varepsilon_{ui}\varepsilon_{vj}t_{uivj}g_{uivj}^{tr}g_{uv}^{ax}m_{uivj} \tag{1.38}$$

et

$$\eta_{uivj}^{vraie} = \varepsilon_{ui}\varepsilon_{vj}t_{uivj} \tag{1.39}$$

où ε_{ui} et ε_{vj} sont les efficacités de détection intrinsèque des cristaux prenant en compte les variations axiales et transaxiales, t_{uivj} la différence de réponse temporelle, g_{uivj}^{tr} et g_{uv}^{ax} des facteurs décrivant les erreurs de positionnement des photons dépendant de leur angle d'incidence et m_{uivj} les erreurs d'alignement des détecteurs.

I.3.9 Le temps mort

I.3.9.1 Problématique

Le temps mort est le temps τ nécessaire à chaque module de la chaîne de détection pour analyser et traiter un signal. Si un autre signal arrive pendant ce temps de traitement, celui ci n'est pas enregistré par le module et l'information est perdue. Un module électronique peut être non paralysable ou paralysable (figure I-27). Dans le premier cas le module perd sa sensibilité après réception d'un premier signal et si un événement arrive pendant le temps τ, il n'est pas vu par le module. En revanche si le module est paralysable, il garde tous les événements arrivant pendant le temps τ, et pour chaque signal un nouvel intervalle de temps est ouvert. Le temps de non lecture s'allonge alors progressivement.

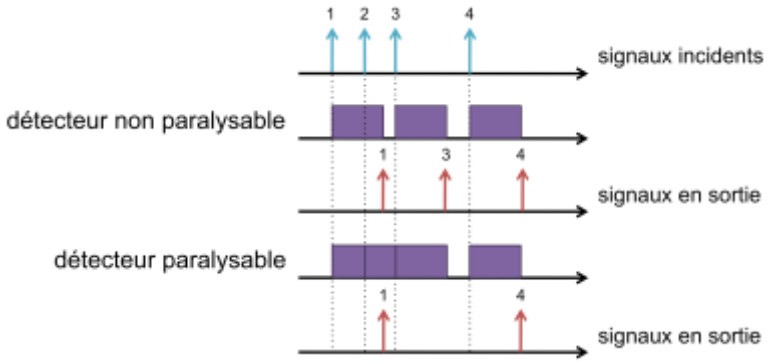


Figure I-27 : Illustration de l'effet du temps mort sur un détecteur paralysable et non paralysable

L'effet du temps mort d'une chaîne de détection s'observe en présence de forte activité dans le champ de vue ce qui engendre une perte du nombre d'événements enregistrés (figure I-28).

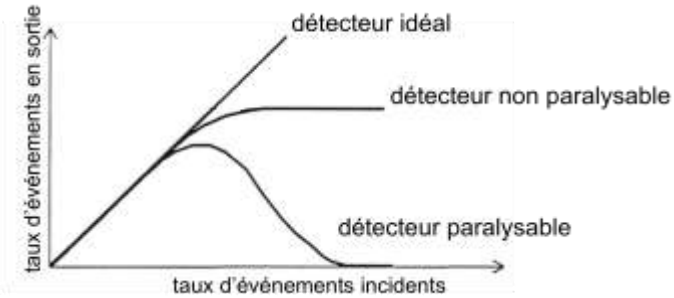


Figure I-28 : Effet du temps mort sur le taux de comptage d'un détecteur paralysable et non paralysable

Il existe trois sources principales de perte d'information sur la chaîne de détection d'une TEP.

- La première est le temps d'intégration par le photomultiplicateur des charges créées par l'interaction d'un photon avec le scintillateur. Si un photon arrive pendant l'intégration d'un précédent photon, la totalité des charges collectées est sommée et un seul événement est considéré avec une seule énergie et une seule position. Si la somme des énergies est trop importante les événements sommés sont rejetés par le seuil haut de la fenêtre en énergie. Si elle est acceptée par la fenêtre en énergie, un photon avec une énergie et une position erronées est enregistré, c'est l'effet d'empilement.
- La deuxième source de perte de comptage est due à la détection supplémentaire de fausses coïncidences, comme les coïncidences fortuites ou les coïncidences multiples.

  Le taux de coïncidences fortuites croît selon le carré de l'activité présente dans le tomographe pendant que le taux de coïncidences vraies augmente linéairement avec cette activité.

  Les coïncidences multiples sont la conséquence de la détection de plusieurs photons dans une même fenêtre de coïncidence. Un exemple de coïncidence multiple est représenté dans la figure I-29 où trois photons sont détectés dans la même fenêtre de coïncidence dont deux proviennent d'une même annihilation.

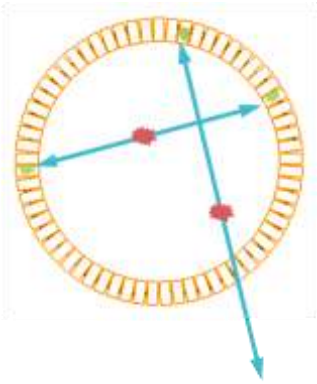


Figure I-29 : Coïncidences multiples

Un photon peut alors participer à deux LDR différentes. Avec une très faible probabilité, il est possible que trois photons provenant de trois lieux d'annihilation différents soient détectés en même temps. Enfin, la chaîne de détection peut enregistrer deux photons lorsqu'un photon interagit par diffusion Compton dans un cristal et qu'il dépose de l'énergie dans deux cristaux différents. Dans le cas d'isotopes « non-purs », ce nombre de coïncidences multiples augmente fortement.

- Enfin, lors du transfert des coïncidences vers le module de stockage, il peut y avoir une perte d'information due à une mémoire tampon trop faible.

I.3.9.2 Solutions

I.3.9.2.1 *Correction du temps mort globale*

La méthode la plus commune pour corriger le temps mort est de déterminer l'équation analytique reliant le taux d'événements en sortie *m* par rapport au taux d'événements entrant *n*. L'équation 1.40 définit cette relation dans le cas d'un système paralysable.

$$m = ne^{-n\tau} \tag{1.40}$$

Pour un système non paralysable, la relation entre *m* et *n* est la suivante :

$$m = \frac{n}{1 - n\tau} \tag{1.41}$$

I.3.9.2.2 *Correction des coïncidences fortuites*

Les corrections proposées par les constructeurs sont toutes basées sur la soustraction des coïncidences fortuites estimées. Les deux principales méthodes d'estimation utilisées sont l'application d'une formule analytique déterminée à partir du taux de photons détectés, et l'application d'une fenêtre temporelle décalée.

L'estimation par rapport au taux de photons

Le taux de coïncidences fortuites est estimé comme étant le taux de photons comptés par le détecteur 1 (N_1) multiplié par le taux de photons comptés par le détecteur 2 (N_2) et par T la largeur de la fenêtre de coïncidence.

$$N_{fortuit} = T \cdot N_1 \cdot N_2 \tag{1.42}$$

L'estimation par une ligne de retard

En parallèle de la ligne de coïncidence, une même fenêtre temporelle est ouverte mais décalée dans le temps. Le retard est suffisamment important pour que deux événements détectés par cette ligne de retard ne proviennent pas de la même annihilation, et assez faible pour que l'activité du radioisotope soit considérée comme constante. Cette méthode, la plus implémentée sur les systèmes TEP donne une distribution spatiale des événements fortuits. Cependant l'augmentation du nombre de coïncidences enregistrées (coïncidences totales + coïncidences retardées) accroît l'effet de saturation du système.

I.3.9.2.3 *Correction des coïncidences multiples*

Les coïncidences multiples contribuant à l'augmentation de l'effet du temps mort, peuvent être toutes rejetées. Chaque système possède sa propre politique de rejet par rapport à l'énergie et à la positon de chacun des photons. Dans certains modèles de caméra toutes les coïncidences multiples sont gardées pour ne perdre aucune information.

I.3.10 L'effet de volume partiel

I.3.10.1 Problématique

L'effet de volume partiel (EVP) est la combinaison de deux phénomènes entrainant l'étalement et la diminution de l'intensité de l'image d'une source radioactive.

- La première composante de l'EVP est la résolution spatiale limitée de l'ensemble du système de détection. Cette contrainte est causée par le parcours du positon, la non colinéarité des photons d'annihilation, par la taille des cristaux et leurs espacement (profondeur d'interaction et diffusion entre les cristaux). La résolution spatiale peut être modélisée par une fonction gaussienne tridimensionnelle dont la convolution avec la distribution de l'objet réel donne une image floue de la distribution d'activité (figure I-30).

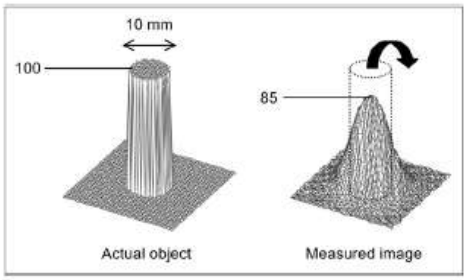


Figure I-30 : Effet de la convolution gaussienne sur une source uniforme (Soret et al. 2007)

- La deuxième origine de l'EVP est l'échantillonnage des images reconstruites. Un voxel ne peut avoir qu'une seule valeur et ne peut pas tenir compte des variations d'activité dans cette région (figure I-31).

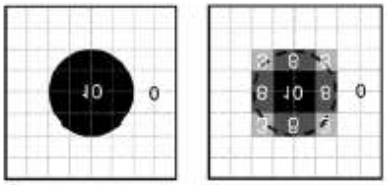


Figure I-31 : Effet de l'échantillonnage sur une distribution d'activité (Soret et al. 2007)

Les conséquences de l'EVP sont une mauvaise estimation du volume et de la quantité d'activité présente dans un organe ou une tumeur. L'activité est sous-estimée dans l'objet alors que des valeurs positives apparaissent en dehors de l'objet, là où il n'y a pas de fixation du radiotraceur. Les volumes sont déformés, et la proximité de deux structures peut entraîner des effets de superpositions. L'EPV est d'autant plus important que la taille de la source est petite.

I.3.10.2 Solutions

En dehors des corrections que l'on peut appliquer directement sur chacun des phénomènes physiques contribuant à l'EVP, des études sont menées sur une correction globale. Il existe de nombreuses approches pour corriger l'EVP mais aucune n'est encore disponible sur les logiciels des constructeurs. Elles sont regroupées en deux catégories, les méthodes basées sur la correction des valeurs mesurées sur l'image et les méthodes basées sur la correction des images avant ou pendant la reconstruction.

I.3.10.2.1 ***Correction sur les mesures***

Ces méthodes reposent sur le calcul de coefficients de recouvrement (CR) (Hoffman et al. 1979). Le CR correspond au rapport entre l'activité mesurée dans une sphère après reconstruction par rapport à l'activité réelle. Ce rapport est ensuite appliqué à la région d'intérêt où la tumeur est de même taille et avec le même contraste que lors de la mesure du CR. Il faut donc calculer ces coefficients sur tout le champ de vue, pour des tailles de sphères et des valeurs de contraste différentes. Les CR sont spécifiques à

chaque tomographe et sont différents pour chaque algorithme de reconstruction utilisé. Il faut donc que la forme de la tumeur soit connue par une imagerie anatomique et quelle soit de forme sphérique même si d'autres méthodes ont été développées pour prendre en compte des tumeurs non sphériques. Cette approche est limitée car elle suppose une distribution uniforme de la tumeur et du bruit de fond, mais reste la plus simple d'implémentation.

I.3.10.2.2 *Correction dans le processus de reconstruction*

La plupart de ces corrections s'appuient sur les données anatomiques. Les images anatomiques et fonctionnelles sont recalées et chaque voxel de l'image TEP est supposé correspondre à chaque voxel de l'image anatomique de même localisation. Une des solutions proposées est d'intégrer les informations anatomiques dans le projecteur de la reconstruction MAP comme on l'a déjà vu pour la correction du parcours du positon. Dans l'étude (Baete et al. 2004) les images de cerveau obtenues par IRM sont segmentées afin de différencier les différents tissus présents dans le cerveau (la matière grise, la matière blanche et le liquide céphalo-rachidien). Chaque voxel de l'image représente alors la composition de la matière, et l'activité présente dans le voxel correspondant de l'image TEP y est associée. Cette correction est sujette à deux erreurs principales, les incertitudes sur le recalage des images et la différence entre les contours anatomiques et fonctionnels.

I.4 L'imagerie TEP du petit animal

I.4.1 Historique

L'imagerie TEP dédiée aux animaux a tout d'abord été développée pour l'étude du système nerveux central chez les grands singes (Fowler et al. 1989). Dans les années 1980, les études scientifiques se sont tournées vers la compréhension de la biologie des mammifères. Le modèle de génome le plus proche de celui de l'homme étant la souris, il devint le principal modèle et représente maintenant 90% des modèles mammifères utilisés. La souris se reproduit rapidement, a une durée de vie courte et a un coût plus faible que d'autres modèles animaux (primate). En revanche, le cerveau de souris est trop petit pour pouvoir être étudié et le rat, avec un cerveau cinq fois plus gros, a pris une place importante dans les neurosciences. Les performances des TEP cliniques n'étant pas suffisantes pour l'imagerie de petit volume, les constructeurs ont adaptées les caméras pour les applications chez le petit animal. Le tableau suivant récapitule l'évolution des géométries et des performances des TEP dédiées aux animaux.

NOM	Détecteur				Système		résolutions spatiale (mm) au centre	
	cristal			amplificateur	diamètre interne de l'anneau (cm)	champ de vue axial (cm)		
	type	taille (mm^3)	assemblage				radiale	axiale
SHR_2000 (2D) primate 1990 Hamamatsu	BGO	1,7×10×17	33×4	PM sensible à la position	34,6	4,6	3,0	4,4
ECAT-713 (2D) primate 1990 CTI System Inc.	BGO	3,5×6,25×30	6×8	PM	64	5,4	3,8	4,2
RAT PET (3D) rat 1995 Hammersmith Hospital+CTI System Inc.	BGO	3,5×5,95×30	8×7	PM	11,5	5,0	2,4	4,6
Sherbrooke PET (2D) petit animal 1995	BGO	3×5×30	1×1	photodiode à avalanche	31	10,5	2,1	3,1
UCLA Crump Institute microPET (3D) petit animal 2000	LSO	2×2×10	8×8	PM	17,2	1,8	1,8	1,8

Tableau I-4 : Caractéristiques des premières caméras TEP dédiées aux animaux

De nombreuses autres configurations ont été développées avec d'autres technologies de détection pour améliorer la résolution spatiale et la sensibilité. L'évolution a été faite sur :

- le type des cristaux : NaI(Tl), couplage de deux types de cristaux GSO et LGSO, le YAP (yttrium aluminium perovskite) ;
- la taille des cristaux : le Massachussetts General Hospital a construit une TEP avec un seul anneau de cristaux de 1×4,5×5 mm de dimensions permettant une résolution spatiale de 1,3 mm mais une sensibilité de 0,08%.

I.4.2 Les innovations technologiques

La volonté d'étudier des structures de plus en plus petites avec une sensibilité plus élevée nécessite le développement de nouveaux systèmes de détection avec de nouvelles géométries, de nouveaux types de cristaux et de détecteurs.

I.4.2.1 Arrangement géométrique des détecteurs

La plupart des détecteurs proposés par les constructeurs sont des détecteurs rectangulaires arrangés en forme cylindrique. La taille de plus en plus petite des cristaux permet de recouvrir une surface importante du cylindre de détection mais pas entièrement. Les espaces entre les cristaux notamment en arrière du cristal entraînent la perte d'informations. Une configuration rectangulaire de quatre blocs avec un recouvrement au niveau des coins permettrait d'augmenter la sensibilité à 19% (Habte et al. 2007) par rapport à 10% actuellement.

I.4.2.2 Amélioration du bloc de détection

Pour améliorer la surface de détection effective du cristal par rapport à la surface totale de détection, les cristaux présentent des tailles de plus en plus petites. Cependant, un cristal de petite taille perd en efficacité de transmission de la lumière au PM, et d'autant plus si la distance entre la face d'entrée est le PM est longue. Une nouvelle approche consiste à lire le cristal non plus en bout mais sur toute sa longueur en plaçant des détecteurs très fins entre chaque cristal. L'efficacité de détection est plus importante et indépendante de la longueur du cristal (Levin 2002).

Cette approche présente un autre avantage, celui de déterminer avec plus de précision le lieu de l'interaction du photon dans le cristal et ainsi d'améliorer la résolution spatiale. Les systèmes actuels ne permettent pas de déterminer la position de l'interaction dans la profondeur du cristal. Avec cette nouvelle géométrie, il est alors possible de définir le premier point d'interaction dans le cristal et ainsi différencier les photons diffusés dans le cristal de ceux diffusés dans le milieu imagé.

Une alternative pour diminuer la résolution spatiale est de remplacer l'ensemble cristal photomultiplicateur par des semi-conducteurs comme le tellurure de zinc-cadmium (CZT). Le photon interagit directement avec le semi-conducteur où le nombre de charges créées est bien supérieur à celui d'un cristal. La résolution en énergie est meilleure, d'où la possibilité de diminuer les fenêtres en énergie autour du pic de 511 keV, et ainsi éliminer plus de coïncidences diffusées et fortuites. La résolution spatiale intrinsèque du détecteur est ainsi améliorée car les charges collectées au point d'interaction sont canalisées par le champ électrique.

I.4.2.3 La multimodalité

L'intérêt de combiner à la fois les données anatomiques et fonctionnelles a été reconnu dans le cadre des études précliniques comme pour les applications cliniques. Le principal défi de la multimodalité est le recalage des images, plus complexe en imagerie préclinique pour laquelle les volumes étudiés sont de l'ordre du millimètre. La TEP peut être combinée avec l'imagerie TDM, IRM ou optique.

Le développement ces dernières années d'algorithmes de recalage pour des images acquises sur des systèmes d'imagerie non couplés n'est pas encore satisfaisant (Levin & Zaidi 2007). Le recalage des

images est basé sur des transformations rigides, ou non rigides pour prendre en compte la déformation des organes. Les difficultés rencontrées lors du développement d'algorithmes a conduit à la fabrication comme pour la clinique de système bimodaux TEP/TDM, TEP/IRM et même trimodaux comme le TEMP/TEP/TDM. L'ajout de l'imagerie TDM se fait par l'addition d'un anneau à la suite de l'anneau TEP. La multimodalité TEP/IRM présente de nombreux défis technologiques. Le champ magnétique et les ondes radiofréquences nécessaires à l'IRM ne sont pas compatibles avec l'utilisation d'un PM pour la TEP. De plus, ce champ magnétique doit être très uniforme et très stable pour l'obtention d'une image sans artefact. Les photons de scintillation et l'électronique perturbent le champ magnétique et entraînent l'apparition d'artefacts sur l'image IRM. De nombreuses équipes travaillent sur la combinaison de ces deux systèmes d'imagerie en développant de nouvelles géométries de détection pour répondre aux précédentes contraintes.

I.5 Conclusion

Les principes et les limites de la tomographie par émission de positons ont été exposés dans ce premier chapitre. Les performances d'une caméra TEP, dédiée au petit animal, définies dans cette première partie permettent d'évaluer les limites d'une caméra. La réponse de chaque caméra à la présence d'un isotope radioactif peut ainsi être déterminée comme l'influence de chaque phénomène limitant la quantification. Le chapitre suivant évalue les performances de la caméra TEP Inveon de Siemens pour le fluor-18 et pour un isotope « non pur », l'iode-124.

CHAPITRE II : OPTIMISATION DES PARAMÈTRES D'ACQUISITION POUR L'IMAGERIE A L'IODE-124 AVEC LA CAMÉRA TEP INVEON

II.1 Introduction

L'iode-124 est un isotope dont les propriétés physiques influent fortement sur la qualité des images. L'énergie élevée des positons émis par l'iode-124 engendre un parcours moyen du positon avant son annihilation de 3 mm dans l'eau, entrainant une dégradation importante de la résolution spatiale dans l'image. De plus, cet isotope émet 46% de photons d'annihilation de 511 keV accompagnés de 62,9% de photons de 602 keV. Ces photons-γ peuvent être détectés et former des coïncidences-γ, créant un bruit de fond dans l'image et augmentant les effets de temps mort. Des études proposent des techniques de correction plus ou moins complexes, développées dans le chapitre précédent. La première étape consiste à déterminer les paramètres d'acquisition (fenêtre en énergie) les plus adaptés afin d'éliminer une première fraction de ces coïncidences. Dans la majorité des études expérimentales ou de modélisation publiées en imagerie clinique ou en imagerie préclinique, le paramètre utilisé pour déterminer la fenêtre en énergie optimale est le NECR (Lubberink et al. 2006), (Gregory et al. 2009), (Bao et al. 2005), (Yao et al. 2005), (Vandenberghe 2006). Ce chapitre présente l'optimisation de la fenêtre en énergie et de la fenêtre de coïncidence pour des acquisitions faites avec l'Inveon, en utilisant à la fois le NECR et les performances recommandées par la norme NEMA NU-4 2008. L'influence des paramètres d'acquisition optimisés avec le NECR est évaluée sur la résolution spatiale, la sensibilité et la quantification de l'activité dans le fantôme d'appréciation de la qualité d'image. La précision des corrections d'atténuation et de diffusé proposées par le logiciel d'acquisition de l'Inveon sont évaluées pour l'iode-124 en comparaison du fluor-18.

II.2 La caméra TEP Inveon de Siemens

La caméra Inveon est la dernière génération de TEP pour le petit animal produite par Siemens. C'est une caméra 3D dont le champ de vue axial de 12,7 cm et transaxial de 10 cm permet de faire en un seul pas de lit l'acquisition d'une souris corps entier. L'anneau de détection est composé de 4 anneaux de 16 blocs de scintillateurs LSO. La figure II-1 représente la chaîne de détection de l'Inveon.

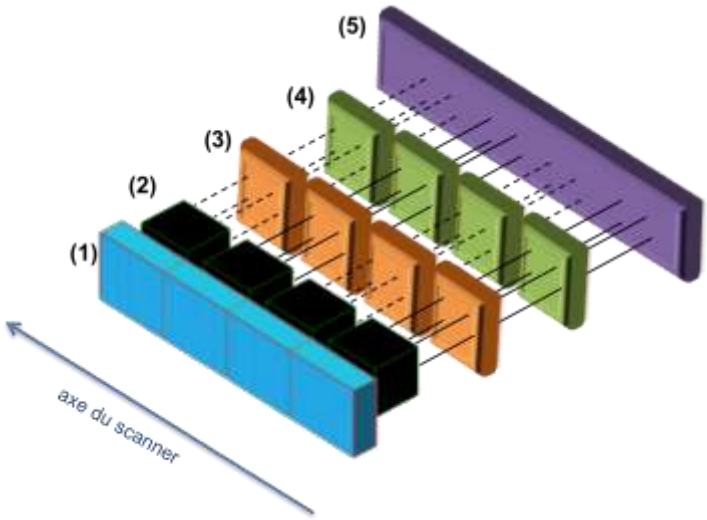


Figure II-1 : Schéma de détection de l'Inveon

Chaque bloc est constitué d'une matrice de 20×20 cristaux (figure II-1 **(1)**), et est couplé à un seul photomultiplicateur sensible à la position, un Hamamatsu R89000 C12 **(**figure II-1 **(2)**). Ce PM est composé d'une grille de 6×6 canaux de dynodes. Un système innovant de guide de lumière permet de coupler la matrice de cristaux au PM avec un minimum de perte d'événements (Mintzer & Siegel 2007). Tous les signaux enregistrés par le PM sont multiplexés en 4 sorties et sont dirigés vers un module regroupant un discriminateur à fraction constante (DFC) et un convertisseur temps numérique (CTN) (Atkins et al. 2006) **(**figure II-1 **(3)**). Le DFC est un module électronique pourvu de deux fonctionnalités, l'élimination du bruit de fond par la discrimination en énergie avec un seuil bas (135 keV dans la cas de l'Inveon), et la détermination du temps zéro de l'impulsion (figure II-2). Il n'est pas aisé de définir le temps zéro d'impulsions dont les amplitudes sont variables. Il est possible de définir le temps zéro pour une valeur fixée au préalable (figure II-2 a) mais indépendante de l'amplitude de l'impulsion. Cette solution n'étant pas optimale, la méthode utilisée par le DFC détermine le temps zéro par rapport à une fraction de l'amplitude du signal (figure II-2 b).

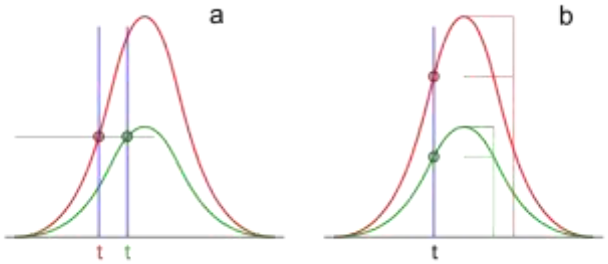


Figure II-2 : Illustration du fonctionnement du discriminateur à fraction constante

Le CTN convertit ensuite l'intervalle de temps entre le temps zéro de l'impulsion et l'horloge de référence de la TEP, en valeur numérique.

Chaque signal est ensuite discrétisé en 16 échantillons par un convertisseur analogique numérique (figure II-1 **(4)**). L'énergie déposée par le photon correspondant à ce signal est égale à la valeur maximale du pic moins la valeur de la ligne de base (figure I1-3) (McFarland et al. 2007). La valeur du pic de l'impulsion est définie comme la valeur moyenne entre les deux valeurs maximales autour du pic. Cette méthode permet d'obtenir une meilleure résolution en énergie et d'éliminer les effets d'empilement.

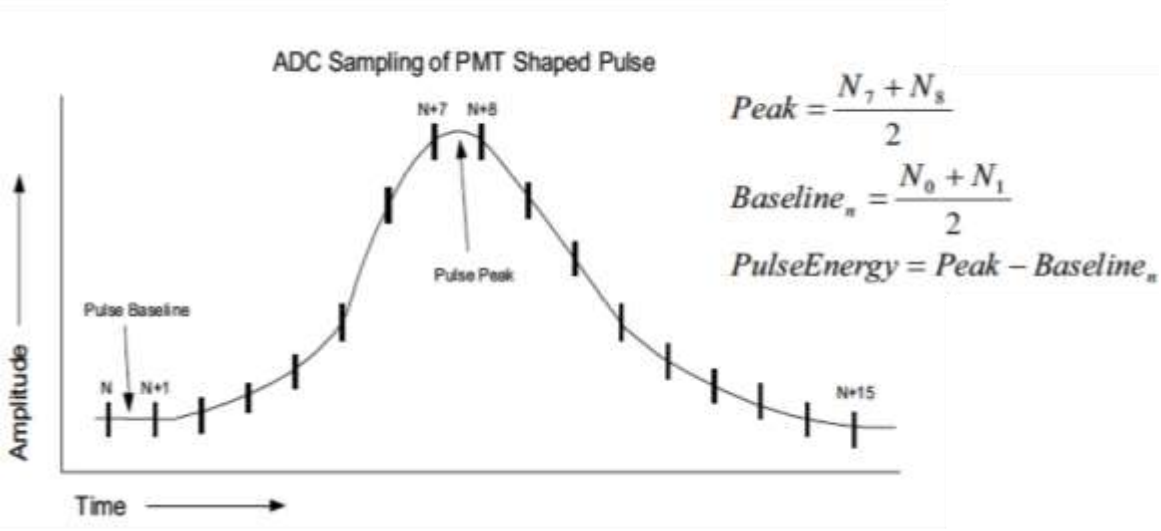


Figure II-3 : Calcul de l'énergie de l'impulsion (McFarland et al. 2007)

Les 4 sorties du convertisseur analogique numérique sont ensuite envoyées vers le module de mise en coïncidence de l'Inveon. Les 4 blocs alignés dans l'axe axial de la caméra sont lus par un même module (figure II-1 **(5)**). Les coordonnées X et Y ainsi que l'énergie totale des photons détectés sont calculées et corrigées par la table de positionnement et d'efficacité des cristaux (Dongming et al. 2006). La deuxième fenêtre en énergie définie par l'utilisateur est ensuite appliquée et les informations concernant le photon détecté sont envoyées aux autres modules de détection. Jusqu'à cette étape, les événements comptabilisés seront appelés *singles* dans la suite du manuscrit. Pour chaque *single*, une fenêtre temporelle est ouverte et si un autre *single* est enregistré pendant ce laps de temps, ils sont considérés comme provenant de la même annihilation. Les coïncidences enregistrées sont enfin stockées dans un module final avec l'information sur l'énergie, la position et le temps de chacun des photons. L'implémentation de cette architecture appelée QuickSilver^{TM} permet à l'Inveon d'être un système de haute résolution avec une résolution temporelle de 1,22 ns et une résolution en énergie de 14%. Le circuit de lecture des signaux évite la perte de donnée et diminue le temps mort de l'électronique.

Le tableau II-1 résume les caractéristiques de la caméra Inveon comparée aux autres TEP proposées actuellement par les constructeurs.

NOM			Focus 120 (J. S. Kim et al. 2007) Siemens	Focus 220 (Tai et al. 2005) Siemens	Inveon Siemens	Vista System (Wang et al. 2006) GE Healthcare	MOSAIC (Huisman et al. 2007) Philips
détecteurs	cristal	type	LSO	LSO	LSO	LYSO (40ns) GSO (60ns)	GSO
		taille (mm^3)	1,5×1,5×10	1,51×1,51×10	1,59×1,59×10	1,45×1,45×7 1,45×1,45×8	2×2×10
		assemblage	12×12	12×12	20×20	13×13	
	amplificateur		PM sensible à la position couplé par fibre optique	PM sensible à la position couplé par fibre optique	PM sensible à la position couplé par fibre optique	✓	PM
Système	nb d'anneau de détecteur		4	4	4	2	1
	diamètre interne de l'anneau (cm)		12	22	12	8	21
	nb de détecteur		96	168	64	36	288
	nb de cristaux		13 824	24 192	25 600	12 168	14 456
	FOV (cm)	axial	7,6	7,6	12,7	4,8	11,9
		transaxial	10,0	19,0	10,0	6,7	14,4

Tableau II-1 : Caractéristiques de quelques TEP précliniques actuelles

Le logiciel d'acquisition de l'Inveon propose un algorithme 3D pour calculer les sinogrammes, un rééchantillonnage FORE ou SSRB et les algorithmes de reconstruction 2DFBP, 2DOSEM, 3DRP (*3D Reprojection*) et 3DOSEM/MAP. Les coïncidences fortuites sont estimées par une fenêtre à retard. On appellera l'estimation des coïncidences fortuites, les coïncidences *delays*. Les coïncidences diffusées sont corrigées par la méthode de modélisation analytique *Single Scatter Simulation* (SSS) (Watson 2000). La correction d'atténuation est réalisée par une acquisition tomodensitométrique avec le TDM couplé à la TEP. Pour toutes les corrections d'atténuation, les paramètres du tube à rayon X sont de 80 kV et de 500 μA. Le tube RX fait une rotation de 220 degrés et acquiert 121 projections.

II.3 Le taux de comptage

II.3.1 Méthode

Pour déterminer la zone de réponse linéaire du système, pour laquelle le temps mort n'a pas encore d'effet, le NECR est mesuré pour plusieurs valeurs d'activité. Ce paramètre est évalué selon la norme

NEMA NU-4 2008 pour les deux configurations utilisées en imagerie du petit animal, le rat et la souris. Les deux fantômes rat et souris sont constitués d'un cylindre de polyéthylène dans lequel peut être insérer une source linéaire décentrée parallèlement à l'axe du cylindre (figure II-4).

Figure II-4 : Fantôme pour mesurer le NECR

Toutes les coïncidences sont calculées à partir du sinogramme rééchantillonné en SSRB (*span* de 3 et RD de 79). Pour l'Inveon, ce sinogramme est divisé en deux jeux de sinogrammes, l'un comprenant toutes les coïncidences et le deuxième les coïncidences *dela*ys. Tous les pixels localisés au delà de 8 mm du bord du fantôme sont mis à zéro. Pour chaque projection du premier jeu de coïncidences, le pixel maximal est déterminé et l'ensemble de la projection est translaté tel que le pixel maximal soit aligné sur le centre du sinogramme. La translation de chaque projection est enregistrée et le réalignement est appliqué sur les projections du deuxième jeu de coïncidence correspondant. Un profil est ensuite tracé sur la somme des projections pour chaque coupe de chaque jeu de sinogrammes. Sur le profil du premier jeu de sinogrammes, la valeur des points placés à ± 7 mm du pixel maximal est calculée par une interpolation linéaire. La valeur moyenne de ces deux points multipliée par le nombre de pixels compris dans la bande [± 7 mm centrés sur le pixel maximal], plus l'ensemble des événements situés en dehors de cette bande représentent les coïncidences diffusées et les coïncidences fortuites (figure II-5).

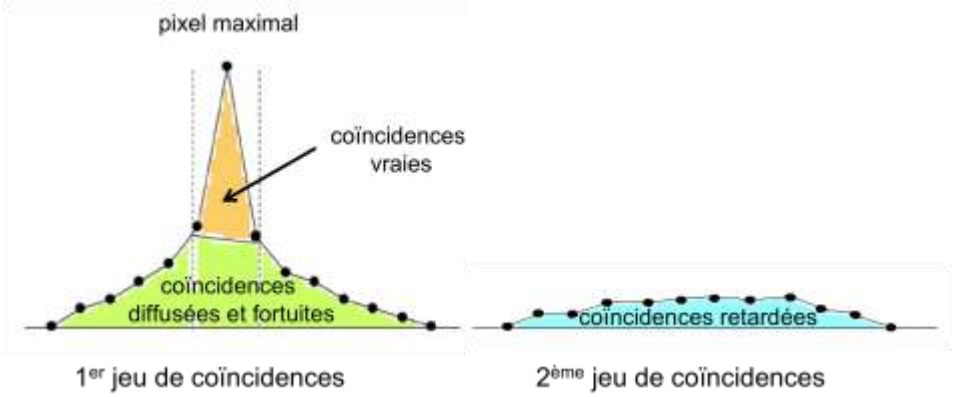


Figure II-5 : Profils de la somme des projections pour chaque coupe du sinogramme pour le calcul du NEC

Pour chaque coupe, le taux de coïncidences vraies (T_{vrai}) est défini comme le taux de coïncidences total moins le taux de l'ensemble des coïncidences diffusées et des coïncidences fortuites. Le taux de

coïncidences fortuites ($T_{fortuit}$) est estimé par le taux de coïncidences *delays* du deuxième jeu de sinogrammes. Le taux de coïncidences diffusées ($T_{diffusé}$) est égal à:

$$T_{diffusé} = T_{total(1^{er}\ jeu)} - T_{vraie} - T_{fortuit} - T_{\text{int}} \quad (2.1)$$

avec T_{int} le taux de coïncidences intrinsèques au système dû au lutétium-176 présent dans les cristaux de LSO.

Les taux de coïncidences T_{vraie}, $T_{fortuit}$ *et* $T_{diffusé}$ sont sommés sur toutes les coupes et le NECR est calculé sur l'ensemble des coupes. Le NECR est calculé pour plusieurs valeurs d'activité.

Pour l'iode-124, quelques adaptations des calculs ont été apportées pour différencier les coïncidences diffusées des coïncidences-γ. Pour calculer le taux de coïncidences-γ (T_γ), le deuxième jeu du sinogramme est soustrait au premier pour ne garder que l'ensemble des coïncidences vraies, des coïncidences diffusées et des coïncidences-γ. Avant la mise à zéro des pixels au delà des bords du fantôme, T_γ est estimé par une distribution uniforme ajustée sur le profil de la somme des projections pour chaque coupe. Ce taux est déterminé par la valeur moyenne des 20 pixels en bord du sinogramme à gauche et à droite (10 à droite + 10 à gauche), multipliée par le nombre de pixels à l'intérieur de la bande non nulle du sinogramme (Lubberink et al. 2006) (figure II-6).

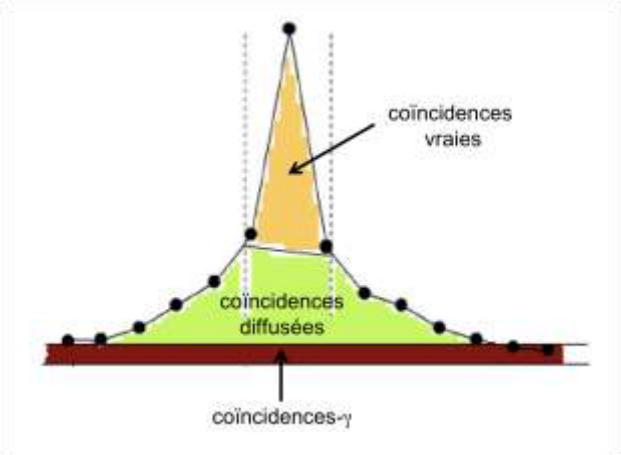


Figure II-6 : Illustration de l'estimation des coïncidences-γ pour le calcul du NECR

Les coïncidences vraies et fortuites sont déterminées comme pour le fluor-18 et le NECR est égal à :

$$NECR = \frac{(T_{vraie})^2}{T_{total(1^{er}\ jeu)}} \quad (2.2)$$

Dans le cas de l'iode-124, le taux de coïncidences diffusées est égal à :

$$T_{diffusé} = T_{total(1^{er}\ jeu)} - T_{vraie} - T_{fortuit} - T_\gamma - T_{\text{int}} \quad (2.3)$$

Pour les deux isotopes, la fraction de coïncidences diffusées est calculée sur les faibles activités pour lesquelles le taux de coïncidences fortuites représente moins de 1% des coïncidences vraies. La fraction de coïncidences diffusées (FD) est égale à :

$$FD = \frac{T_{diffusé}}{T_{vraie} + T_{diffusé}} \tag{2.4}$$

Pour l'iode-124, un paramètre supplémentaire est calculé pour évaluer la proportion de coïncidences-γ, soit la fraction de coïncidences-γ (FCγ) telle que :

$$FC\gamma(\%) = \frac{T_{\gamma}}{T_{vraie} + T_{diffusé} + T_{\gamma}} \tag{2.5}$$

Les fantômes rat et souris sont remplis d'iode-124 ou de fluor-18 avec une activité de départ de 200 MBq. L'activité a été mesurée avec un activimètre calibré avec la valeur de l'activité donnée par le fournisseur de radioactivité, précise à 10% pour les deux isotopes. Dans un premier temps la fenêtre en énergie optimale est évaluée pour les deux fantômes rat et souris. Le NECR est mesuré pour différents seuils haut et bas de la fenêtre en énergie. Tout d'abord le seuil bas est fixé à 350 keV et le seuil haut augmente par pas de 10 keV. Le seuil haut optimal est défini lorsque le NECR est maximal. Ensuite le seuil haut est fixé à cette valeur et le seuil bas varie par pas de 10 keV. Le seuil bas optimal est déterminé de la même façon que le seuil haut. Ces mesures sont faites pour des valeurs d'activité élevées pour lesquelles le taux de comptage forme un plateau sous l'effet du temps mort (environ 130 MBq), afin que les variations du NECR ne soient dépendantes que du changement de la valeur des seuils haut et bas de la fenêtre en énergie.

Le NECR est ensuite calculé sur toute la gamme d'activité pour différents paramètres d'acquisition :

- pour comparer la réponse du système à l'utilisation de l'iode-124 et du fluor-18, une fenêtre en énergie de 250-750 keV avec une fenêtre de coïncidence de 4,7 ns ont été utilisées ;
- dans le cas de l'iode-124, les fenêtres en énergie optimisées pour chaque fantôme sont utilisées. Ces fenêtres en énergie sont combinées avec deux fenêtres de coïncidences de 2,8 ns et 4,7 ns.

Dans la suite du manuscrit les combinaisons de fenêtre en énergie et de coïncidence seront notées : [fenêtre en énergie ; fenêtre de coïncidence].

Les mesures pour le fluor-18 sont réalisées toutes les 40 min pendant 10 min jusqu'à une activité de 1 MBq. Pour l'iode-124, les mesures sont faites sur 10 min pour les activités allant de 200 MBq à 10 MBq. Le temps d'acquisition est ensuite rallongé à 15 min pour les activités plus faibles. Les acquisitions à l'iode-124 sont réalisées deux fois par jour jusqu'aux activités de l'ordre de 80 MBq, puis tous les jours jusqu'à 20 MBq et enfin tous les deux jours jusqu'à 1 MBq.

T_{int} est mesuré dans les mêmes conditions d'acquisition, avec le fantôme rat et le fantôme souris placés sous la caméra sans activité et pour une durée d'acquisition de 10h.

II.3.2 Résultats

II.3.2.1 Optimisation de la fenêtre en énergie

Le NECR a été maximisé pour un seuil haut à 550 keV pour le fantôme rat, et à 590 keV pour le fantôme souris (figure II-7).

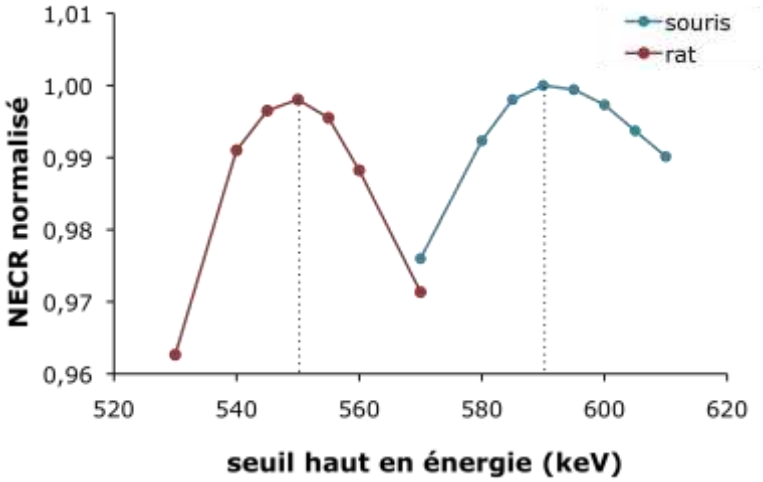


Figure II-7 : Variation du NECR avec la variation du seuil haut de la fenêtre en énergie (seuil bas fixé à 350 keV)

Un seuil bas optimal à 390 keV a été déterminé pour le fantôme rat (figure II-8). Dans le cas du fantôme souris, le NECR ne présente pas de maximum avec la variation du seuil bas en énergie.

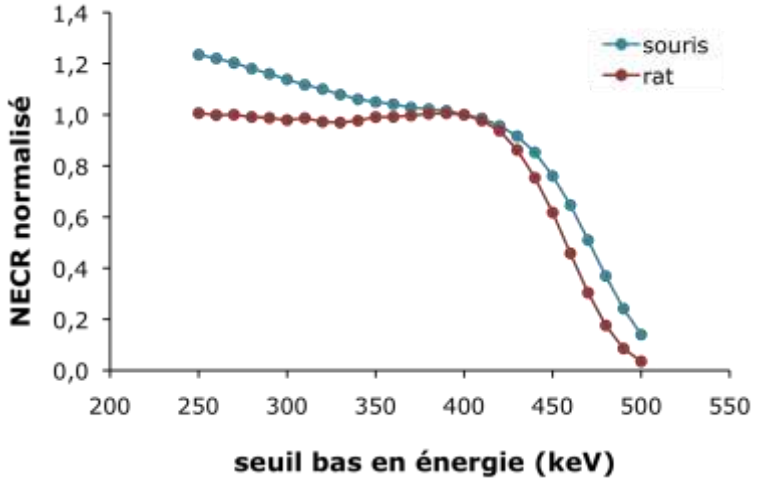


Figure II-8 : Variation du NECR avec la variation du seuil bas de la fenêtre en énergie (seuil bas fixé au seuil optimal déterminé pour chaque fantôme)

Par conséquent, la fenêtre en énergie optimale pour le rat est 390-550 keV et deux fenêtres en énergie sont choisies pour la souris, une large de 250-590 keV et une étroite de 400-590 keV.

II.3.2.2 Comparaison des taux de comptage de l'iode-124 et du fluor-18

La figure II-9 représente la somme des projections alignées d'une coupe des sinogrammes acquis pour le fantôme rat (A) et pour le fantôme souris (B), remplis avec de l'iode-124 et du fluor-18 et pour une acquisition [250-750 keV ; 4,7 ns]. Ces profils mettent bien en évidence la présence des coïncidences-γ avec une proportion bien plus importante pour le fantôme rat.

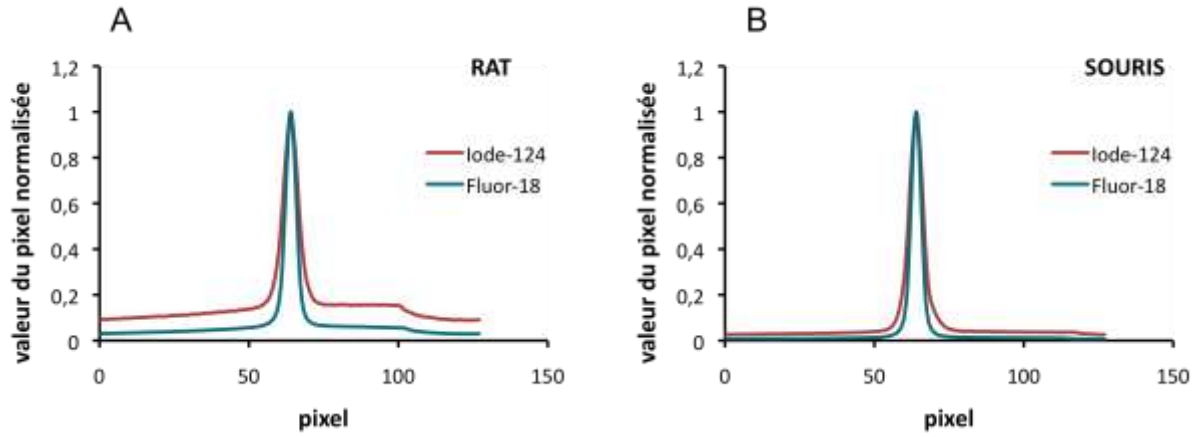


Figure II-9 : Somme des projections pour les sinogrammes du rat (A) et de la souris (B) acquis avec de l'iode-124 et du fluor-18

Ce premier graphique donne un aperçu de l'impact des photons-γ pour l'acquisition d'objet diffusant comme le fantôme rat. Cet effet diminue de façon importante lorsque la taille de l'objet est plus petite comme pour la souris. Ces résultats mettent également en évidence l'augmentation des coïncidences diffusées totales avec la présence de coïncidences-γ diffusées. Pour les basses activités dans la région de linéarité où le temps mort n'a pas d'effet, le taux de coïncidences vraies de l'iode-124 est 81% plus faible que pour le fluor-18, quel que soit le fantôme choisi et pour [250-750 keV ; 4,7 ns]. Or la probabilité d'émission des positons de l'iode-124 est 75,7% plus faible que celle du fluor-18. On peut donc estimer qu'environ 5% des coïncidences vraies sont des coïncidences-γ.

Les valeurs représentatives de la courbe NECR sont la valeur du maximum et la valeur de l'activité correspondante. Pour un fantôme rat rempli de fluor-18, le NECR présente un pic de 790 kcps à 93 MBq alors que pour l'iode-124, le NECR ne présente pas de pic dans la région des activités étudiées. Le plateau NECR de l'iode-124 est d'environ 115 MBq (125 kcps) pour le fantôme rat. Le plateau du NECR est 80 % plus faible que pour le fluor-18 (figure II-10). Pour le fantôme souris la zone de saturation n'a pas été atteinte sur la gamme d'activité étudiée.

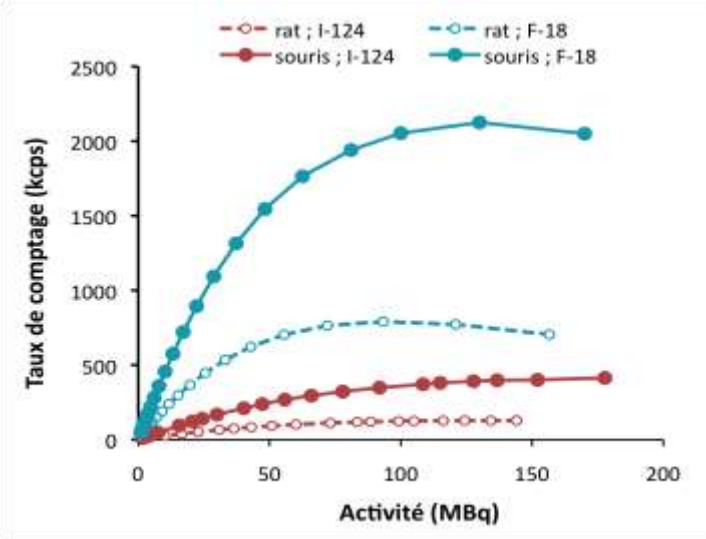


Figure II-10 : Courbe NECR pour les fantômes rat et souris remplis avec de l'iode-124 et du fluor-18 pour une acquisition [250-750 keV ; 4,7 ns]

La courbe NECR montre bien l'impact du temps mort et de l'empilement sur les hautes activités avec une saturation plus rapide de l'électronique de détection lorsque les fantômes sont remplis d'iode-124. Il est donc nécessaire de supprimer le plus possible de coïncidences-γ lors de l'acquisition, même si le temps mort a un effet déjà très important sur les *singles* avant la discrimination en énergie.

II.3.2.3 Taux de comptage spécifique à l'iode-124

La fenêtre en énergie optimale n'a pas pu être évaluée précisément pour le fantôme souris avec la maximisation du NECR sur les hautes activités. Une étude sur une large gamme d'activité peut apporter une réponse pour le choix de la fenêtre en énergie. La figure II-11 montre la variation du NECR pour le fantôme souris (A) et le fantôme rat (B) pour une fenêtre en énergie large (250-590 keV pour la souris et 250-550 keV pour le rat) et une fenêtre étroite (400-590 keV pour la souris et 390-550 keV pour le rat), comparées à une fenêtre standard de 250-750 keV.

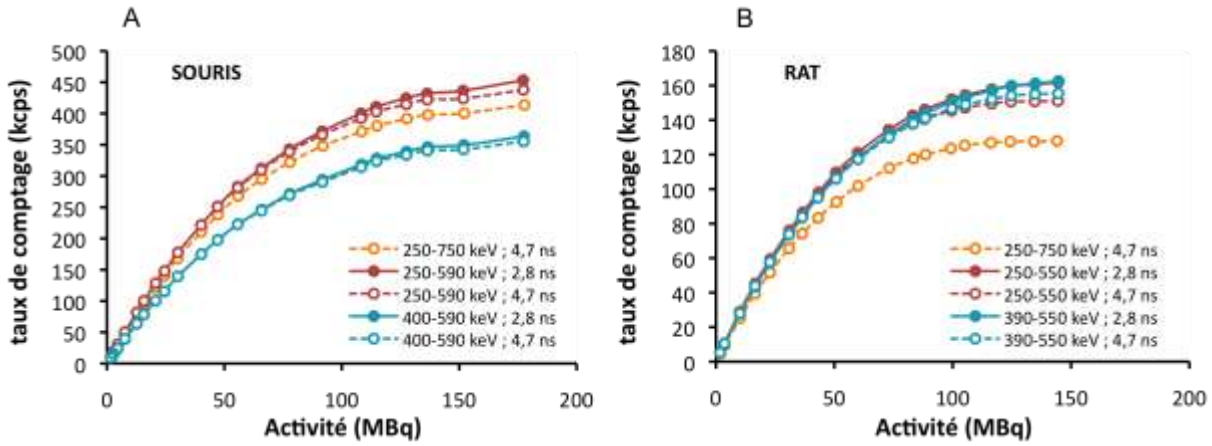


Figure II-11 : NECR des fantômes souris (A) et rat (B) remplis avec de l'iode-124

Les paramètres les plus adaptés sont ceux pour lesquels le NECR est maximum. Pour les activités de l'ordre de 150 MBq, la combinaison [250-590 keV ; 2,8 ns] est optimale pour le fantôme souris. La combinaison [250-550 keV ; 2,8 ns] est la plus adaptée pour le fantôme rat mais présente un plateau NECR seulement supérieur de 1% à celui mesuré pour les paramètres [390-550 keV ; 2,8 ns]. Dans le domaine des activités utilisées en imagerie préclinique soit environ 5 MBq (figure II-12), la fenêtre de coïncidence n'a pas d'impact sur le taux de comptage. La fenêtre en énergie optimale est toujours 250-590 keV pour la souris. Pour le fantôme rat, il n'y a presque plus de différence entre les deux fenêtres en énergie avec une préférence pour la fenêtre large de 250-550 keV.

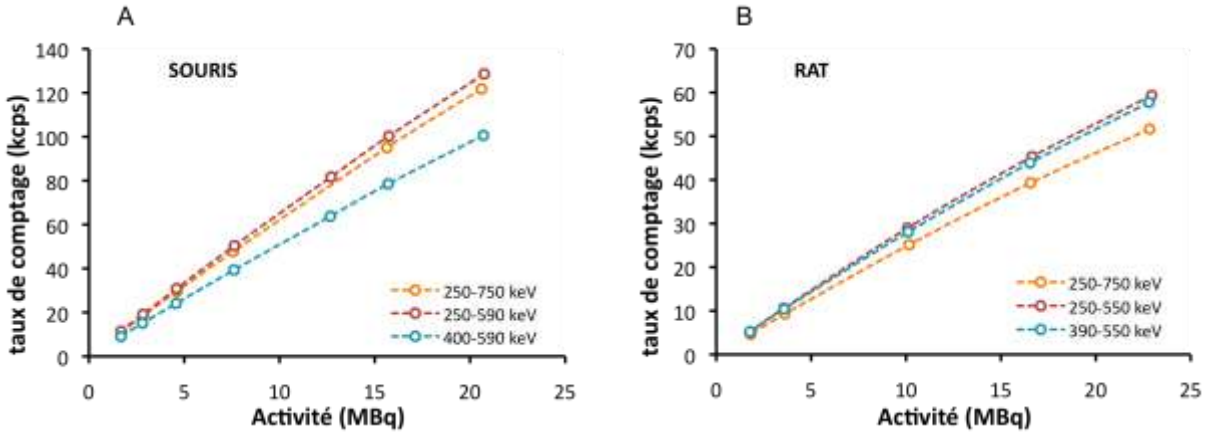


Figure II-12 : NECR des fantômes rat et souris remplis avec de l'iode-124 pour les faibles activités

La mesure du taux de comptage ne met pas en évidence de fenêtre de coïncidence plus adaptée que l'autre. Le tableau II-2 résume les valeurs trouvées pour la fraction de coïncidences diffusées (FD) et la fraction de coïncidences-γ (FCγ).

fantôme	fenêtre en énergie	fenêtre de coïncidence	FD (%)	FCγ (%)
rat	250-750 keV	4,7 ns	32,2	30,6
	250-550 keV	4,7 ns	28,3	21,1
		2,8 ns	28,0	20,3
	390-550 keV	4,7 ns	18,9	9,1
		2,8 ns	18,7	8,6
souris	250-750 keV	4,7 ns	17,2	21,7
	250-590 keV	4,7 ns	16,0	17,2
		2,8 ns	16,2	16,1
	400-590 keV	4,7 ns	13,6	9,2
		2,8 ns	13,7	8,5

Tableau II-2 : Fraction de coïncidences diffusées (FD) et fraction de coïncidences-γ (FC) pour les fantômes rat et souris remplis à l'iode-124

Les résultats montrent que la fenêtre de coïncidence a un léger impact sur la fraction de coïncidences-γ. Une fenêtre de 2,8 ns permet de diminuer le nombre de coïncidences-γ par rapport à une fenêtre de 4,7 ns, dans tous les cas de fenêtre en énergie. Le rétrécissement de la fenêtre de coïncidence ne permet pas de diminuer la fraction de coïncidences diffusées.

L'application d'un seuil haut de 550 keV pour le rat et de 590 keV pour la souris, permet de diminuer la proportion des coïncidences-γ par rapport à un seuil de 750 keV (de 30,6% à 21,1% pour le rat, de 21,7% à 17,2% pour la souris). Mais la différence entre la fraction de coïncidences-γ calculée pour le rat et la souris démontre qu'il est difficile de différencier les coïncidences-γ, des coïncidences-γ diffusées et des coïncidences diffusées, avec la méthode d'estimation des coïncidences-γ par une distribution uniforme. La diminution de la fraction de coïncidences diffusées lors de l'utilisation d'un seuil haut de 590 keV pour la souris et de 550 keV pour le rat à la place de 750 keV, confirme le fait que l'estimation des coïncidences-γ par une distribution uniforme n'est pas optimale. L'acquisition avec une fenêtre en énergie plus étroite (390-550 keV pour le rat et 400-590 keV pour la souris) réduit d'un facteur 3,3 pour le rat et d'un facteur 2,3 pour la souris, la fraction de coïncidences-γ, par rapport à une fenêtre large de 250-750 keV. De même la fraction de coïncidences diffusées est diminuée d'un facteur 1,7 pour le rat et de 1,3 pour la souris. Du point de vue des fractions de coïncidences diffusées et de coïncidences-γ, la combinaison [390-550 keV ; 2,8 ns] est optimale pour le fantôme rat et la combinaison [400-590 keV ; 2,8 ns] est plus adaptée pour le fantôme souris.

II.3.3 Discussion

Les résultats obtenus pour la détermination de la fenêtre en énergie optimale montrent que l'optimisation par le NECR n'est pas suffisante dans le cadre de l'imagerie du petit animal, alors qu'elle s'avère robuste pour la TEP clinique.

Dans la gamme des basses activités, le NECR est plus élevé pour une large fenêtre en énergie (250-590 keV pour la souris et de 250-550 keV pour le rat) mais très faiblement en comparaison de la diminution des fractions de coïncidences diffusées et de coïncidences-γ avec une fenêtre étroite (400-590 keV pour la souris et de 390-550 keV pour le rat). Il est donc préférable au regard de ces résultats d'appliquer une fenêtre en énergie étroite. L'utilisation d'une fenêtre de coïncidence de 2,8 ns permet de diminuer la proportion des coïncidences-γ mais n'a pas d'effet sur le NECR. Les conclusions sur les résultats obtenus à basse activité ne sont pas en accord avec les courbes NECR calculées sur les hautes activités. La détermination des seuils hauts et bas par la maximisation du NECR permet de définir une valeur mais n'établit pas la fenêtre en énergie optimale pour les basses activités.

L'estimation des coïncidences-γ par une distribution uniforme ajustée sur les queues de distribution n'est pas parfaite. En effet, si cette méthode est appliquée sur les sinogrammes acquis avec le fluor-18, la

fraction de coïncidences-γ est estimée à 3% pour le rat et la souris. Ces fausses coïncidences-γ sont en réalité des coïncidences diffusées par le système de détection localisées en bord du sinogramme (Yongfeng & Cherry 2006). L'estimation par une distribution uniforme surestime donc le taux de coïncidences-γ et sous-estime le taux de coïncidences diffusées.

II.4 La sensibilité

II.4.1 Méthode

La norme NEMA NU 4-2008 préconise l'utilisation d'une source de sodium-22, dont les propriétés physiques sont proches de celles du fluor-18, pour mesurer la sensibilité. Mais pour comparer la sensibilité du système au fluor-18 et à l'iode-124 cette méthode ne peut être appliquée. La mesure des sensibilités a donc été évaluée avec une micro sphère de 250 µL remplie de 8 MBq d'iode-124 ou de 7,5 MBq de fluor-18. Les données acquises sont reconstruites en 3D avec un *span* de 3 et un RD de 79. Le nombre de coïncidences vraies est relevé sur les fichiers d'en-tête accompagnant les sinogrammes. Cette valeur représente le nombre de coïncidences vraies après la réorganisation du sinogramme. Une mesure du bruit de fond est réalisée avec la sphère sans activité pendant 10h. Le nombre de coïncidences intrinsèques est également relevé sur le fichier d'en-tête du sinogramme. La sensibilité et la sensibilité absolue sont mesurées sur tout le champ de vue pour les combinaisons de paramètres suivants :

- [250-750 keV ; 4,7 ns] pour la comparaison de l'iode-124 avec le fluor-18 ;
- [250-590 keV ; 2,8 ns], [250-590 keV ; 4,7 ns], [400-590 keV ; 2,8 ns] et [400-590 keV ; 4,7 ns] pour l'iode-124.

II.4.2 Résultats et discussion

II.4.2.1 Comparaison des sensibilités de l'iode-124 et du fluor-18

Pour une combinaison [250-750 keV ; 4,7 ns], la sensibilité au centre du champ de vue est de 19,8 cps.MBq^{-1} pour l'iode-124, soit 72,8% plus faible que pour le fluor-18, pour lequel la sensibilité est de 72,9 cps.MBq^{-1}. La mesure des sensibilités absolues permet de comparer le nombre de coïncidences vraies détectées par positon émis. La différence entre les sensibilités absolues, de 8,7% pour l'iode-124 et de 7,5% pour le fluor-18, met en avant l'effet des coïncidences-γ. La figure II-13 représente la variation de la sensibilité de l'iode-124 et du fluor-18 sur tout le champ de vue.

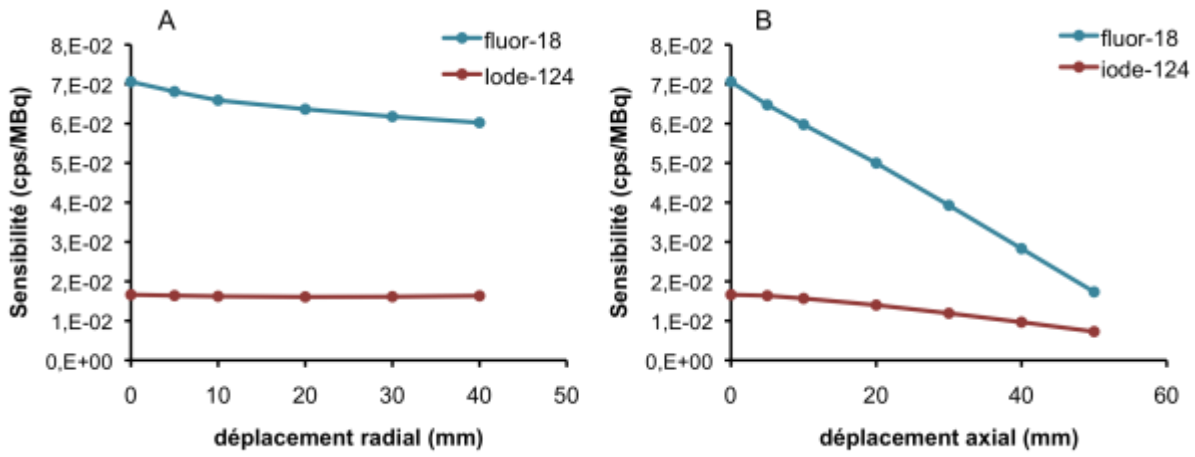


Figure II-13 : Variation de la sensibilité le long de l'axe radial (A) et axial (B)

II.4.2.2 La sensibilité de l'iode-124

La sensibilité et la sensibilité absolue pour l'iode-124 au centre du champ de vue sont résumées dans le tableau suivant.

fenêtre en énergie (keV)	fenêtre de coïncidence (ns)	sensibilité absolue (%)	sensibilité (cps/MBq)
400-590	2,8	4,49	10,20
	4,7	4,63	10,51
250-590	2,8	7,14	16,21
	4,7	7,53	17,10

Tableau II-3 : Sensibilité et sensibilité absolue au centre du champ de vue pour l'iode-124

L'ouverture de la fenêtre de coïncidence de 2 ns n'a que très peu d'impact sur la sensibilité du système. La fenêtre en énergie de 250-590 keV permet d'augmenter la sensibilité de 60% par rapport à une fenêtre de 400-590 keV.

II.5 La résolution spatiale

II.5.1 Méthode

Pour les mêmes raisons que pour la mesure de la sensibilité, la résolution spatiale n'est pas mesurée selon les recommandations faites dans la norme NEMA NU-4 2008, qui préconise l'utilisation d'une source de sodium-22. La résolution spatiale est mesurée avec une source linéaire de 0,5 mm de diamètre interne et de 1,0 mm de diamètre externe est remplie d'environ 10 MBq d'iode-124 ou de fluor-18. Pour cette activité la perte de coïncidences due au temps mort est inférieure à 5% du taux de coïncidences

vraies et le taux de coïncidences fortuites est inférieur à 5%. Pour la mesure des résolutions spatiales radiale et tangentielle, la source est positionnée selon l'axe axial au centre du champ de vue et est déplacée selon l'axe radial de 0 à 4 cm. La largeur à mi-hauteur (LMH) est déterminée sur le profil tracé sur l'image reconstruite. La LMH est calculée par interpolation linéaire entre la valeur des deux pixels entourant la valeur de la mi-hauteur. La résolution spatiale axiale est mesurée par le positionnement de la source selon l'axe radial et avec un déplacement selon l'axe radial de 0 à 4 cm également. La dimension des pixels dans l'axe axial étant la moitié de la valeur attendue pour la résolution spatiale, un suréchantillonnage est réalisé (Tai et al. 2005). La source linéaire placée radialement est déplacée par pas de 0,4 mm le long de l'axe axial (z). L'acquisition de 13 mesures est réalisée et le profil est reconstitué à partir des 13 images reconstruites. Ces acquisitions sont faites pour une seule combinaison de paramètres d'acquisition car la variation de la fenêtre en énergie et de coïncidence n'a pas d'impact sur la valeur de la résolution spatiale. Celle ci est mesurée seulement en z=0 car il n'y a que très peu de variation lors du déplacement selon cet axe. Les images sont reconstruites par l'algorithme 2DFBP avec un filtre rampe à la fréquence de coupure de Nyquist, après rééchantillonnage du sinogramme 3D par l'algorithme FORE. Les images sont normalisées par la méthode *component-based*. L'image est composée d'une matrice de $512 \times 512 \times 159$ pixels de $0{,}194 \times 0{,}194 \times 0{,}796$ mm^3.

II.5.2 Résultats et discussion

La résolution spatiale dans la direction radiale et tangentielle, au centre du champ de vue est de 1,8 mm pour l'iode-124 et de 1,7 mm pour le fluor-18. Selon la direction axiale la résolution spatiale est de 2,1 mm pour l'iode-124 et de 1,9 mm pour le fluor-18. La figure II-14 représente la variation des différentes résolutions spatiales pour l'iode-124 et le fluor-18 par rapport au déplacement de la source selon l'axe radial.

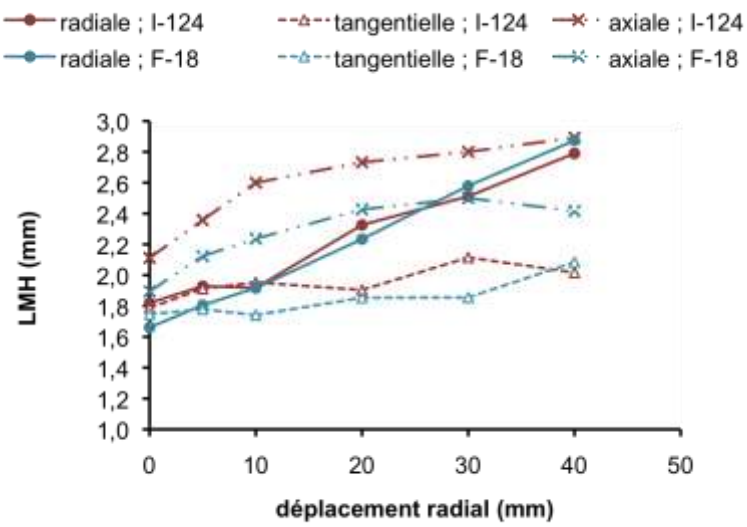


Figure II-14 : Résolution spatiale radiale, tangentielle et axiale de l'iode-124 et du fluor-18 pour un déplacement radial de la source linéaire

La résolution spatiale d'une source de 0,5 mm d'iode-124 n'est pas très affectée par le parcours du positon lorsqu'elle est placée dans l'air. La résolution spatiale obtenue avec l'iode-124 est 0,1 mm plus élevée que la résolution spatiale du fluor-18. Les positons émis par l'iode-124 ne sont pas tous annihilés dans le capillaire et ont un parcours trop long dans l'air (1 m) pour que l'annihilation se produise dans le champ de vue. Un capillaire de 1 mm de diamètre ne permet pas de visualiser l'impact du parcours du positon. Des comparaisons de résolution spatiale entre l'iode-124 et le fluor-18 ont été faites dans (Disselhorst et al. 2010) pour l'Inveon avec le capillaire placé dans un cylindre d'eau de 2 cm de diamètre. Dans ce cas la résolution spatiale est de 2,4 mm pour l'iode-124 et de 1,8 mm pour le fluor-18. La mesure de la résolution spatiale d'un isotope dont le parcours du positon est élevé, doit être réalisée dans l'air et dans l'eau pour une caractérisation complète des performances d'un système TEP chez le petit animal.

II.6 Quantification de l'activité et précision des corrections d'atténuation et de diffusé

II.6.1 Méthode

L'évaluation de la précision de la quantification de l'activité et de la performance des corrections d'atténuation et de diffusé est réalisée avec le fantôme de qualité d'image proposé par la norme NEMA NU-4 2008. Ce fantôme est un cylindre de 30 mm de diamètre et de 50 mm de long, composé de trois régions (figure II-15). Une première partie avec des régions froides sans activité (air et eau) insérées dans une région avec de l'activité permet de calculer les performances de la correction des coïncidences diffusées. Une deuxième région uniforme donne des indications sur le rapport signal sur bruit et sur la

précision des corrections d'atténuation et de diffusé. La dernière partie composée de capillaire de différents diamètres remplis d'activité, apporte une indication sur la résolution spatiale visuelle du système.

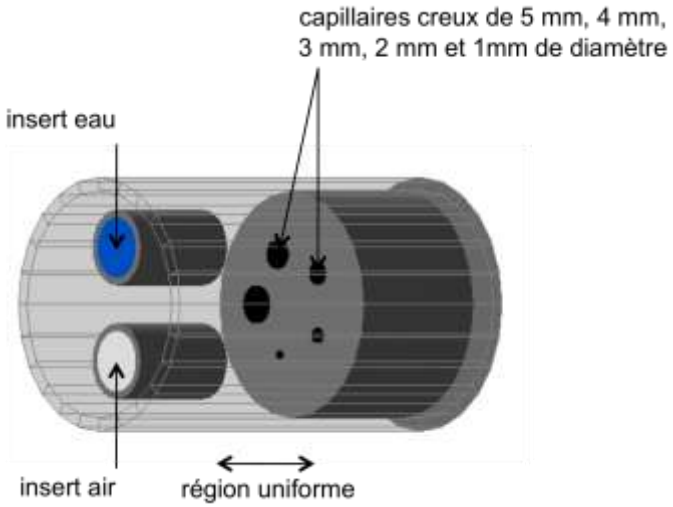


Figure II-15 : Fantôme pour l'évaluation de la qualité d'image

Un volume d'intérêt de 22,5 mm de diamètre et de 10 mm de hauteur est tracé sur la région uniforme. La concentration radioactive moyenne ($\overline{A}_u$) et le coefficient de variation ($\%CV_u$) (rapport de l'écart type sur la concentration radioactive moyenne) sont mesurés sur ce volume. Une erreur relative est calculée entre la concentration radioactive moyenne mesurée sur l'image et la concentration radioactive injectée dans le fantôme. L'erreur relative sera donc positive si la valeur de la concentration radioactive mesurée sur l'image est surestimée et négative si elle est sous-estimée par rapport à la concentration radioactive injectée dans le fantôme.

Les coupes sur la longueur des 5 capillaires (10 mm) sont moyennées et 5 régions d'intérêt d'un diamètre deux fois supérieur au diamètre des capillaires sont dessinées. La valeur maximale et sa position sont relevées sur chacune des régions d'intérêt. Pour cette position, la valeur du pixel est moyennée ($\overline{A}_r$) sur toutes les coupes le long des 10 mm. Le coefficient de recouvrement (CR) est calculé par le rapport ($\overline{A}_r/\overline{A}_u$). Sur les images transversales obtenues avec l'iode-124 et le fluor-18, des profils sont tracés sur chacun des capillaires. Les distributions spatiales de la concentration radioactive obtenues pour chaque capillaire sont normalisées par l'activité injectée dans chacun d'eux pour chaque isotope. Les distributions spatiales ainsi normalisées sont comparées à la distribution idéale (sans effet de volume partiel). Le pourcentage de recouvrement de la distribution spatiale de la concentration radioactive avec la distribution idéale est calculé.

Enfin sur la région avec les deux inserts, deux volumes d'intérêt de 4 mm de diamètre et de 7,5 mm de long sont tracés le long de chacune des régions sans activité remplies d'air et d'eau. Les activités

volumiques moyennes $\overline{A}_{eau}$ et $\overline{A}_{air}$ sont calculées sur tout le volume d'eau et d'air. Pour chaque insert, les *spill-over ratio* (SOR_{eau}et SOR_{air}) sont calculés comme le rapport ($\overline{A}_{eau}/\overline{A}_{u}$) et ($\overline{A}_{air}/\overline{A}_{u}$). Le *SOR* représente la proportion d'activité mesurée dans des régions froides sans activité.

L'ensemble du fantôme est rempli avec 3 MBq d'iode-124 ou de fluor-18. Les données sont acquises sur 20 min avec pour combinaison de paramètres d'acquisition :

- [250-750 keV ; 4,7 ns] pour la comparaison des deux isotopes ;
- [250-590 keV ; 2,8 ns], [250-590 keV ; 3,4 ns], [250-590 keV ; 4,7 ns] et [400-590 keV ; 4,7 ns] pour l'iode-124, soit les fenêtres optimales pour un objet de même dimension qu'une souris.

Les images sont reconstruites à partir d'un sinogramme 3D organisé avec un *span* de 3 et un RD de 79. Pour chacune des combinaisons d'acquisition, les images sont reconstruites en une matrice de 128 × 128 pixels avec les algorithmes :

- FORE pour le rééchantillonnage suivi de l'algorithme de reconstruction 2DFBP avec application du filtre rampe à la fréquence de coupure de Nyquist ;
- FORE suivi de l'algorithme de reconstruction 2DOSEM avec regroupement en 16 sous-ensembles et 4, 8, 12, 16 ou 20 itérations ;
- une combinaison des algorithmes de reconstruction 3DOSEM et MAP comprenant 2 itérations de 3DOSEM avec 12 sous-ensembles suivi de 18 itérations du MAP avec un paramètre beta de 0,05 ou 0,1 ou 0,5 ou 1,0 ou 1,5.

Les images sont normalisées avec la normalisation *component-based* et le nombre d'événements dans chaque pixel est converti en Bq/mL par une calibration faite au préalable. Cette calibration est réalisée selon les recommandations du constructeur par l'acquisition et la reconstruction de l'image d'un cylindre uniformément rempli d'une activité connue. Pour toutes les combinaisons de paramètres d'acquisition et toutes les méthodes de reconstruction avec correction d'atténuation et de diffusé un facteur de calibration est calculé. Ce facteur tient compte de la correction du temps mort, de la correction de la décroissance radioactive au cours de l'acquisition, du facteur de branchement du positon et du type d'algorithme de reconstruction utilisé. Toutes ces corrections sont développées par le constructeur. Les images sont ensuite analysées avec le logiciel ImageJ (http://rsbweb.nih.gov/ij/). La valeur de chaque pixel de l'image est multipliée par le facteur de calibration avant l'analyse de chaque région d'intérêt. Pour l'acquisition [250-590 keV ; 3,4 ns], les images sont reconstruites sans aucune correction, avec la correction d'atténuation seule ou avec les corrections d'atténuation (CA) et de diffusé (CD).

II.6.2 Résultats

II.6.2.1 Région uniforme

L'erreur relative et le coefficient de variation sont représentés dans la figure II-16 pour l'acquisition d'un fantôme rempli d'iode-124 ou de fluor-18 avec différentes fenêtres en énergie et de coïncidence. Les résultats sont présentés pour les images reconstruites avec l'algorithme 2DFBP et corrigées de l'atténuation et des coïncidences diffusées.

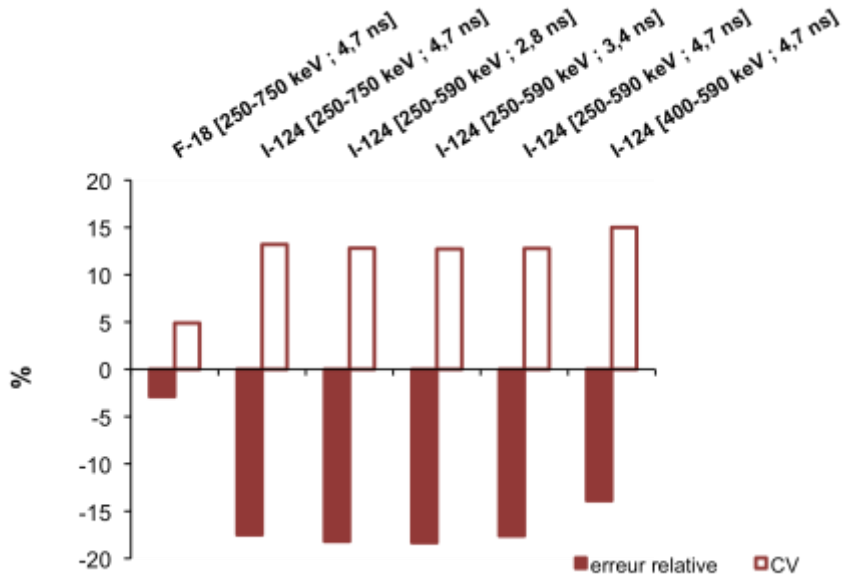


Figure II-16 : Erreur relative entre l'activité moyenne mesurée dans l'image et l'activité d'iode-124 ou de fluor-18 dans le fantôme, et son coefficient de variation (CV), pour différents paramètres d'acquisition, pour des images reconstruites avec l'algorithme 2DFBP et corrigées de l'atténuation et du diffusé

Pour une région uniformément remplie d'iode-124, la fenêtre de coïncidence n'a pas d'impact sur la mesure de la concentration radioactive moyenne. L'application d'une fenêtre en énergie de 250-590 keV ne permet pas d'améliorer la mesure de cette concentration radioactive par rapport à une fenêtre de 250-750 keV. En revanche, l'acquisition avec une fenêtre en énergie de 400-590 keV permet de diminuer légèrement (de -18% à -14%) l'erreur faite sur la mesure de la concentration radioactive moyenne dans le fantôme. La mesure de la concentration radioactive moyenne sur une image est inférieure de 14% à l'activité réelle pour l'iode-124 dans les conditions d'acquisition optimum. La méthode de calibration n'est pas remise en cause car dans le cas du fluor-18 elle permet de mesurer sur l'image une concentration radioactive avec une précision de 3%. Du fait de la réduction de la fenêtre en énergie à 400-590 keV, le nombre de coïncidences mesurées est plus faible et la variation sur la mesure de l'activité moyenne plus élevée. La variation de la fenêtre de coïncidence n'a aucun effet sur l'uniformité de l'activité. La variation de la valeur de la concentration radioactive moyenne sur le volume d'intérêt est plus importante pour l'iode-124 (13%) que pour le fluor-18 (5%).

La figure II-17 représente les mêmes variables calculées pour des images reconstruites sans aucune correction, avec seulement la correction d'atténuation (CA) et avec les corrections d'atténuation et de diffusé (CA-CD), avec du 2DFBP (filtre rampe), du 2DOSEM (4 itérations)et avec du 3DOSEM/MAP (beta de 0,1). Ces calculs sont réalisés sur des images acquises avec les paramètres [250-590 keV ; 3,4 ns] pour le fantôme rempli d'iode-124 et avec [250-750 keV ; 4,7 ns] pour le fantôme rempli de fluor-18.

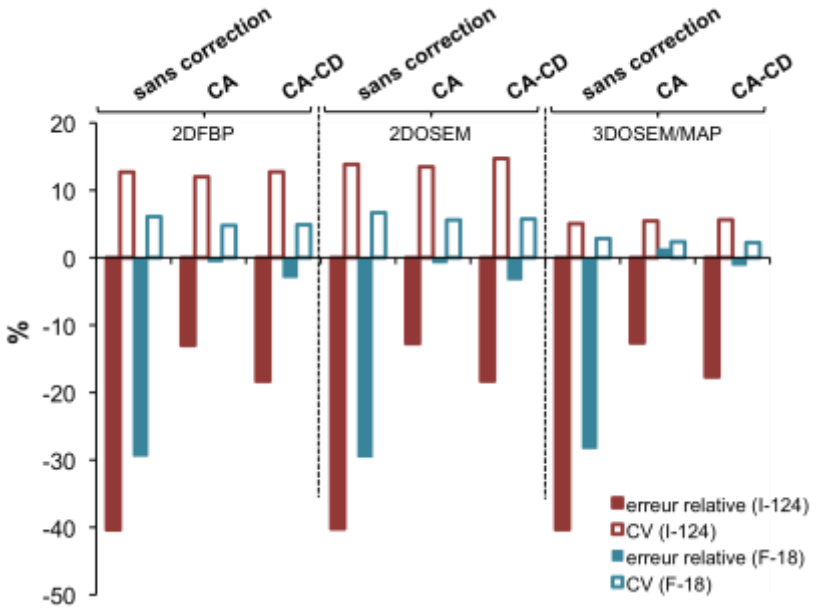


Figure II-17 : Erreur relative et coefficient de variation (CV) pour différents algorithmes de reconstruction avec ou sans correction d'atténuation (CA) et de diffusé (CD) pour le fantôme rempli d'iode-124 ou de fluor-18

Pour les deux isotopes, quel que soit l'algorithme de reconstruction utilisé, la correction d'atténuation améliore la quantification de l'activité moyenne volumique présente dans le fantôme. Mais dans le cas de l'iode-124, cette correction n'est pas suffisante et le nombre d'événements ajouté est trop faible. Avec l'application de la correction d'atténuation, la valeur de la concentration radioactive sur l'image est encore sous-estimée de 13%. L'ajout de la correction des coïncidences diffusées dégrade la quantification avec une augmentation de l'erreur relative par rapport à la seule correction d'atténuation, pour les deux isotopes. La correction des coïncidences diffusées soustrait trop d'événements. Cependant, la sous-estimation de la concentration radioactive reste plus faible pour les images corrigées de l'atténuation et du diffusé (18% pour l'iode-124) que pour des images non corrigées (40% pour l'iode-124). La détérioration de la quantification entre les images corrigées seulement de l'atténuation et les images corrigées de l'atténuation et du diffusé est légèrement plus importante pour l'iode-124 que pour le fluor-18. Ces résultats sont identiques avec une fenêtre en énergie plus étroite pour les deux isotopes. L'uniformité n'est pas affectée par l'utilisation ou non des corrections d'atténuation et de diffusé et le coefficient de variation est nettement plus faible pour l'algorithme de reconstruction 3DOSEM/MAP.

Enfin les variations de l'erreur relative et du coefficient de variation en fonction du nombre d'itérations utilisé pour l'algorithme de reconstruction 2DOSEM (de 4 à 20 itérations) et du paramètre beta utilisé pour la reconstruction 3DOSEM/MAP (paramètre beta de 0,05 à 1,5), sont représentées dans la figure II-18 pour un fantôme rempli d'iode-124 et acquis avec la combinaison [250-590 keV ; 3,4 ns].

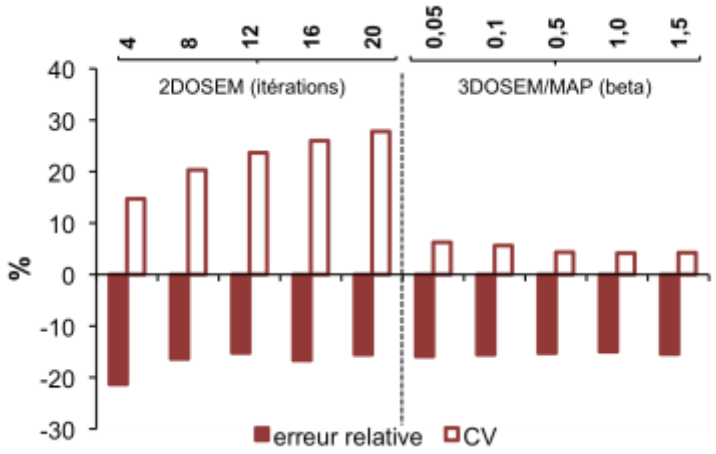


Figure II-18 : Erreur relative et coefficient de variation pour le fantôme rempli d'iode-124 et reconstruit avec du 2DOSEM (4, 8, 12, 16 et 20 itérations) et du 3DOSEM/MAP (beta de 0,05 ; 0,1 ; 0,5 ; 1,0 et 1,5)

L'augmentation du nombre d'itérations de 4 à 8 pour l'algorithme de reconstruction 2DOSEM améliore la quantification (de -21% à -16%). Ajouter des itérations au delà de 8, ne permet pas de diminuer l'erreur et dégrade l'uniformité par l'augmentation du bruit dans l'image. L'augmentation du paramètre beta de l'algorithme 3DOSEM/MAP n'apporte pas d'amélioration importante sur la mesure de la concentration radioactive moyenne dans l'image. Le coefficient de variation diminue légèrement entre un paramètre béta égal à 0,05 et un paramètre béta égal à 0,5. Il n'y a ensuite plus d'amélioration du coefficient de variation avec l'augmentation de ce paramètre.

II.6.2.2 Région avec les capillaires

Sur les images reconstruites avec d'algorithme 3DOSEM/MAP des capillaires remplis d'iode-124 et de fluor-18 (figure II-19), le capillaire de 2 mm de diamètre est visible pour le fluor-18 et non pour l'iode-124. Ces deux acquisitions ont été faites sur la même durée d'acquisition de 20 min et avec la même activité d'environ 3MBq.

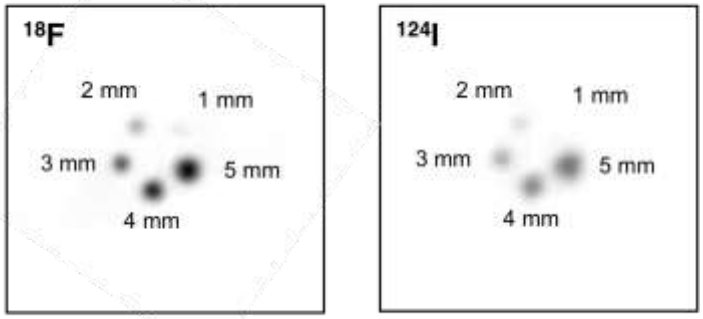


Figure II-19 : Image des capillaires remplis d'iode-124 et de fluor-18

L'image avec de l'iode-124 présente un moins bon contraste, dû au faible rapport de branchement du positon de 23,5%.

Les coefficients de recouvrement calculés sur des images reconstruites en 2DFBP (filtre rampe), en 2DOSEM (4 itérations) et 3DOSEM/MAP (beta égal à 0,1) sont représentés sur la figure II-20. Les coefficients de recouvrement ne sont pas affectés par la fenêtre en énergie utilisée et ne varient pas avec l'application des corrections d'atténuation et de diffusé. Le contraste n'est restitué qu'à 60% pour un capillaire de 5 mm de diamètre rempli d'iode-124. Dans le cas du fluor-18, le coefficient de recouvrement est de 1 pour le fluor-18.

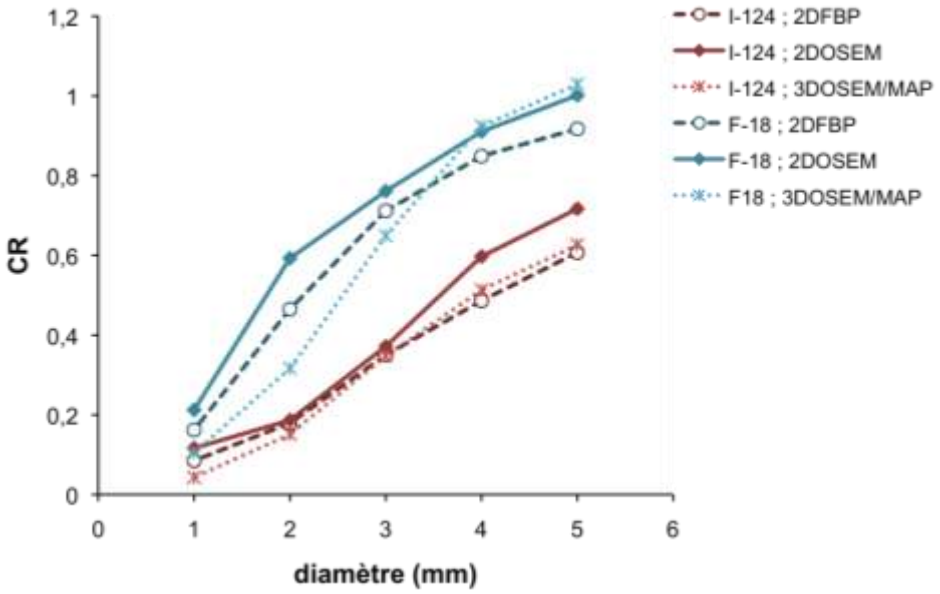


Figure II-20 : Coefficient de recouvrement (CR) calculés sur des images de capillaires de diamètres variables remplis d'iode-124 et de fluor-18, reconstruites avec différents algorithmes.

L'algorithme de reconstruction 2DOSEM améliore les valeurs des coefficients de recouvrement pour les deux isotopes et le 3DOSEM/MAP n'apporte pas globalement d'amélioration. Le nombre d'itérations

pour la reconstruction 2DOSEM n'a aucune influence sur le coefficient de recouvrement. Une valeur beta de 0,05 permet d'améliorer le coefficient de recouvrement d'un capillaire de 5 mm de diamètre (0,62) par rapport à un beta de 1,5 (0,47), mais n'a pas d'effet sur le capillaire de 1 mm de diamètre.

La figure suivante présente la distribution spatiale de la concentration radioactive normalisée par la concentration radioactive injectée, obtenue sur les images des capillaires de 2 mm, de 3 mm, de 4 mm et de 5 mm remplis d'iode-124 et de fluor-18.

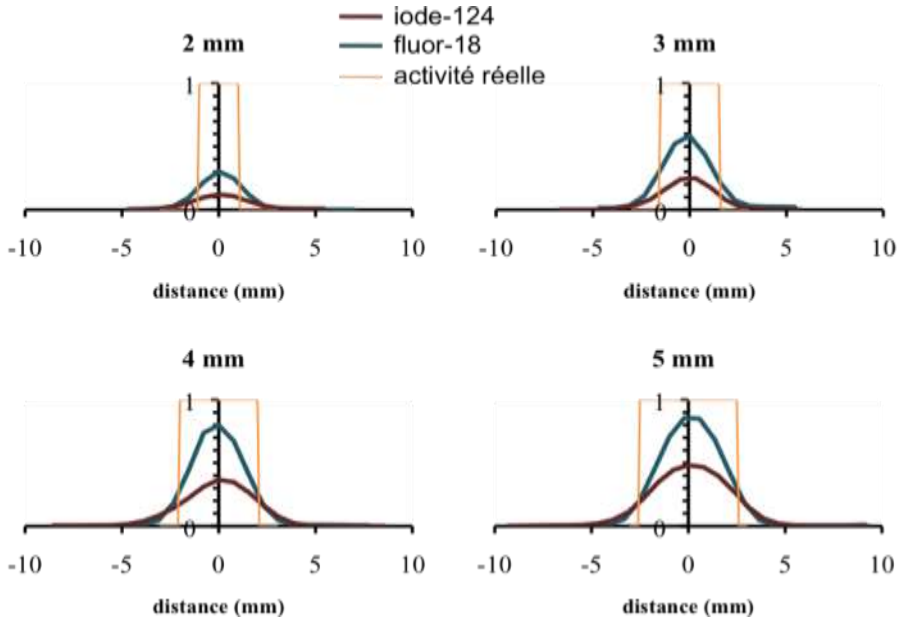


Figure II-21 : Profils des capillaires remplis d'iode-124 et de fluor-18

Sur les images reconstruites, 63% de l'activité mesurée sur l'image du fluor-18 est confinée dans le cercle de 1 mm de rayon représentant le capillaire de 2 mm. Sur les images à l'iode-124, cette proportion est égale à 53%. Pour le capillaire de 5 mm de diamètre, on mesure 89% pour le fluor-18 et 81% pour l'iode-124. Ces résultats montrent bien l'effet du volume partiel dû au parcours du positon plus important pour l'iode-124 que pour le fluor-18.

II.6.2.3 Région avec les inserts air et eau

La variation de la fenêtre en énergie sur les SOR_{eau} et SOR_{air} est représentée sur la figure II-22 pour une image reconstruite avec l'algorithme de reconstruction 2DFBP. L'influence des corrections d'atténuation et de diffusé sont également exposées.

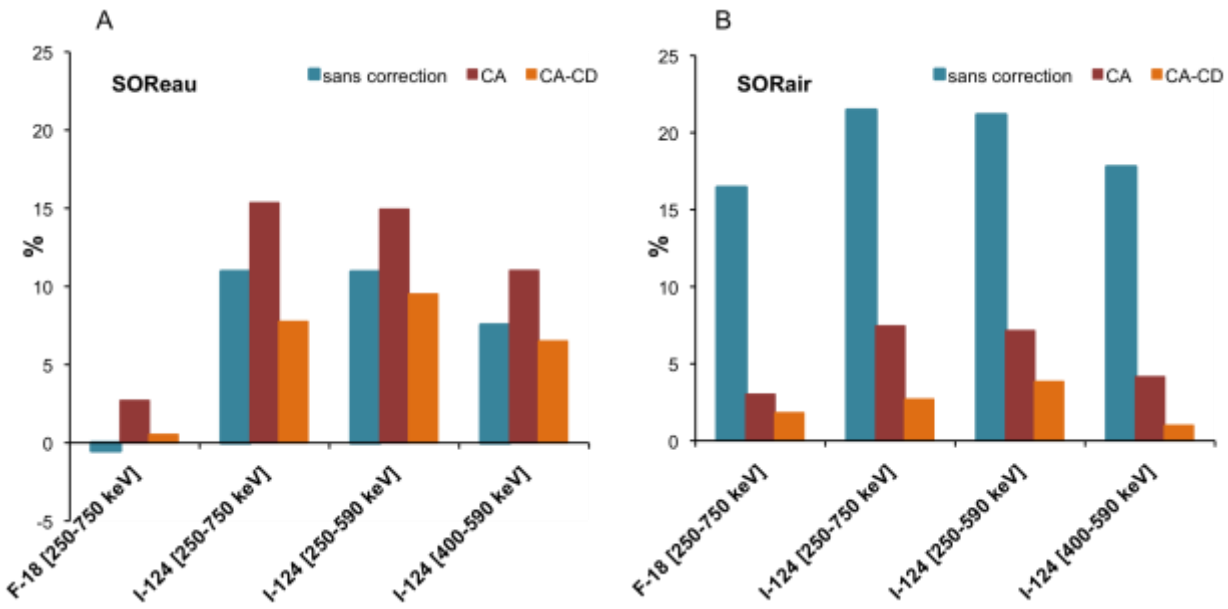


Figure II-22 : Variation du SOR_{eau} (A) et SOR_{air} (B) en fonction de la fenêtre en énergie pour des images reconstruites en 2DFBP sans correction, avec correction d'atténuation seul (CA) et avec correction d'atténuation et de diffusé (CA-CD)

Pour des images corrigées de l'atténuation et de la diffusion, l'iode-124 présente une valeur de *SOR* pour l'eau plus élevée que pour le fluor-18 et très proche pour l'air. L'erreur est plus importante pour l'eau que pour l'air, lorsque les images sont corrigées de l'atténuation et du diffusé. Pour des images non corrigées, le rétrécissement de la fenêtre en énergie permet d'éliminer légèrement les coïncidences détectées dans l'eau et dans l'air par une diminution des *SOR* de -3%. Sur les images corrigées, la fenêtre en énergie de 400-590 keV diminue la valeur des *SOR* mais la fenêtre de 250-590 keV l'augmente par rapport à la fenêtre de 250-750 keV. La correction d'atténuation a un impact très important sur l'air et permet de diminuer d'un facteur 3 la valeur du *SOR* pour les deux isotopes. La correction d'atténuation n'a pas le même effet sur la région remplie d'eau pour laquelle la valeur du *SOR* augmente. Enfin la correction de diffusé diminue dans tous les cas le nombre d'événements comptabilisés dans les régions sans activité.

La figure II-23 met en évidence la diminution du *SOR* avec l'augmentation du nombre d'itérations pour l'algorithme 2DOSEM et son augmentation avec la valeur du paramètre beta de l'algorithme de reconstruction 3DOSEM/MAP.

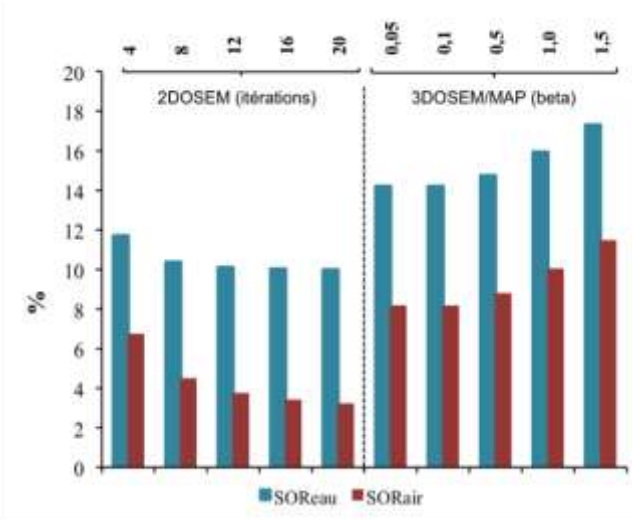


Figure II-23 : Variation du SOR_{eau} et du SOR_{air} pour des reconstructions 2DOSEM et 3DOSEM/MAP, corrigées de l'atténuation et du diffusé

II.6.3 Discussion

Quelle que soit la région analysée, la fenêtre de coïncidence n'affecte pas la quantification. Mais les fenêtres de coïncidence proposées par le logiciel d'acquisition de l'Inveon ne sont pas très différentes, de 2,8 ns pour la plus petite à 4,7 ns pour la plus grande. Il est donc difficile d'établir une conclusion générale sur l'influence de la fenêtre de coïncidence dans le cadre de l'imagerie du petit animal à l'iode-124. L'utilisation d'une fenêtre en énergie de 400-590 keV, fenêtre optimisée pour le fantôme souris, améliore légèrement la quantification. Elle permet de diminuer l'erreur faite sur la mesure d'une concentration radioactive moyenne dans une région uniforme, et d'éliminer une petite fraction des coïncidences détectées dans une région sans activité. Ces coïncidences comprennent à la fois des coïncidences-γ et des coïncidences vraies (Disselhorst et al. 2010). En effet, le parcours moyen des positons de l'iode-124 étant de 3 mm dans l'eau, des positons peuvent s'annihiler dans les régions sans activité notamment celle remplie d'eau. L'utilisation d'une fenêtre en énergie étroite entraîne une diminution du nombre total de coïncidences enregistrées. A cela s'ajoute le faible rapport de branchement du positon de l'iode-124 (23,5%), et donc une variabilité de l'activité dans une même région plus importante et une qualité d'image moins bonne que pour une fenêtre en énergie plus large. Pour obtenir des résultats comparables, les acquisitions à l'iode-124 et au fluor-18 ont été faites sur une durée d'acquisition identique de 20 min. Une acquisition du même nombre de positons émis aurait été aussi intéressante pour évaluer plus en détail l'influence des coïncidences-γ. Mais il aurait été nécessaire de faire une acquisition d'environ 120 min pour une fenêtre en énergie de 250-750 keV et de 260 min pour une fenêtre de 400-590 keV pour obtenir le même nombre de coïncidences, temps trop long pour une application sur la souris. La fenêtre en énergie de 400-590 keV semble la plus adaptée à l'acquisition d'un fantôme cylindrique de la taille d'une souris rempli d'iode-124. Une acquisition de 20 min paraît

raisonnable lorsque l'activité présente sous la caméra est de l'ordre de 3 MBq, activité utilisée lors de l'imagerie de souris.

Pour l'utilisation de l'algorithme de reconstruction 2DOSEM, l'augmentation du nombre d'itérations améliore la quantification de l'activité et diminue le nombre d'événements comptabilisés dans les régions sans activité. Mais l'augmentation du nombre d'itérations accroît le bruit dans l'image, phénomène connu des algorithmes de reconstruction itératifs (Hutton et al. 1997). De plus, cette augmentation n'apporte pas d'amélioration dans la détection de petites structures. Un nombre trop élevé d'itérations augmentant de façon trop importante le temps de reconstruction, la valeur de 4 itérations a été choisie.

L'augmentation du paramètre beta pour la contribution de l'algorithme de reconstruction MAP dans le 3DOSEM/MAP n'a pas d'effet sur la quantification d'un volume rempli d'iode-124. Il permet de diminuer le coefficient de variation sur la mesure de l'activité moyenne mais augmente le nombre d'événements mesurés dans les inserts d'air et d'eau sans activité. Un faible beta permettant de mieux visualiser les structures de petites tailles, une valeur de 0,1 a été établie comme le meilleur compromis. Le 3DOSEM/MAP apporte une variabilité de l'activité dans une région uniforme beaucoup plus faible que le 2DFBP et le 2DOSEM, ce qui en fait un algorithme de reconstruction de choix, malgré un temps de reconstruction plus élevé.

La correction d'atténuation calculée suite à l'acquisition d'une carte des coefficients d'atténuation par le TDM, corrige mais pas suffisamment la valeur de la concentration radioactive pour des régions avec de l'iode-124. Sur des régions sans activité, la correction d'atténuation diminue le nombre d'événements comptabilisé lorsque la région est composée d'air mais en ajoute lorsque celle-ci est composée d'eau. La correction d'atténuation sur des régions avec ou sans présence de fluor-18 entraîne une variation (positive ou négative) de la valeur de la concentration radioactive similaire à l'iode-124, avec cependant une amélioration de la quantification plus satisfaisante pour le fluor-18. La correction d'atténuation proposée par le logiciel de reconstruction de l'Inveon n'est donc pas optimale sur des régions atténuantes sans activité pour les deux isotopes. Au cours de cette correction les coefficients d'atténuation sont calculés pour une énergie de 511 keV. Lors de la correction des images acquises avec de l'iode-124, les coefficients d'atténuation calculés pour des coïncidences composées de photon-γ de 602 keV sont donc sous-estimés, d'où une correction d'atténuation insuffisante.

Enfin l'utilisation de la correction de diffusé augmente l'erreur sur la mesure de la concentration radioactive moyenne sur la région uniforme quels que soient l'isotope et l'algorithme de reconstruction utilisés. En revanche, la correction du diffusé diminue le nombre de coïncidences détectées dans les régions sans activité pour les deux isotopes. Mais ces bons résultats ne sont pas révélateurs d'une bonne

correction de diffusé. En effet, la diminution de la concentration radioactive moyenne dans une région avec activité lors de l'application de cette correction est due à une surestimation du diffusé. La méthode de correction *Single Scatter Simulation* est basée sur les événements détectés en dehors de l'objet. Et il a été démontré que dans le cas de l'imagerie du petit animal, la majorité des coïncidences diffusées l'étaient dans le système de détection et non dans l'animal (Yongfeng & Cherry 2006), (Surti et al. 2009). Il y a donc une surcorrection des coïncidences diffusées dans une région avec de l'activité mais également dans une région sans activité. Et ce phénomène est amplifié par la présence des coïncidences-γ de l'iode-124 distribuées uniformément dans le sinogramme.

La calibration du nombre de coïncidences en concentration radioactive faite au préalable avec un volume cylindrique uniforme n'est pas suffisante pour assurer une bonne quantification sur un fantôme cylindrique rempli d'iode-124. La méthode de calibration n'est cependant pas remise en cause car dans le cas du fluor-18 elle permet de mesurer sur l'image une concentration radioactive avec une précision de 3%.

II.7 Conclusion

La fenêtre en énergie et la fenêtre de coïncidence les plus adaptées pour l'imagerie du petit animal à l'iode-124 ne peuvent pas être déterminées uniquement par l'étude du NECR. La maximisation du NECR par la variation des seuils hauts et bas de la fenêtre en énergie permet de définir des valeurs de seuil, mais n'établit pas la meilleure combinaison pour obtenir la quantification la plus précise. Le tableau II-4 résume les paramètres d'acquisition optimum trouvés pour chacune des situations étudiées.

Figure de mérite	Fantôme rat	Fantôme souris	petite source placée dans l'air
NECR maximal hautes activités	390-550 keV 2.8 ns	250-590 keV 2.8 ns	
NECR maximal basses activités	250-550 keV	250-590 keV	
FD minimum	390-550 keV	400-590 keV	
FCγ minimum	390-550 keV 2.8 ns	400-590 keV 2.8 ns	
Sensibilité maximale			250-590 keV 4.7 ns
Résolution spatiale minimale			toutes les combinaisons
Qualité d'image et quantification de l'activité			
Erreur minimum sur Au_{moy}		400-590 keV	
CV minimum		250-590 keV	
CR maximum		toutes les combinaisons	
SOR air et eau minimum		400-590 keV	

Tableau II-4 : Tableau récapitulatif des paramètres d'acquisition les plus adaptés à l'iode-124

Pour l'acquisition d'une souris avec de l'iode-124, une fenêtre en énergie de 400-590 keV et une fenêtre de coïncidence de 2,8 ns sont préconisées au regard des résultats obtenus sur des fantômes à géométrie simple. Dans ces conditions d'acquisition, la concentration radioactive mesurée sur l'image d'un fantôme cylindrique uniformément rempli d'iode-124, est sous-estimée de 14%. Dans des régions sans activité la présence des coïncidences-γ et le long parcours du positon entraîne l'apparition d'événements quelles que soient les fenêtres en énergie et les fenêtres de coïncidence utilisées. L'application d'une correction des coïncidences-γ pourrait améliorer la quantification avec la soustraction d'une distribution uniforme (Pentlow et al. 2000), (Buchholz et al. 2003), d'une distribution linéaire (Lubberink et al. 2002) ou quadratique (Kull et al. 2004). Ces études étant principalement réalisées en imagerie clinique sur des isotopes différents de l'iode-124, une évaluation dans le cadre de l'imagerie du petit animal à l'iode-124 avec l'Inveon est nécessaire. La modélisation par une méthode Monte-Carlo de la caméra TEP Inveon permettrait de connaître plus précisément l'histoire des photons détectés en coïncidence : leur point d'émission, leur caractéristique à savoir si se sont des photons-γ ou des photons d'annihilation, leur interaction avec la matière, le milieu qu'ils ont traversé, etc. Cet outil permettrait ainsi de distinguer les coïncidences-γ des coïncidences vraies et de visualiser leur distribution spatiale. La correction des coïncidences-γ la plus adaptée au cas de l'imagerie du petit animal à l'iode-124 pourrait ainsi être déterminée.

CHAPITRE III : VALIDATION DE LA MODÉLISATION DE LA CAMÉRA TEP INVEON AVEC GATE

III.1 Introduction

Pour déterminer l'influence des coïncidences-γ dans le cadre de l'imagerie du petit animal à l'iode-124 avec l'Inveon, il est nécessaire de modéliser la caméra et de valider cette modélisation. Le système d'acquisition Inveon a été modélisé par le logiciel GATE et sa validation a été réalisée par la comparaison des performances expérimentales et simulées calculées pour le fluor-18 et pour l'iode-124. Les expériences réalisées dans le chapitre précédent ont été reproduites par la simulation. Ce chapitre présente la démarche d'optimisation et de validation de la modélisation de la caméra TEP pour deux isotopes aux propriétés physiques différentes.

III.2 La modélisation Monte-Carlo pour l'imagerie

La modélisation par méthode Monte Carlo est une technique mathématique informatisée qui tient compte de l'incertitude du phénomène suivi. Son nom fait allusion au jeu de hasard pratiqué à Monte-Carlo. Son objectif est de calculer une quantité déterministe par tirages aléatoires selon des lois probabilistes des paramètres pris en compte dans le calcul. Le développement de plateformes de simulation Monte-Carlo dédiées à l'imagerie médicale s'est avéré nécessaire pour étudier l'influence des divers composants de l'ensemble de la chaîne de détection sur les performances des imageurs TEP et TEMP. L'assemblage optimal des cristaux pour obtenir une meilleure sensibilité et une meilleure résolution spatiale, le choix du cristal le mieux adapté aux performances recherchées et encore d'autres caractéristiques peuvent être déterminés par une modélisation. La simulation permet également d'évaluer précisément les phénomènes d'atténuation et de diffusion et donc de mettre au point des méthodes de correction plus efficaces. La plateforme GATE (*Geant-4 Application for Tomographic Emission*) (Jan et al. 2004) a été développée dans cette optique et propose à la fois la modélisation de la géométrie du système de détection et la simulation des modules électroniques de la chaîne de détection tout en tenant compte du facteur temps. GATE s'appuie sur un code générique de modélisation de la physique des particules et de la physique nucléaire GEANT (*GEometry ANd Tracking*) (Agostinelli et al. 2003) développé par le CERN en 1974 pour la physique des hautes énergies.

III.2.1 Principe de la modélisation Monte-Carlo

III.2.1.1 La génération des nombres aléatoires

La simulation d'un phénomène physique par une méthode Monte-Carlo repose entièrement sur la qualité du générateur de nombres aléatoires. Il n'est cependant pas possible de générer une suite de

nombres strictement aléatoires. Les algorithmes mathématiques déterministes répétitifs utilisés ne peuvent générer qu'une suite de nombres pseudo aléatoires. Pour fournir des nombres quasiment indépendants les uns des autres et sans corrélation, les algorithmes doivent répondre aux critères suivants.

- Les séquences de nombres aléatoires tirés doivent être indépendantes.
- La période de répétition doit être la plus longue possible.
- La séquence de nombre aléatoire doit être équiprobable quel que soit le sous-ensemble observé.
- La moyenne des nombres générés doit être proche de l'espérance mathématique de la variable.
- La séquence de nombres aléatoires générée à partir d'une même initialisation doit être identique.
- Le génération de nombres aléatoires doit être la plus rapide possible.

III.2.1.2 Méthodes d'échantillonnage

Chaque phénomène physique est simulé à partir de l'échantillonnage de la fonction de densité de probabilité qui lui est associée. Cet échantillonnage peut se faire selon trois méthodes différentes dépendantes de la fonction à échantillonner.

III.2.1.2.1 ***Méthode directe***

Cette méthode s'applique à une distribution f(x) lorsqu'elle possède une solution analytique, c'est à dire qu'elle est intégrable et positive. Dans ces conditions la fonction de répartition F(x) associée à f(x) varie uniformément entre 0 et 1 dans l'intervalle [x_{min} ; x_{max}] avec F(x) égale à :

$$F(x) = \int_{x_{\min}}^{x} f(u)du \tag{3.1}$$

La fonction F(x) se résout facilement lorsqu'elle est inversible. La variable x est donc définie par l'équation 3.2 où ρ est un nombre aléatoire choisi au hasard entre 0 et 1 :

$$x = F^{-1}(\rho) \tag{3.2}$$

III.2.1.2.2 ***Méthode de rejet***

Dans le cas où f(x) n'est pas intégrable ou lorsque l'inversion de F(x) est trop complexe, la méthode de rejet est appliquée. Un premier nombre aléatoire ρ_1 est tiré au hasard et la variable x est égale à:

$$x = x_{\min} + (x_{\max} - x_{\min})\rho_1 \tag{3.3}$$

Un deuxième nombre aléatoire ρ_2 est généré et si $\rho_2 \le f(x)/f_{\max}(x)$ la variable x est gardée comme valeur échantillonnée et sinon un nouveau couple de nombres aléatoires ρ_1 et ρ_2 est tiré et ainsi de suite.

III.2.1.2.3 *Méthode mixte*

Si aucune des deux méthodes précédentes n'est possible, la méthode mixte est appliquée. C'est une combinaison de la méthode directe et de la méthode de rejet. La fonction de densité de probabilité f(x) peut être présentée sous la forme d'un produit de fonction h(x) et g(x) avec h(x) inversible. Dans un premier temps h(x) est normalisée produisant h'(x) tel que son intégration sur l'intervalle [x_{min} ; x_{max}] soit égale à 1. La fonction g'(x) est également obtenue par la normalisation de g(x) mais tel que $g'(x) \leq 1$ sur le même intervalle. La méthode directe est ensuite appliquée à h'(x) pour choisir x. Et enfin un nombre aléatoire ρ est tiré pour appliquer la méthode de rejet sur g'(x), c'est à dire que si $\rho \leq g'(x)$ la variable x est gardée.

III.2.1.3 Exemple du transport des photons dans la matière

La modélisation du parcours du photon dans la matière, phénomène majoritairement mis en jeu en imagerie, se fait en trois étapes. Il faut d'abord déterminer son point d'émission et sa direction, puis la distance qu'il parcourt avant une quelconque interaction et enfin son interaction avec la matière et son devenir.

III.2.1.3.1 *Simulation de son parcours*

Les caractéristiques du parcours du photon dans la matière dépendent de son énergie d'émission et des propriétés du milieu traversé. La fonction de densité de probabilité qu'un photon interagisse avec la matière entre x et x+dx est égale à :

$$f(x)dx = \mu e^{-\mu x} dx \tag{3.4}$$

La probabilité que ce photon ait une interaction au cours du parcours de la distance d est donnée par la fonction de partition F(d).

$$F(d) = \int_0^d \mu e^{-\mu x} dx = 1 - e^{-\mu x} \tag{3.5}$$

Cette fonction étant inversible la méthode directe est appliquée et la distance d entre deux interactions est définie par l'équation 3.6 en tirant un nombre aléatoire $\rho = 1 - e^{-\mu x}$.

$$d = -\frac{1}{\mu} \ln(1 - \rho) \tag{3.6}$$

Si le milieu traversé varie sur la distance d, celle-ci est modifiée et le coefficient d'atténuation est changé. A la fin du parcours, soit le photon subit une interaction, soit il sort de la région d'intérêt et un nouveau photon est créé.

III.2.1.3.2 *Simulation de son interaction*

Les trois principales interactions existant aux énergies mises en jeu en imagerie TEP, sont l'effet photoélectrique, la diffusion Compton et la diffusion Rayleigh. La probabilité qu'un photon d'une certaine énergie interagisse avec le milieu traversé selon une de ces trois interactions est donnée par la section efficace totale σ_{Total}.

$$\sigma_{Total} = \sigma_{Photo} + \sigma_{Compton} + \sigma_{Rayleigh} \tag{3.7}$$

Le choix de l'interaction se fait par la méthode de rejet, avec tirage d'un nombre aléatoire ρ tel que :

- si $\rho \leq \frac{\sigma_{Photo}}{\sigma_{Total}}$, l'effet photoélectrique est gardé ;
- sinon si $\frac{\sigma_{Photo}}{\sigma_{Total}} \leq \rho \leq \frac{\sigma_{Photo} + \sigma_{Compton}}{\sigma_{Total}}$, l'effet Compton est gardé ;
- sinon l'interaction est une diffusion Rayleigh.

Pour chacune des interactions, les paramètres des particules diffusées et de celles créées sont gardés en mémoire. Si leur énergie est supérieure à une énergie de coupure établie par l'utilisateur, leur suivi continue pas à pas pour les particules diffusées. Si l'énergie est inférieure, la particule disparaît et de nouvelles particules sont créées.

III.2.2 La plateforme de simulation GATE

III.2.2.1 Généralités

GATE est construit autour du code GEANT4 en 3 couches successives. Le noyau central renferme des classes dérivant directement de GEANT4 définissant la gestion du temps, la géométrie, les sources d'émission et le traitement des événements. La couche suivante définit les classes applicatives dérivant de la première couche. Elles permettent de modéliser des formes géométriques spécifiques, des opérations de mouvement sur les volumes et des processus spécifiques au traitement des événements par la chaîne de détection. Enfin la couche supérieure comprend le langage script définissant les commandes pour chaque fonctionnalité disponible dans les couches inférieures. L'exécution de ces commandes destinées à la construction de l'ensemble de la caméra se fait par *macro* dans un langage simple d'utilisation.
Cette construction se fait selon plusieurs étapes :

- définition de la géométrie du système ;
- définition de l'objet à imager ;
- sélection des processus physiques ;
- initialisation de la simulation ;

- modélisation du détecteur du point de vue du traitement des événements ;
- définition de la source relative à l'objet ;
- choix du format de sortie des données collectées ;
- lancement de l'acquisition.

La suite de ce chapitre décrit chacune de ces étapes et résume les possibilités de modélisation proposées par GATE. L'une des grandes particularités de GATE par rapport à un code comme GEANT4 est l'incorporation d'une horloge virtuelle. Cette intégration est nécessaire pour la simulation réaliste d'un acte d'imagerie médicale.

- L'acquisition d'une image se fait sur une durée déterminée définie par le temps de départ *TimeStart* et le temps d'arrivée *TimeStop*.
- Le temps écoulé pendant l'acquisition peut être découpé en plusieurs pas, les *run*, définis par une durée *TimeSlice* pendant laquelle tout volume modélisé est fixe.

III.2.2.2 Les différents outils disponibles dans GATE

III.2.2.2.1 ***Définition de la géométrie***

Les volumes géométriques

Tous les volumes créés dans GATE sont rattachés à un volume parent dont le volume mère principal est le *world*. C'est un cube qui définit la région de propagation des particules. Toute particule sortant du *world* est détruite et perdue. Tous les autres volumes doivent être inclus dans le w*orld* et sont ses enfants, ses petits enfants, etc. Chaque volume construit est défini par plusieurs paramètres.

- Sa forme géométrique (cylindre, parallélépipède, sphère...) et ses dimensions spécifiques.
- Sa position par rapport à son volume parent par translation, rotation ou alignement.
- Sa composition (air, eau et de nombreuses compositions de matériau complexe comme le LSO et les tissus des organes). Les matériaux sont définis par leur densité et par la fraction massique de chaque élément le composant.

Ces volumes peuvent être répétés (linéaire, circulaire, sphérique...) le nombre de fois souhaité selon l'axe x, y ou z. Ces volumes peuvent être animés de mouvement de translation, de rotation ou plus complexe avec la vitesse voulue. Ils sont utilisés pour construire le système de détection et les objets à imager.

Les volumes voxélisés

Un outil a été développé dans GATE pour insérer des fantômes plus complexes à partir d'un fichier image. Le principe est de convertir chaque voxel de l'image d'entrée en volume de même dimension et composé d'un certain matériau. La démarche pour inclure un fantôme voxélisé est la suivante.

- Déclarer la modélisation d'un fantôme voxélisé. La méthode principale utilise l'outil de paramétrisation de GEANT4 (*parameterizedBoxMatrix*). Pour les fantômes composés de voxels de petite taille demandant une capacité de mémoire et de calcul trop importante, un module de

compression a été développé (*compressedMatrix*). Tous les voxels adjacents et de même composition sont fusionnés en un seul volume. Si les calculs sont toujours conséquents en terme de mémoire et de temps, deux algorithmes d'accélération peuvent être utilisés (*regularMatrix* et *fictitiousVoxelMap*).

- Inclure l'image du fantôme accompagnée d'un fichier ASCII ou Interfile donnant les caractéristiques de l'image (taille de la matrice, nombre de voxels, format des données...).
- Inclure le fichier de conversion des valeurs de voxels en densité de matériau.

III.2.2.2.2 *Les processus physiques*

Les commandes de sélection des processus physiques décrites dans ce paragraphe sont celles définies dans les versions antérieures à la version 6 de GATE. Les processus physiques électromagnétiques d'interaction avec la matière sont directement issus du code GEANT4. L'effet photoélectrique, la diffusion Compton, la diffusion Rayleigh et la création de paire sont considérés pour les photons. Pour les particules chargées, l'ionisation, la collision et le rayonnement de freinage sont simulés ainsi que l'annihilation du positon. Pour chacun des processus électromagnétiques, deux modèles sont proposés.

- Le modèle s*tandard* simule seulement les interactions pour les photons ayant une énergie supérieure à 10 keV.
- Le modèle pour les photons de basse énergie (*lowenergy*) traite les interactions jusqu'à des énergies de 250 eV.
- Il est également possible de désactiver (*inactive*) les processus lorsque leur influence est négligeable pour gagner du temps de calcul, comme la diffusion Rayleigh.

Suite à certaines interactions des photons ou des électrons avec la matière, des particules secondaires sont produites. Dans l'objectif de diminuer les temps de calcul, des coupures en énergie pour les rayons X et les électrons de faible énergie, et des coupures en distance pour les électrons peuvent être appliquées.

III.2.2.2.3 *Définition des sources*

Les sources géométriques

La définition des sources d'émissions des particules se fait avec un module développé dans GEANT4, le GPS (*General Particle Source*). La source est caractérisée par ses propriétés géométriques et physiques.

- Sa forme : ponctuelle, planaire, surfacique, volumique ou en forme de faisceau.
- Sa position dans le *world*.
- Son type : elle peut être définie comme un ion par son numéro atomique, sa masse et sa charge. Pour le type ion la décroissance radioactive et les voies de désintégration sont simulées. Elle peut être une particule élémentaire, un électron, un positon, un photon γ ou autre dont il faut

définir toutes les caractéristiques. Enfin une source a été implémentée pour l'iode-124 avec un schéma de désintégration simplifié où seulement les photons γ ayant une probabilité d'émission supérieure à 1% sont modélisés en respectant la période radioactive ("fastI124") (cf. Annexe 1).

- Son activité en Becquerel.
- La distribution en énergie des particules émises. Cette distribution peut être monoénergétique, linéaire, exponentielle, gaussienne, etc. Des spectres d'émission sont implémentés pour les radionucléides les plus utilisés comme le fluor-18 ("Fluor18"), l'oxygène-15 et le carbone-11.
- Sa distribution angulaire qui peut être isotropique ou confinée dans un angle d'émission. Une distribution *back-to-back* permet de modéliser l'émission des photons γ d'annihilation à 180° l'un de l'autre sans simuler l'annihilation du positon.

Les sources peuvent être confinées à un volume géométrique et être animées de mouvement. Enfin, il est possible de créer des sources "froides" c'est à dire de créer une région sans activité dans une zone plus grande avec de l'activité (*cold source*).

Les sources voxélisées

De même que pour les volumes, il est possible de modéliser des sources voxélisées. De la même façon une image de la source d'émission est insérée dans la modélisation par l'intermédiaire d'un fichier ASCII ou Interfile. Le type de la source et la conversion des valeurs des pixels en activité sont définis.

III.2.2.3 La modélisation d'un système de détection

III.2.2.3.1 *Les différents systèmes de détection*

Plusieurs géométries de système d'imagerie ont été développées dans GATE pour modéliser une grande partie des caméras présentes sur le marché. Ces systèmes sont composés d'un ensemble de volumes représentant les différentes parties du module de détection, agencées différemment en fonction de la géométrie choisie.

- Le *Scanner* est un modèle simple n'imposant aucune contrainte sur la forme des volumes et leur répétition dans l'espace.
- Le *CTscanner* permet de modéliser un tomodensitomètre. Il est formé de deux composantes, le bloc et les pixels.
- Le *CylindricalPET* est le modèle qui permet de décrire le plus de TEP dédiées au petit animal. Il est décomposé en 5 niveaux dont tous les volumes sont en formes de « boîte » :
  - le *rsector* avec une répétition circulaire ;
  - le *module* avec une répétition cubique ;
  - le *submodule* avec une répétition cubique ;
  - le *crystal* avec une répétition cubique ;

- le *layer*.

- Le *CPET* avec un seul module modélisant le cristal et avec une répétition circulaire.
- Le *Ecat* qui est une version simplifiée du *CylindricalPET* pour simuler la famille des TEP ECAT. Il comprend deux niveaux, le *block* et le c*rystal*. Deux formats de sortie correspondant au format des TEP ECAT sont disponibles sous la forme d'un sinogramme et d'une matrice.
- Le *EcatAccel* spécifique à un des modèles de TEP de la famille ECAT.
- Le *OPET* développé pour l'étude d'un nouveau prototype de TEP.
- Le *SPECTHead* pour modéliser les caméras monophotoniques TEMP. Il est divisé en deux niveaux, le *crystal* et le *pixel* avec la possibilité de simuler le collimateur.

III.2.2.3.2 *Le stockage des informations*

Les volumes sensibles dans lesquels les informations concernant les interactions des particules avec la matière doivent être conservés, sont ensuite définis. Les volumes créés peuvent être attachés à deux volumes sensibles.

- Le *crystalSD*, attaché à un volume définissant un niveau du système dans lequel on veut connaître le type des interactions des particules avec la matière, la position de l'interaction et l'énergie déposée. Ce sont généralement les cristaux de détection qui y sont attachés.
- Le *phantomSD*, attaché à tout volume présent dans le champ de vue où l'on veut connaître le nombre d'interactions de diffusion Compton et Rayleigh. Dans la même famille, le *VoxelPhantomSD* est attaché au fantôme voxélisé où est conservée la dose absorbée dans chaque voxel. GATE est donc également un outil de dosimétrie.

III.2.2.3.3 *La gestion des particules détectées*

Chaque interaction détectée dans un volume sensible *crystalSD* est enregistrée comme un événement *hit*. A chaque *hit* sont associées plusieurs informations dont l'énergie déposée, le type de l'interaction et le nom du volume sensible où l'interaction s'est produite. Pour modéliser la mise en forme de l'événement détecté par la chaîne électronique, un ensemble de module est mis à disposition dans le *digitizer*. La première partie simule la réponse du détecteur avec la formation d'un *pulse* à partir d'une série de *hits*. Ces *pulses* représentent l'ensemble des photons détectés, les *singles*.

Le module « adder »

Le *adder* est le premier module de la chaîne. Il regroupe en un seul *pulse* tous les *hits* générés dans un même volume sensible. L'énergie du *pulse* est la somme des énergies des *hits* et la position du pulse est le barycentre des différents *hits*. Ce module simule le fait que l'électronique de détection n'a pas une résolution temporelle ou une résolution en énergie suffisante pour distinguer toutes les interactions d'une

particule dans le cristal. Cependant, si le photon interagit dans deux volumes sensibles voisins par diffusion Compton, le *adder* modélise deux *pulses*.

Le module « readout »

Le *readout* est un module modélisant les effets du photomultiplicateur sur l'énergie et la position de plusieurs événements détectés par un groupe de cristaux couplés à un seul PM. Le *readout* peut s'appliquer au niveau souhaité par l'utilisateur en fonction du type de PM utilisé. La figure III.1 représente l'effet du *adder* et du *readout* sur les *hits* détectés dans un bloc de cristaux reliés à un PM.

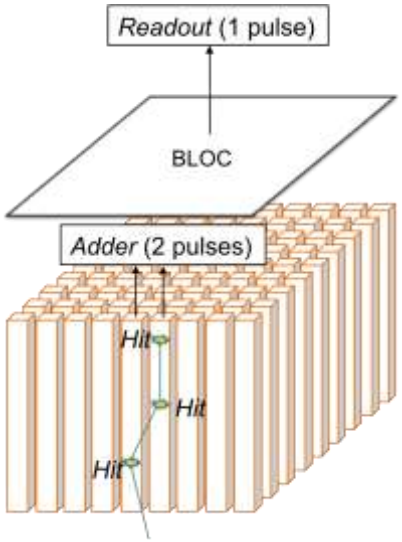


Figure III-1 : Illustration de l'effet du *adder* sur 2 *hits* dans un cristal et du *readout* sur 2 *pulses* dans un bloc

Les résolutions temporelle et en énergie

Pour tenir compte de la réponse non immédiate du détecteur en temps et de la dégradation au cours de la détection de l'information sur l'énergie, il est possible de convoluer l'énergie et le temps par une gaussienne. L'ajout d'un flou énergétique peut se faire identiquement sur chacun des *pulses* en sortie du *readout* ou avec des valeurs différentes pour chaque cristal. Dans les deux cas, la résolution est définie par l'énergie moyenne de la gaussienne et sa résolution en pourcentage. Un autre module modélise les principales causes de dégradation de l'énergie comme le rendement lumineux du cristal, l'efficacité de transfert des photons de scintillation, l'efficacité quantique de la photocathode du PM et la résolution intrinsèque. La résolution temporelle est définie par la largeur à mi-hauteur de la gaussienne.

Le seuillage en énergie

Le module de seuillage donne la possibilité d'éliminer tous les événements ayant une énergie en dessous d'un seuil bas *Threshold* et au dessus d'un seuil haut *Uphold*. Un seuillage basé sur une fonction de répartition est également disponible.

Les pertes d'événements : le temps mort et le « buffer »

Afin de simuler les pertes d'événements, il est possible de modéliser les trois phénomènes responsables, l'empilement (*pileup*), le temps mort et la mémoire tampon avec sa bande passante. La modélisation du *pileup* peut se faire sur tous les niveaux du système. Le p*ileup* est défini par le temps d'intégration totale d'une impulsion par le module choisi. Un module peut être décrit comme paralysable ou non paralysable et le temps mort est appliqué au volume correspondant. Pour certaines caméras, le stockage des données pas la mémoire tampon peut conduire à un temps mort additionnel qui débute alors lorsque la mémoire est pleine. Un module permet de modéliser ce type de temps morts et l'effet de la bande passante de la mémoire tampon, caractérisé par la fréquence de lecture de la mémoire.
De nombreux autres modules sont disponibles, comme la modélisation de l'efficacité de détection, l'ajout d'un bruit de fond, etc.

III.2.2.3.4 *La gestion des coïncidences*

Les s*ingles* sont ensuite mis en coïncidences pour créer la chaîne de coïncidences et la chaîne d'estimation des coïncidences fortuites, les *delays*.

La mise en coïncidences par la fenêtre temporelle
La fenêtre de coïncidence est définie par l'utilisateur. Il existe deux possibilités pour considérer deux photons en coïncidences.

- La première approche consiste à ouvrir la fenêtre temporelle lorsqu'un premier photon arrive et de comptabiliser en coïncidences les photons détectés pendant ce laps de temps. La fenêtre suivante est ouverte pour un nouveau photon arrivant après la fermeture de la première.
- La deuxième approche ouvre une fenêtre temporelle pour chaque photon.

Dans le deuxième cas un photon à une plus grande probabilité d'être détecté en coïncidence avec d'autres photons. Les coïncidences sont gardées si les deux photons sont séparés d'un nombre suffisant de blocs de détection défini par l'utilisateur.

La gestion des coïncidences multiples
GATE offre la possibilité de définir la politique de prise en compte de ces coïncidences multiples de 9 façons possibles. Ces possibilités sont regroupés en trois catégories : toutes les coïncidences sont gardées quelle que soit l'énergie déposée par les photons, les coïncidences pour lesquelles les photons ont déposé le plus d'énergie, toutes les coïncidences sont supprimées.

L'estimation des coïncidences fortuites par une ligne à retard
L'estimation des coïncidences fortuites peut se faire comme sur la plupart des systèmes réels par l'intermédiaire d'une fenêtre de retard. Cette ligne de retard est définie par la fenêtre temporelle, généralement égale à celle de la ligne des vraies coïncidences, et par le décalage temporel nécessaire pour ne pas comptabiliser de vraies coïncidences.

Comme pour la chaîne des s*ingles*, un temps mort et une mémoire tampon peuvent être appliqués sur la chaîne principale des coïncidences ou sur la somme de la chaîne des coïncidences et de la chaîne des *delays*.

III.2.2.3.5 ***Les données de sorties***

GATE propose plusieurs types de formats pour les données de sortie.

- Le format *ASCII* est le plus simple mais le plus volumineux en quantité de données. Un fichier texte est créé pour chacune des étapes de la simulation comme les *hits*, les *singles* ou les coïncidences. Dans chaque fichier sont répertoriées les informations concernant chaque événement comme le numéro de l'événement, la source d'émission dont il provient, la particule mère, le volume dans lequel s'est produite l'interaction, la position de l'interaction, son type ou l'énergie déposée.
- Le format généré par *ROOT* remplit un fichier au fur et à mesure de la simulation. *ROOT* est un logiciel d'analyse de données. Le fichier est composé de plusieurs « arbres » correspondant aux *hits*, *singles*, coïncidences, *delays* ou tout autre chaîne créée pendant la simulation. Chaque « arbre » est composé de plusieurs « branches » représentant globalement les mêmes variables que celles présentées dans l'item précédent.
- Les autres formats sont spécifiques au système choisi, l'*Interfile* pour les caméras TEMP multitêtes, le *Sinogram* pour la TEP Ecat, le *LMF* est un fichier mode-liste pour le micro TEP ClearPET, l'*Image CT* pour les TDM et le format *Raw*.

III.3 La modélisation de l'Inveon

III.3.1 La géométrie de détection

La modélisation de la TEP Inveon a été faite en utilisant le système *CylindricalPET* composé de quatre niveaux de hiérarchisation des volumes de détection. Le système de détection de l'Inveon est composé de 4 anneaux de 16 blocs de détection regroupant chacun 20 × 20 cristaux. Le premier niveau, le *rsector* rassemble les 4 blocs de détection dans l'axe du scanner. Le *rsector* est répété circulairement 16 fois pour former l'ensemble du système. Le *module* représente un bloc de cristaux. Il est répété 4 fois pour former le *rsector*. Le *submodule* divise en 2 × 2 le *module* pour modéliser la lecture du photomultiplicateur sensible à la position. Enfin chaque *submodule* est composé de 10 × 10 cristaux de LSO de 1,5 × 1,5 × 10 mm^3 espacés de 0,092 mm pour totaliser 20 × 20 cristaux par bloc (figure III-2). Deux anneaux en plomb de 25,4 mm d'épaisseur, de 25,6 cm de diamètre externe et de 12 cm de diamètre interne, sont placés de part et d'autre de l'anneau de détection.

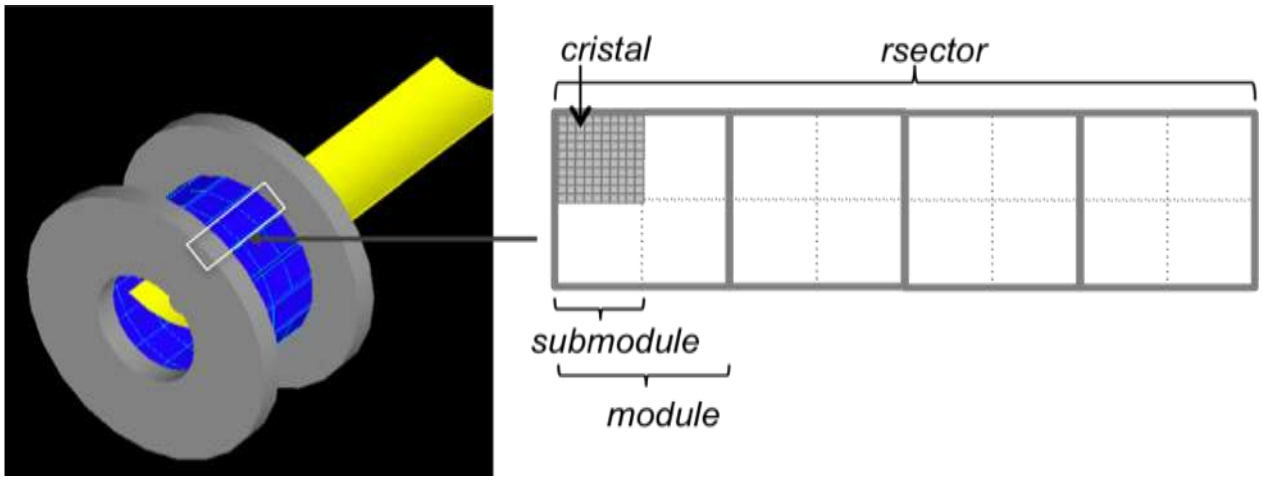


Figure III-2 : Modélisation de la géométrie de l'Inveon

La radioactivité intrinsèque présente dans les cristaux de LSO est modélisée par l'ajout de l'ion lutétium-176 dans chaque bloc de cristaux.

III.3.2 L'électronique de mise en coïncidence

Tous les *hits* détectés dans un seul cristal sont sommés par le **adder** pour ne former qu'une seule impulsion. Les photomultiplicateurs sensibles à la position présents sur l'Inveon, possèdent quatre sorties de signaux (Atkins et al. 2006). Pour modéliser la lecture de ce PM, le **readout** est appliqué sur un quart du *module*, le *submodule*. L'énergie de l'impulsion et la position de l'interaction du photon sont ainsi calculées sur le *submodule*. Sur chacune de ces impulsions est appliqué le **crystal blurring** pour modéliser la réponse en énergie de chacun des cristaux. En fonction du cristal dans lequel l'impulsion a été détectée, ce module tire au hasard selon une loi gaussienne, une valeur pour la résolution en énergie. Les résolutions en énergie maximale et minimale sont définies autour d'une valeur en énergie moyenne de 511 keV. Dans le cas de l'Inveon, les valeurs de résolution en énergie sont entre 8,2% et 26,9% (Bao et al. 2009). Enfin, pour simuler la perte d'information temporelle par l'ensemble de la chaîne de détection, une gaussienne avec une largeur à mi-hauteur de 1,22 ns est appliquée (Lenox et al. 2006). Le temps d'intégration non nul de l'impulsion par le photomultiplicateur entraîne un empilement des événements. Cet effet est simulé par le **pileup** appliqué sur l'ensemble du *submodule*. Le temps d'intégration de l'impulsion du photomultiplicateur Hamamatsu R89000 C12 est inconnu. Pour modéliser le discriminateur à fraction constante (DFC) un premier seuil en énergie de 135 keV est appliqué permettant l'élimination du bruit de fond. Ce seuil est une valeur définie dans le logiciel d'acquisition de l'Inveon, mais n'est que la valeur de consigne. Il est donc possible d'avoir des variations du seuil pour chacun des DFC du système. Un DFC reçoit tous les signaux provenant d'un *module*. La mise en forme

des signaux par le convertisseur analogique numérique (CAN) entraîne un temps mort de 160 ns (McFarland et al. 2007).

L'ensemble des s*ingles* d'un *rsector* sont mis en coïncidence par une fenêtre temporelle avec les autres *rsector* de l'ensemble de l'anneau, séparés d'au moins quatre *rsector*, valeur fournie par le constructeur. Ces coïncidences forment une première chaîne, et une deuxième chaîne estime en parallèle les coïncidences fortuites par la même méthode que celle utilisée sur l'Inveon. La chaîne des *delays* est une chaîne de mise en coïncidences d'événements détectés dans la même fenêtre temporelle que celle utilisée pour la chaîne des coïncidences mais avec un retard appliqué de 500 ns. Cette valeur n'a pas été fournie par le constructeur, qui a cependant confirmé l'ordre de grandeur. Pour chacune de ces chaînes, la gestion des coïncidences multiples est choisie comme « takeAllGoods » (Goertzen 2009). Cela signifie que dans le cas d'enregistrement de plusieurs s*ingles* dans une même fenêtre temporelle, toutes les coïncidences sont gardées. Les deux chaînes sont ensuite recombinées en une seule. La figure III-3 représente l'ensemble de la modélisation de l'Inveon avec les paramètres inconnus.

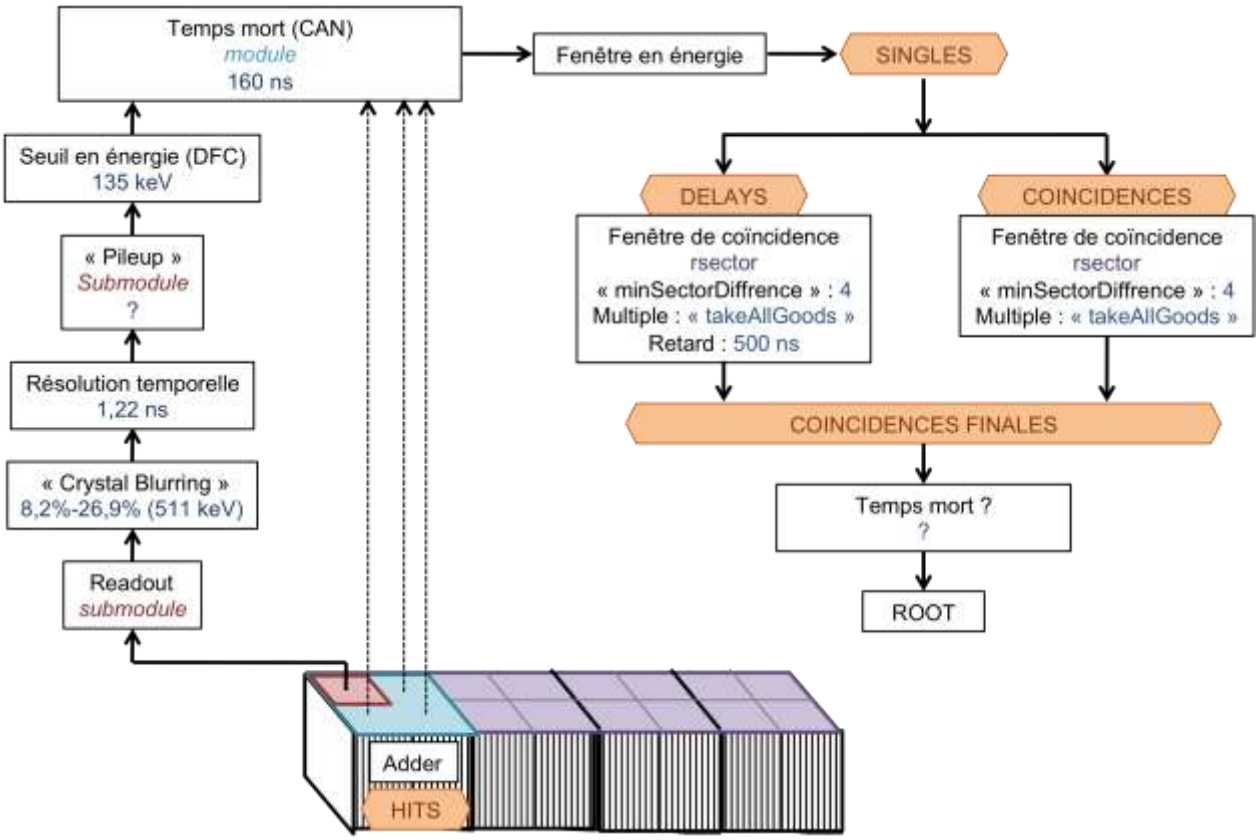


Figure III-3 : Schéma de la modélisation de l'Inveon

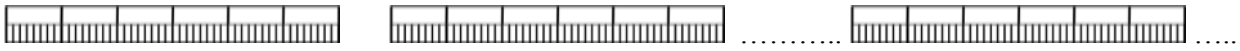
III.3.3 L'analyse des données

L'ensemble des coïncidences de la chaîne finale sont enregistrées dans un fichier par l'intermédiaire du logiciel *ROOT*. Pour réaliser une comparaison robuste des données simulées avec les données

expérimentales, les coïncidences stockées dans le fichier *root* sont codées au format mode-liste de l'Inveon appelé QuickSilver™.

III.3.3.1 Le mode-liste QuickSilver™

Le mode-liste est un fichier binaire dans lequel sont enregistrés seulement les événements détectés en coïncidence. Pour chaque coïncidence l'énergie et la position de détection des deux photons sont codées dans un paquet de 6 octets. Toutes les 200 µs un autre paquet de 6 octets est ajouté pour marquer le temps.



Temps (0 µs) Coïncidences Temps (200 µs)

Pour le paquet concernant une coïncidence, les 5 premiers octets codent l'énergie E et la localisation L des deux photons :

DT	E1	L1	E2	L2
39-38	37-36	35……..…….....19	18-17	16……...0

Les deux *most significant bit* du cinquième octet (38 et 39) et les deux *least significant bit* du sixième octet (bit 40 et 41) codent la différence temporelle (DT) entre les deux événements de la coïncidence. Le dernier octet de chaque paquet code le type d'événement (bit de 40 à 43) et implémente un CODE (bit 44 à 46) qui marque le début du paquet lorsque le bit 47 est égal à 0 :

0	CODE			TYPE			
47	46	45	44	43	42	41	40

Le bit 43 est égal à 0 et le bit 42 définit le type de la coïncidence. Il est égal à 1 pour une coïncidence normale et à 0 pour une coïncidence *delays.*

Dans le cas d'un paquet codant le temps global, les 5 premiers octets sont tels que :

0	Indéfinis	Temps incrémenté toute les 200 µs
39-36	35-32	31…….…….....0

Le sixième octet est similaire à celui des coïncidences avec un TYPE égal à 1010.

La localisation de chaque cristal dans le référentiel de l'Inveon est visualisée sur la figure III-4. Le cristal n°0 est le cristal le plus éloigné du lit dans le bloc au sommet de la couronne de détection. Le cristal n°1 est le cristal suivant sur le même anneau de cristaux en tournant dans le sens des aiguilles d'une

montre. Après un tour complet le cristal n°320 est au même niveau que le cristal n°0 sur le deuxième anneau de cristaux en allant vers le lit.

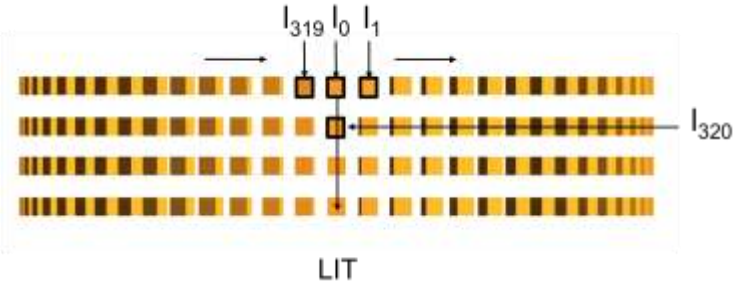


Figure III-4 : Localisation des cristaux dans l'anneau de l'Inveon

III.3.3.2 La conversion des données root en mode-liste QuickSilver™

Dans le mode-liste QuickSilver™ les coïncidences et les *delays* sont codés différemment (le bit 42 est égal à 1 et à 0, respectivement). Il a donc été nécessaire d'ajouter dans GATE un *flag* sur le *runID* pour différencier les coïncidences provenant de la chaîne des *delays* de la chaîne des coïncidences.

Il a été indispensable de convertir la localisation des cristaux dans le référentiel de GATE en coordonnées du mode-liste QuickSilver™, selon le schéma présenté dans la figure III-5. Les coordonnées des cristaux dans GATE sont référencées par rapport à leur volume mère, le *submodule*, et sont numérotés de 0 à 99. Les *submodules* ont comme référentiel leur *module*, et ainsi de suite jusqu'au *rsector* placé dans le système *CylindricalPET*. Les coordonnées de GATE sont converties en coordonnées x et y (représentée en bleu sur le schéma) et enfin la localisation finale (L) de chaque cristal est égale à : $L = X + (Y \times 320)$

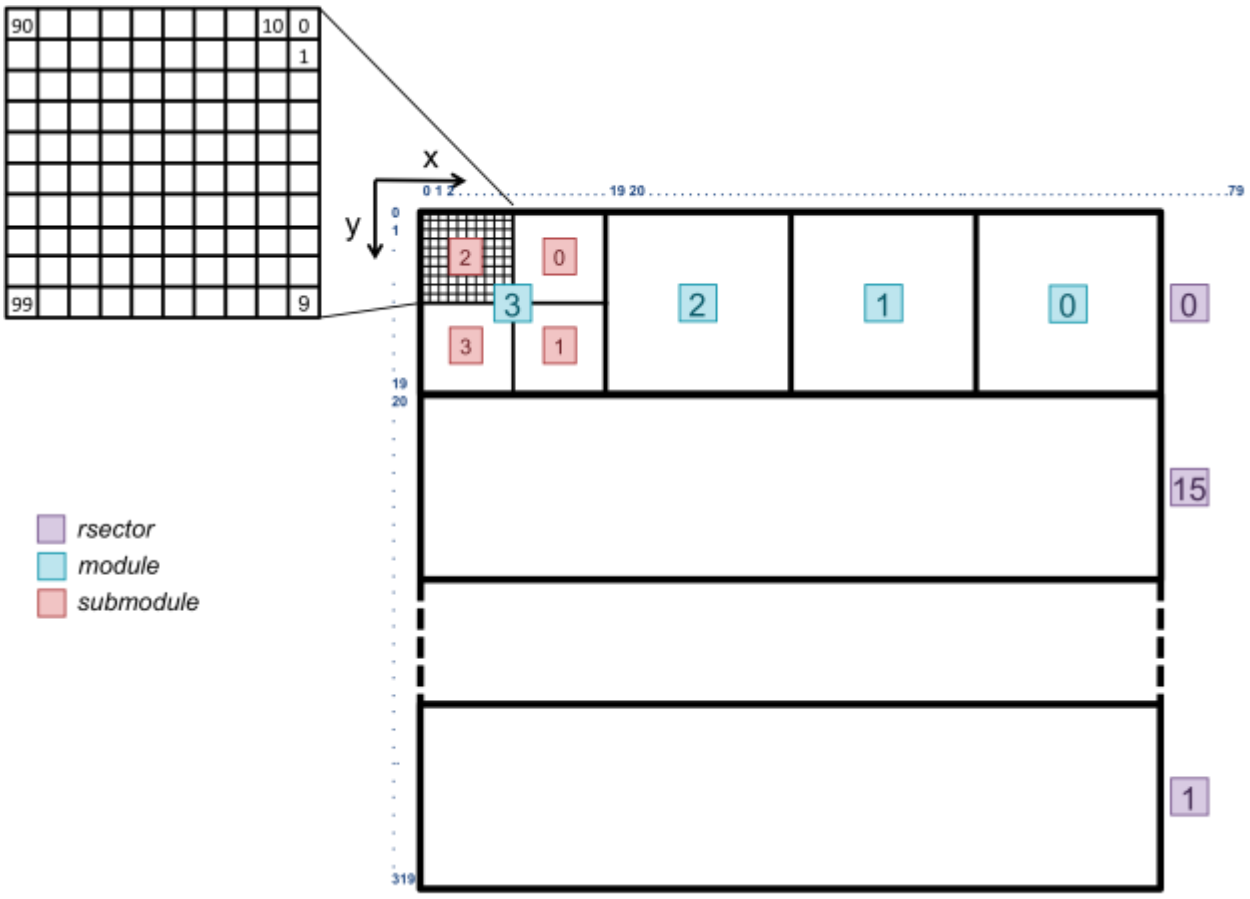


Figure III-5 : Schéma de conversion des coordonnées GATE en mode-liste QuickSilver™

III.4 Optimisation de la modélisation avec la mesure des taux de comptage au fluor-18

III.4.1 Méthodes

L'optimisation des paramètres inconnus de la modélisation a été réalisée par la comparaison des taux de comptage obtenus par la simulation avec ceux obtenus expérimentalement pour le fluor-18. Les taux de comptage ont été évalués selon les méthodes décrites pour les mesures expérimentales. Les fantômes rat et souris sont remplis expérimentalement de 200 MBq de fluor-18 et les mesures sont réalisées toutes les 40 min. L'activité est mesurée avec un activimètre calibré avec les valeurs d'activité données par le fournisseur des isotopes, soit avec une précision de 10%. Pour la simulation, les fantômes rat et souris sont modélisés avec les activités de "Fluor18" suivantes : 200 MBq, 170 MBq, 130 MBq, 100 MBq, 80 MBq, 60 MBq, 50 MBq, 40 MBq, 30 MBq, 20 MBq, 10 MBq, 8 MBq, 6 MBq, 4 MBq, 3 MBq, 2MBq, 1,5 MBq, 1 MBq et 0,5 MBq. Pour chaque valeur d'activité le NECR est calculé sur les sinogrammes des données expérimentales et simulées rééchantillonnés en SSRB. Toutes les projections d'une coupe sont sommées, et sur le profil de cette somme les taux de coïncidences vraies, de

coïncidences diffusées, de coïncidences fortuites et la fraction de coïncidences diffusées sont calculés. Les comparaisons ont été effectuées pour les combinaisons de paramètres d'acquisitions [350-650 keV ; 2,8 ns] et [250-750 keV ; 4,7 ns] pour les fantômes rat et souris.

Une simulation sans fantôme a également été réalisée pour définir la valeur de l'activité intrinsèque de lutétium-176 présente dans les cristaux de LSO de l'Inveon. Cette valeur a été déterminée par la comparaison des résultats simulés avec les résultats expérimentaux obtenus lors d'une acquisition de 10h sans aucune activité placée dans le champ de vue de l'Inveon. Les mesures et la simulation ont été acquises avec les paramètres [350-650 keV ; 2,8 ns] et [250-750 keV ; 4,7 ns].

Deux étapes ont été effectuées pour déterminer les valeurs de temps mort et du *pileup* de la modélisation de la caméra Inveon, une sur les *singles* et une deuxième sur les coïncidences. Le nombre de *singles* enregistré par bloc de détection est noté dans le fichier d'en-tête accompagnant le sinogramme pour plusieurs étapes de la chaîne électronique. Pour chaque valeur d'activité le nombre total de *singles* est inscrit après le discriminateur à fraction constante (*raw*) et après la discrimination en énergie (*singles*). Les données *root* sont ensuite converties au format mode-liste QuickSilver^{TM} et le taux de coïncidences et le NECR sont calculés sur les sinogrammes des données simulées.

Il a également été nécessaire, avant l'optimisation des paramètres, de déterminer le nombre de particules à générer, pour obtenir des sinogrammes de données simulées comparables aux sinogrammes expérimentaux. Pour cela des sinogrammes de données simulées ont été créés pour une activité de 40 MBq de fluor-18, avec la géométrie du fantôme souris et pour les paramètres d'acquisition [250-750 keV ; 4,7 ns]. Le temps de modélisation a ensuite été varié de 0,09 s à 1,8 s par pas de 0,09 s, soit en passant de $3{,}6.10^6$ particules à $7{,}2.10^7$ particules générées. Le taux de coïncidences vraies, de coïncidences diffusées, de coïncidences fortuites et le NECR sont calculés sur chacun de ces sinogrammes.

Toutes les simulations réalisées au cours de cette thèse ont été calculées avec GATE 4.0.0, avec un cluster de 48 CPU de 2 GHz et de 2 Go de RAM. Pour chaque géométrie un premier fichier *root* est créé comprenant seulement les *hits*. Une deuxième simulation est ensuite calculée avec l'outil *digigate* de GATE permettant à partir des *hits* enregistrés dans le premier fichier *root*, de simuler les modules de la chaine de détection et de créer les coïncidences.

III.4.2 Résultats

III.4.2.1 Optimisation du nombre de particules simulées

La variation des taux de coïncidences et du NECR calculés sur les sinogrammes des données simulées, en fonction du nombre de particules générées est représentée dans la figure III-6. Ces taux de comptage sont calculés pour le cas d'un fantôme souris acquis avec une large fenêtre en énergie et en coïncidences [250-750 keV ; 4,7 ns].

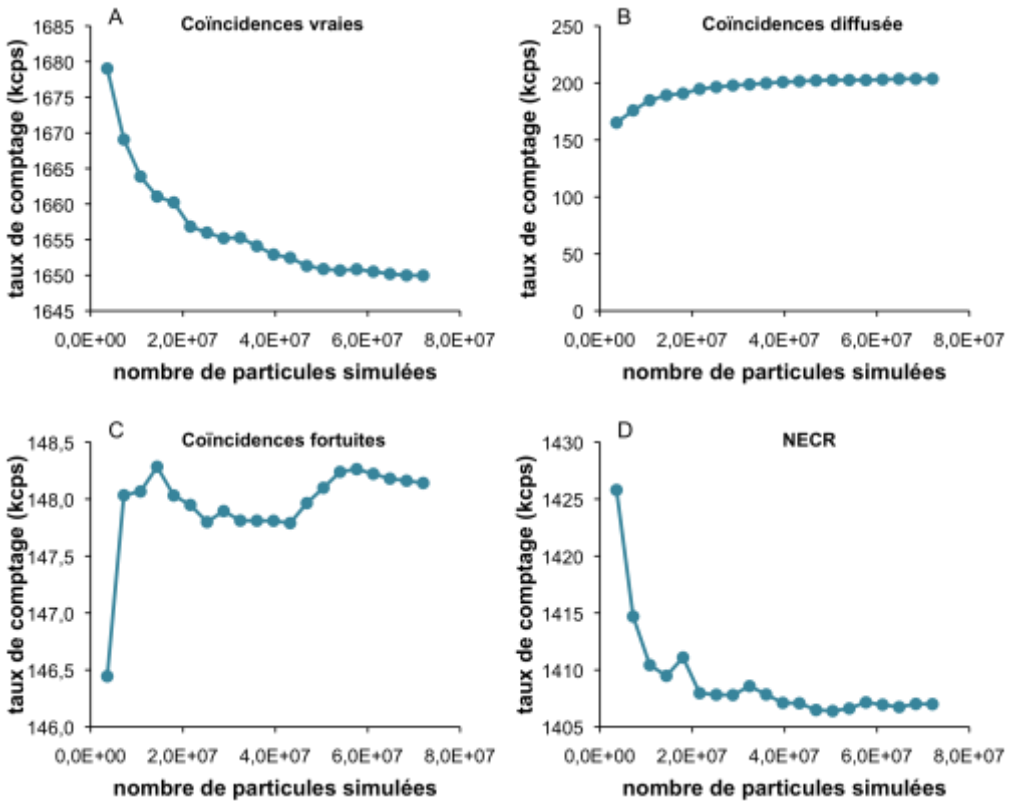


Figure III-6 : Variation des taux de coïncidences vraies (A), diffusées (B), fortuites (C) et du NECR (D) en fonction du nombre de particules simulées

On peut donc considérer, suite aux résultats obtenus sur ces graphiques, que le nombre suffisant de particules à générer dans le cas de la simulation des taux de comptage au fluor-18, est de 6.10^7. Le temps de simulation des *hits* et des coïncidences suite à la simulation de ce nombre de particules pour une valeur d'activité et une combinaison de paramètres d'acquisition, est de 3 h avec l'utilisation des 48 CPU du cluster. Les fichiers de sortie *root* comprenant les *hits* et les coïncidences représentent 9 Go de données. Il faut donc au minimum 60 h pour simuler l'ensemble des points d'une courbe NECR pour un fantôme et une combinaison d'acquisition, et une capacité de stockage de l'ordre de 200 Go.

Le sinogramme des données simulées obtenu suite à la simulation de 8.10^7 particules avec une activité de 40 MBq dans le fantôme souris, est représenté dans la figure III-7. Ce sinogramme est comparé à celui obtenu expérimentalement avec $2{,}5.10^{10}$ particules émises.

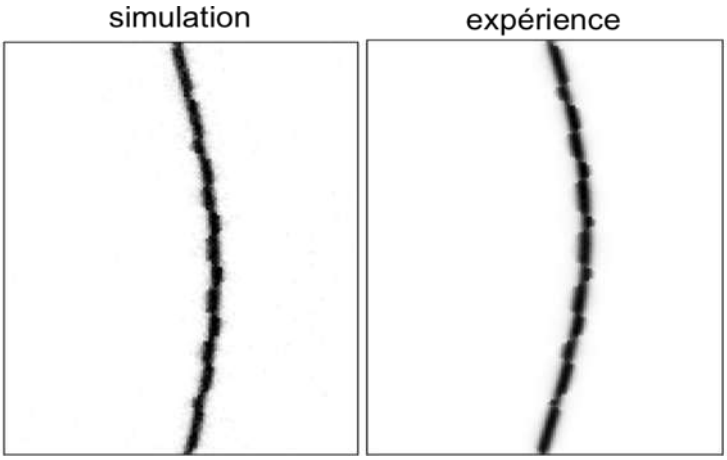


Figure III-7 : Sinogramme des données simulées et expérimentales du fantôme de souris remplis de 40 MBq de fluor-18

Le fantôme souris n'étant pas parfaitement au centre du champ de vue et la source linéaire parfaitement alignée pendant l'expérience, les deux sinogrammes sont légèrement différents. Cependant la géométrie des blocs de cristaux visibles sur les deux sinogrammes semble identique. Cette comparaison valide à la fois la modélisation de la géométrie du système et la conversion des coordonnées des cristaux dans le référentiel de l'Inveon.

III.4.2.2 Optimisation des paramètres pour la modélisation des singles

La comparaison des taux de *raw* a permis de valider la valeur du seuil bas de 135 keV appliqué pour modéliser le discriminateur à fraction constante. Les taux de *singles* ont été également comparés pour définir l'activité de lutétium-176 ajoutée dans les cristaux de LSO. La figure III-8 A compare les taux de *raw* modélisés avec et sans seuil à 135 keV et la figure III-8 B les taux de *singles* avec et sans modélisation du lutétium-176 pour une fenêtre en énergie de 250-750 keV.

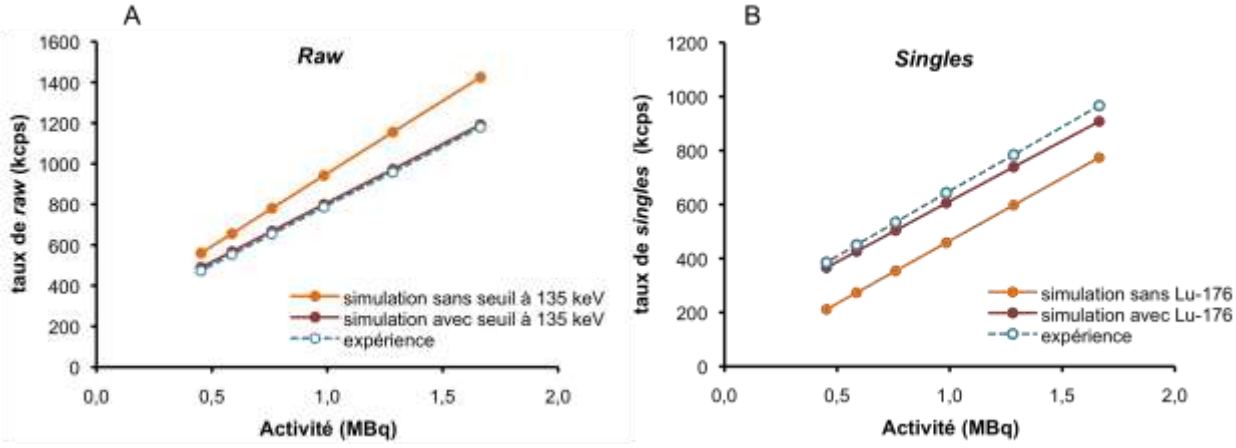


Figure III-8 : (A) Taux de *raw* avec et sans modélisation du seuil bas à 135 keV. (B) Taux de *singles* avec et sans modélisation du lutétium-176 dans les cristaux

La comparaison des *raw* et des *singles* simulés et mesurés est représentée pour le fantôme souris sur la figure III-9, pour l'ensemble de la gamme d'activité étudiée (figure III-9 A) et pour les plus faibles activités utilisées en imagerie préclinique (figure III-9 B). Les taux de *singles* sont comparés pour les fenêtres en énergie de 250-750 keV et 350-650 keV.

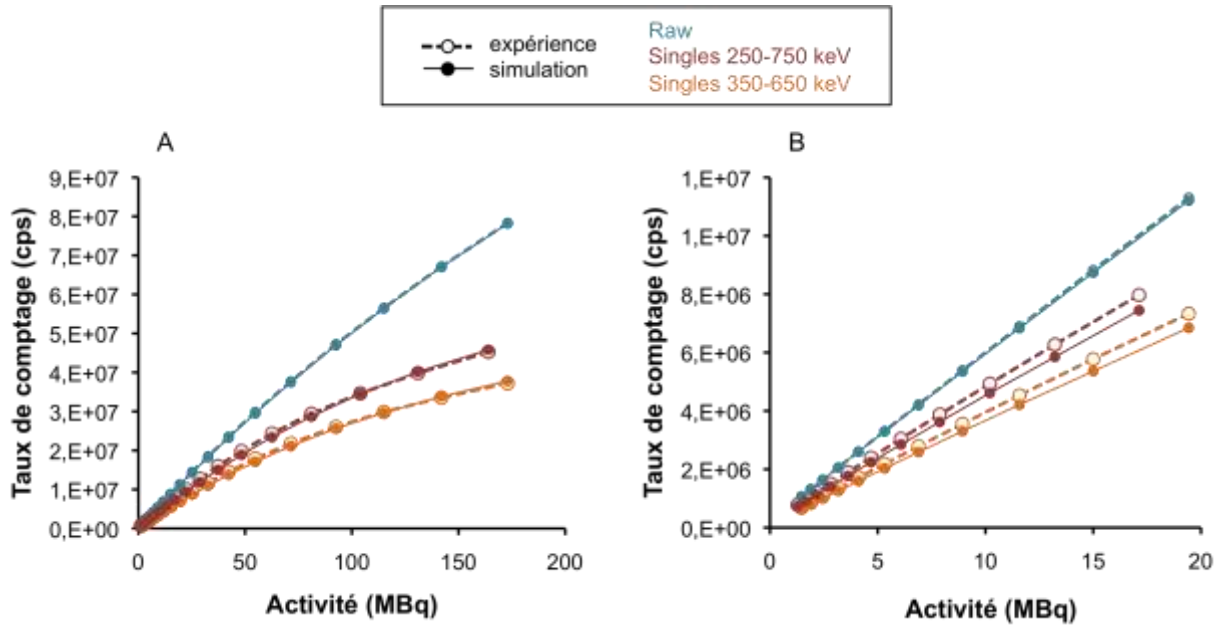


Figure III-9 : Taux des *raw* et de *singles* simulés et expérimentaux pour le fantôme souris remplis de fluor-18 sur toute la gamme d'activité (A) et sur les activités inférieures à 20 MBq (B)

La figures III-10 représente les taux de *raw* et de *singles* pour le fantôme rat rempli de fluor-18 sur l'ensemble de la gamme en activité (A) et sur les faibles activités (B).

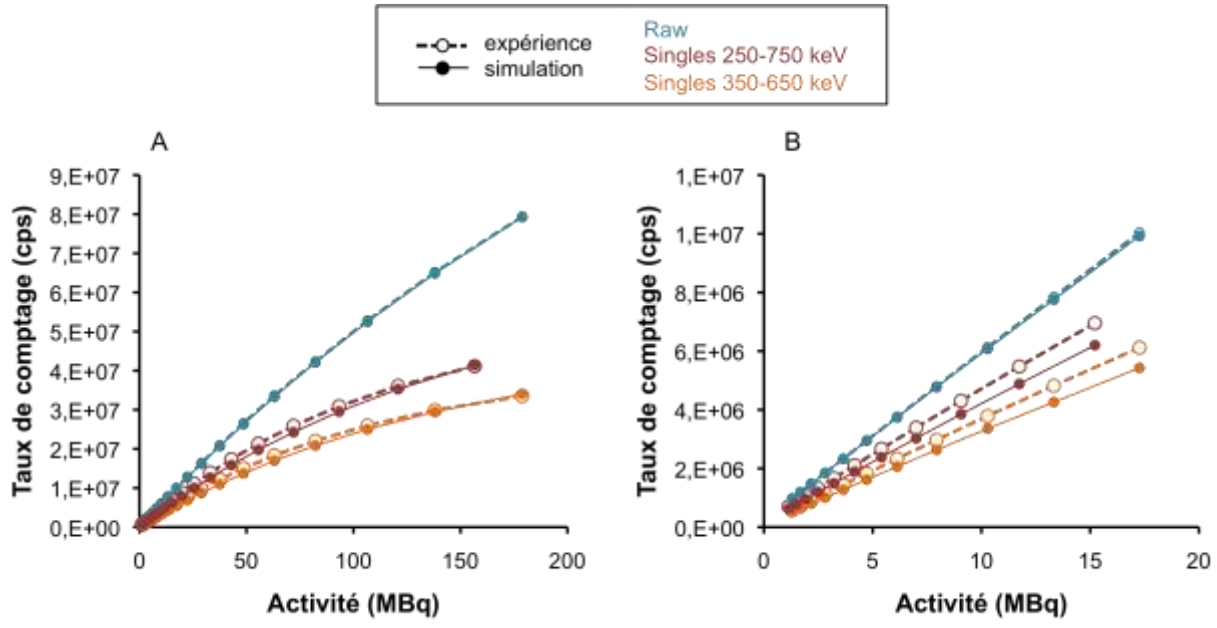


Figure III-10 : Taux des *raw* et de *singles* simulés et expérimentaux pour le fantôme rat rempli de fluor-18 sur toute la gamme d'activité (A) et sur les activités inférieures à 20 MBq (B)

Pour les activités de 0 à 20 MBq, l'erreur relative entre les *singles* simulés et expérimentaux est de -6% dans le cas du fantôme souris et de -10% dans le cas du fantôme rat.

Ces résultats sont obtenus avec l'application d'un temps mort de 150 ns (système paralysable) et non de 160 ns sur le *module* pour modéliser le temps mort du convertisseur analogique numérique. Un deuxième temps mort de 160 ns a été ajouté également sur le *module* avant la discrimination en énergie des *singles* pour obtenir une bonne concordance entre les données simulées et expérimentales. Ce temps mort pourrait être dû au transfert des impulsions en sortie du CAN vers le module de stockage où les s*ingles* sont discriminés par la fenêtre en énergie.

III.4.2.3 Optimisation des paramètres pour la modélisation des coïncidences

La comparaison des taux de coïncidences vraies, diffusées et fortuites est présentée dans la figure III-11 A (large gamme d'activité) et figure III-11 B (activités allant jusqu'à 20 MBq) pour l'acquisition du fantôme souris avec une fenêtre en énergie de 350-650 keV et une fenêtre de coïncidence de 2,8 ns. Les figures III-11 C et III-11 D représentent les mêmes données pour une acquisition avec une fenêtre en énergie de 250-750 keV et une fenêtre de coïncidence de 4,7 ns. Ces résultats ont été obtenus avec l'application d'un temps mort de 55 ns sur la chaine finale regroupant les coïncidences et les *delays*. Ce temps mort est appliqué sur le *rsector* modélisé comme un module non paralysable.

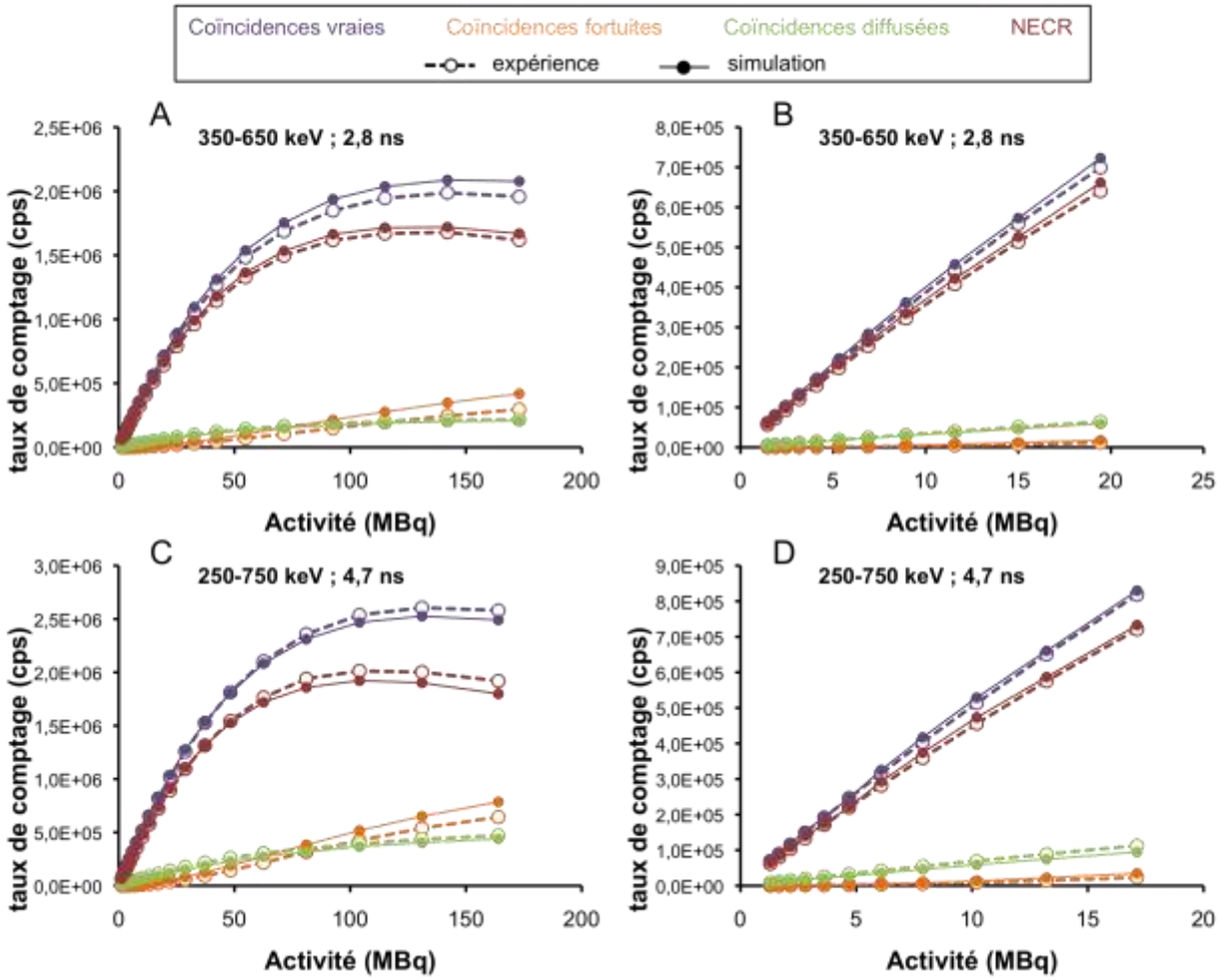


Figure III-11 : Taux de coïncidences simulés et expérimentaux pour le fantôme souris rempli de fluor-18 acquis avec les combinaisons de paramètre [350-650 keV ; 2,8 ns] (A et B) et [250-750 keV ; 4,7 ns] (C et D)

Les courbes NECR expérimentales et simulées pour le fantôme souris présentent un pic à 142 MBq pour des fenêtres [350-650 keV ; 2,8 ns] avec une valeur simulée 2% supérieure à la valeur expérimentale de 1680 kcps. Dans le cas de la combinaison [250-750 keV ; 4,7 ns], le pic est à 104 MBq avec une valeur expérimentale de 2012 kcps. La valeur simulée est 5% inférieure. Sur la gamme des basses activités, le taux de coïncidences vraies simulé est 3% supérieur à celui des données expérimentales pour [350-650 keV ; 2,8 ns] et 10% inférieur pour [250-750 keV ; 4,7 ns].

Les valeurs des temps mort ont été déterminées par la comparaison des taux de comptage les plus élevés, soit pour le fantôme souris acquis avec une fenêtre en énergie de 250-750 keV. Les taux de comptage simulés sur la fenêtre en énergie de 350-650 keV étaient encore trop élevés. Le temps d'intégration de l'impulsion par le photomultiplicateur, représenté par le *pileup*, a été optimisé par la comparaison des taux de comptage sur la fenêtre en énergie de 350-650 keV. La figure III-12 présente l'effet du module de *pileup* sur les taux de coïncidences vraies pour la fenêtre en énergie de 350-650 keV et la fenêtre de coïncidence de 2,8 ns.

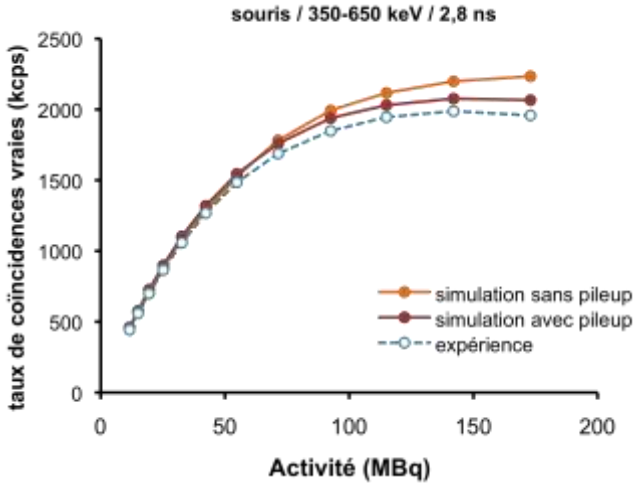


Figure III-12 : Taux de coïncidences vraies simulés avec et sans modélisation de l'effet de *pileup* comparés aux données expérimentales

La valeur de 200 ns du *pileup* a été déterminée en tenant compte à la fois des comparaisons de taux de comptage pour le fantôme souris et pour le fantôme rat.

La figure III-13 représente les taux de coïncidences vraies, fortuites et diffusées et le NECR pour le fantôme rat rempli de fluor-18. Ces taux de comptage sont acquis pour une fenêtre en énergie de 350-650 keV et une fenêtre de coïncidence de 2,8 ns (A et B), et pour une fenêtre en énergie de 250-750 keV et une fenêtre de coïncidences de 4,7 ns (C et D).

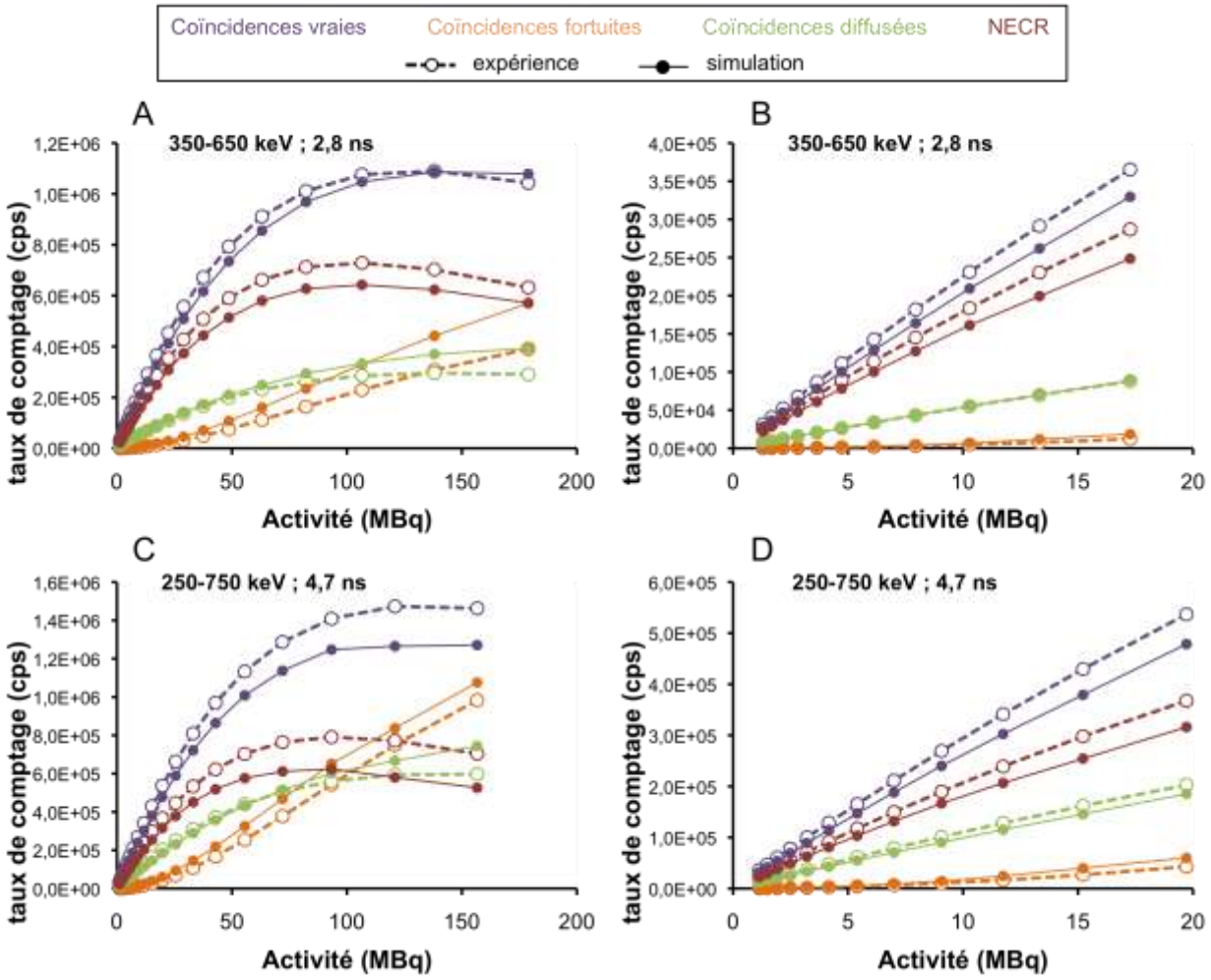


Figure III-13 : Taux de coïncidences simulés et expérimentaux pour le fantôme rat rempli de fluor-18 acquis avec les combinaisons de paramètres [350-650 keV ; 2,8 ns] (A et B) et [250-750 keV ; 4,7 ns] (C et D)

Les taux de coïncidences calculés pour la modélisation du fantôme rat sont plus éloignés des données expérimentales que pour le fantôme souris. Les pics des courbes NECR sont bien obtenus pour les mêmes activités, 106 MBq pour [350-650 keV ; 2,8 ns] et 93 MBq pour [250-750 keV ; 4,7 ns]. Cependant, la valeur du pic simulée est 12% inférieure à la valeur expérimentale de 730 kcps pour [350-650 keV ; 2,8 ns] et est 20% inférieure pour [250-750 keV ; 4,7 ns] avec une valeur expérimentale à 790 kcps.

Les fractions de coïncidences diffusées simulées et expérimentales calculées dans chacune des conditions d'acquisition sont résumées dans le tableau III-1.

Conditions d'acquisition	Fraction de coïncidences diffusées expérimentale	Fraction de coïncidences diffusées simulée	erreur relative
Souris [350-650 keV ; 2,8 ns]	8,1%	7,3%	-9,9%
Souris [250-750 keV ; 4,7 ns]	11,5%	9,8%	-14,8%
Rat [350-650 keV ; 2,8 ns]	19,2%	20,8%	+8,3%
Rat [250-750 keV ; 4,7 ns]	26,7%	27,6%	+3,4%

Tableau III-1 : Fractions de coïncidences diffusées expérimentales et simulées pour le fluor-18

III.4.3 Discussion

La géométrie de la caméra et la conversion des données de sortie *root* au format mode-liste de l'Inveon étant validées, il a été nécessaire d'optimiser tous les paramètres de la chaîne de mise en coïncidence, non fournis par le constructeur. La comparaison des taux de comptage à divers niveau de la chaîne sur une large gamme d'activité est une étape importante dans la validation de ces paramètres. L'étude sur les basses activités a permis de déterminer l'activité de lutétium-176 présente dans les cristaux de LSO à 296 $Bq.cm^{-3}$ et de confirmer la valeur de 135 keV du seuil bas en énergie. L'évaluation des taux de comptage sur les hautes activités a permis d'estimer les valeurs des temps morts (*singles* et coïncidences), et du temps d'intégration des impulsions par le photomultiplicateur cause de l'effet d'empilement. La combinaison des comparaisons des taux de *singles* et des taux de coïncidences a enfin permis d'adapter la modélisation de la lecture des impulsions, provenant des cristaux, par le photomultiplicateur sensible à la position. La figure III-14 représente le schéma de la modélisation de l'Inveon avec les paramètres optimisés.

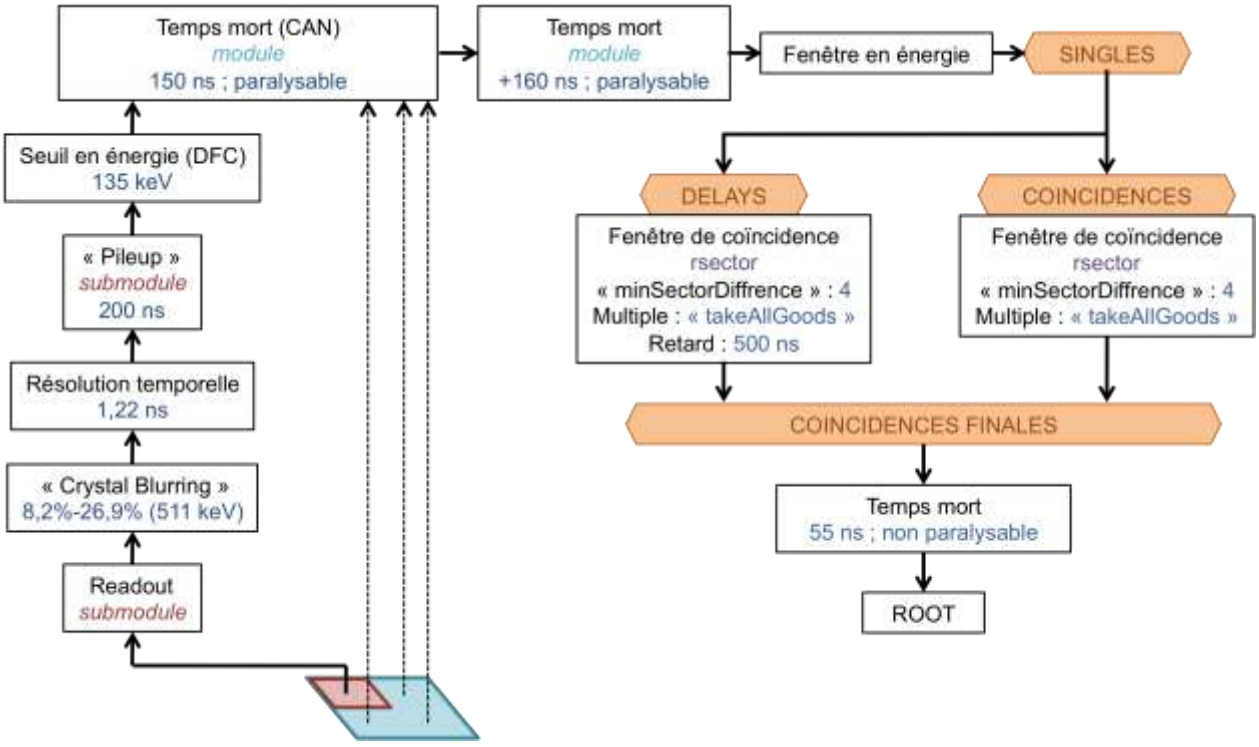


Figure III-14 : Schéma final de la modélisation de l'Inveon

La modélisation d'un fantôme souris rempli de fluor-18 est validée sur toute la gamme d'activité à différents niveaux de la chaîne de détection, sur les *raw*, les *singles*, les coïncidences vraies, les coïncidences fortuites et les coïncidences diffusées. Quelles que soient les fenêtres en énergie et de coïncidence utilisées, les différences entre les données simulées et les données expérimentales sont inférieures à 10%. La simulation d'un fantôme rat, entraîne une erreur de l'ordre de 20% entre les données simulées et les données expérimentales sur tous les taux de comptage. Les interactions de diffusion dans le fantôme entraîne l'apparition de photons faible énergie mais non éliminés par le seuil bas de 135 keV. Ces photons entrent en jeu dans le *readout* qui modélise la lecture des impulsions sur un quart du bloc du photomultiplicateur, et ont un effet sur les temps morts et sur le *pileup*. Ces modules disponibles dans GATE ne représentent sans doute pas exactement le fonctionnement des modules électroniques de l'Inveon, pour lesquels peu d'information a été obtenue. Sur les basses activités les écarts sont moins importants et l'erreur entre les fractions de coïncidences diffusées simulées et expérimentales sont du même ordre de grandeur pour la souris que pour le rat.

Le modèle de l'Inveon étant validé pour les taux de comptage au fluor-18, la suite de cette étude s'est portée sur la modélisation des taux de comptage à l'iode-124, isotope plus complexe.

III.5 Modélisation des taux de comptage à l'iode-124

III.5.1 Méthode

Le fantôme souris et le fantôme rat sont modélisés avec une source d'iode-124. Le type de source "fastI124" est utilisé. L'optimisation de la fenêtre en énergie pour le rat et pour la souris réalisée expérimentalement a été modélisée. De la même manière une activité de 130 MBq a été simulée pour chaque fantôme et les seuils haut et bas de la fenêtre en énergie ont était variés. Le seuil bas est dans un premier temps fixé à 350 keV pendant que le seuil haut varie par pas de 10 keV. Le NECR est calculé sur le sinogramme des données simulées et lorsqu'il est maximal, la valeur du seuil haut est fixée. Le seuil bas varie alors par pas de 10 keV et la valeur optimale est relevée lorsque le NECR est maximal. Les fantômes rat et souris sont ensuite remplis de 200 MBq, 170 MBq, 130 MBq, 100 MBq, 80 MBq, 60 MBq, 50 MBq, 40 MBq, 30 MBq, 20 MBq, 10 MBq, 8 MBq, 6 MBq, 4 MBq, 3 MBq, 2MBq, 1,5 MBq, 1 MBq et 0,5 MBq d'activité, pour calculer les taux de coïncidences vraies, diffusées, fortuites ; le NECR ; la fraction des coïncidences diffusées et la fraction des coïncidences-γ. Le nombre de particules simulées pour chaque point d'activité est de l'ordre de 8.10^7. Expérimentalement, les mesures sont faites sur 10 min (activité de 200 MBq à 10 MBq) puis sur 15 min (activité inférieure à 10 MBq). Les acquisitions à l'iode-124 sont réalisées deux fois par jour (Activité > 80 MBq), puis tous les jours (80 MBq > Activité > 20 MBq) et enfin tous les deux jours (20 MBq > Activité > 1 MBq). Les taux de comptage sont acquis et simulés avec les combinaisons de paramètres d'acquisition [250-750 keV ; 4,7 ns], [250-590 keV ; 4,7 ns] et [400-590 keV ; 4,7 ns] pour la souris.

III.5.2 Résultats

Pour le fantôme souris, le seuil haut optimal de la fenêtre en énergie déterminé par l'expérience est retrouvé avec la modélisation, soit pour une valeur de 590 keV. Pour le fantôme rat, le maximum du NECR est défini pour un seuil haut de 580 keV, valeur différente de celle déterminée expérimentalement à 550 keV. La figure III-15 représente la variation du NECR en fonction du seuil bas en énergie pour le fantôme souris (A) avec le seuil haut fixé à 590 keV et pour le fantôme rat (B) avec le seuil haut fixé à 550 keV pour les données expérimentales et à 580 keV pour les données simulées.

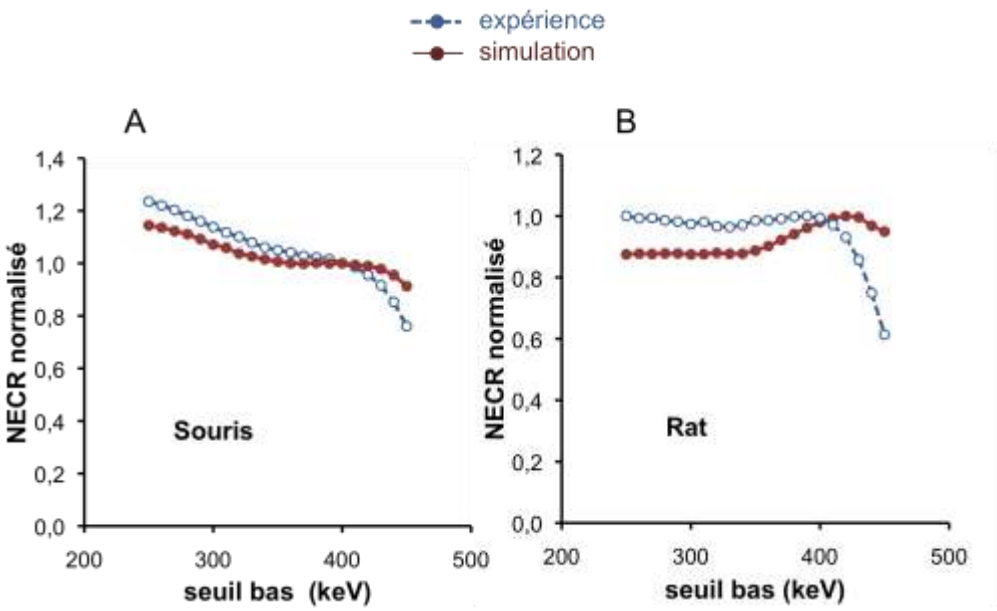


Figure III-15 : Variation du NECR avec la variation du seuil bas en énergie pour le fantôme souris (A) et le fantôme rat (B)

La variation du NECR pour le fantôme souris en fonction du seuil bas en énergie ne présente pas non plus de maximum avec la simulation, et possède un plateau plus remarquable que pour les résultats expérimentaux entre 370 keV et 410 keV. On peut donc conclure que la valeur de 400 keV choisie expérimentalement est cohérente avec les données simulées. Dans le cas du fantôme rat, un maximum est aussi déterminé pour les données simulées mais pour une valeur de 420 keV, différente de la valeur expérimentale de 390 keV.

Suite aux différences sur les fenêtres en énergie optimales pour le fantôme rat, la simulation à l'iode-124 de ce fantôme n'a pas été calculée. Les taux de coïncidences vraies, fortuites, diffusées et de coïncidences-γ obtenus pour le fantôme souris, acquis avec une fenêtre en énergie de 250-750 keV et une fenêtre de coïncidence de 4,7 ns sont représentés dans la figure III-16.

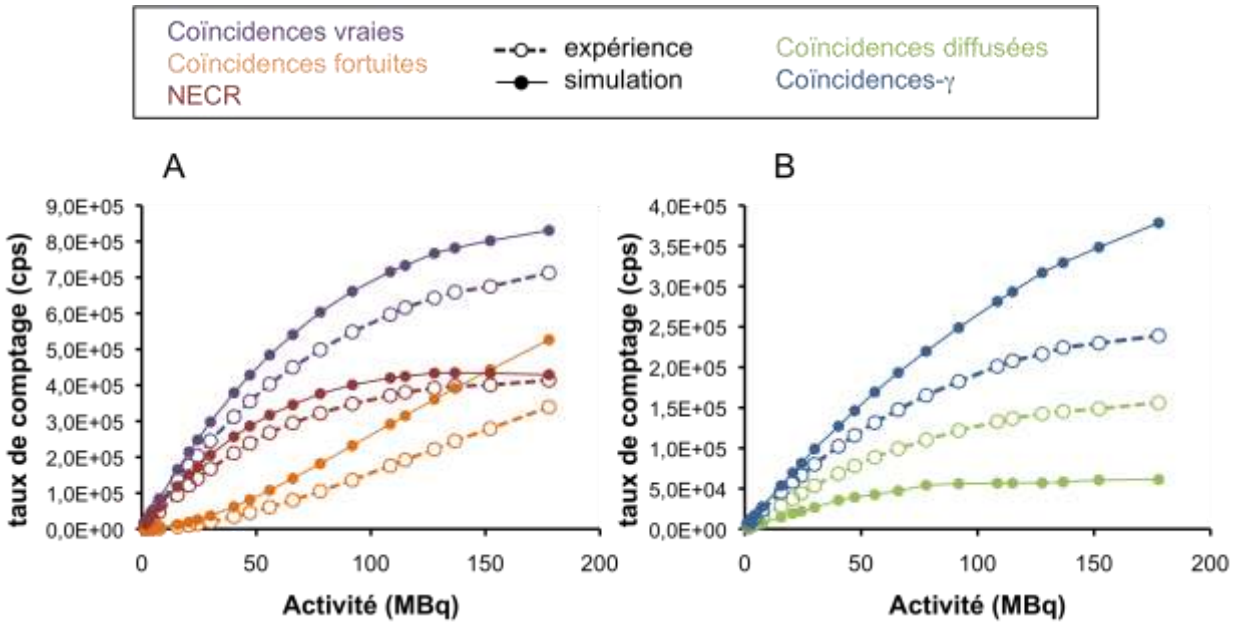


Figure III-16 : Taux de coïncidences vraies, fortuites et NECR (A) et taux de coïncidence-γ et diffusées (B) pour le fantôme souris rempli avec de l'iode-124 pour des paramètres d'acquisition [250-750 keV ; 4,7 ns]

Les taux de comptage modélisés pour l'iode-124 sont plus éloignés des données expérimentales que pour le fluor-18. Sur toute la gamme d'activité, l'erreur relative des valeurs modélisées par rapport aux valeurs expérimentales est de +20% pour le taux de coïncidences vraies, de +50% pour les coïncidences fortuites, de -50% pour les coïncidences diffusées et de +40% pour les coïncidences-γ. En revanche, si les taux de coïncidences diffusées et de coïncidences-γ sont sommés, l'erreur entre la somme modélisée et la somme expérimentale est de -5%. Le NECR est modélisé avec une erreur de +20% sur les basses activités et de +10% à partir de 100 MBq. Contrairement aux données expérimentales, le NECR simulé présente un pic de 435 kcps à 136 MBq pour la fenêtre en énergie de 250-750 keV. Pour les fenêtres en énergie de 250-590 keV et 400-590 keV les NECR simulés ne présentent pas non plus de maximum avec une erreur de +15% et de +20% respectivement pour les hautes activités. Les fractions de coïncidences diffusées et de coïncidences-γ simulées sont inférieures de 30% à 60% par rapport aux données expérimentales, selon les conditions d'acquisition.

III.5.3 Discussion

Dans le cas de la modélisation d'un isotope plus complexe comme l'iode-124, les erreurs entre les données simulées et expérimentales sont plus importantes même pour un fantôme de petite taille. Les fenêtres en énergie optimales déterminées expérimentalement et le comportement du NECR en fonction de la variation du seuil bas en énergie ont été retrouvés avec la simulation du fantôme souris. Pour le fantôme rat, ces valeurs sont différentes entre les données simulées et les données expérimentales. Les taux de comptage simulés pour le fantôme souris sont différents des données expérimentales avec une

erreur maximale de 50% pour les coïncidences diffusées. La simulation de nombreux photons d'énergies différentes entre en jeu de façon plus importante dans la chaîne électronique de mise en coïncidence. L'erreur importante faite sur l'estimation du nombre simulé de coïncidences diffusées (-50%) et de coïncidences-γ (40%), alors que leur somme simulée est très proche de la somme expérimentale (5%) démontre de nouveau la faiblesse de l'estimation des coïncidences-γ par une distribution uniforme.

Pour évaluer plus précisément l'erreur due à l'estimation des coïncidences-γ par une distribution uniforme, les taux de coïncidences estimés par la norme NEMA NU-4 2008 avec les adaptations apportées pour l'iode-124, sont comparés aux taux de coïncidences réellement présents dans les sinogrammes de données simulées. Les taux de comptage sont également comparés pour le fluor-18.

III.6 Evaluation de la méthode d'estimation des taux de comptage

III.6.1 Méthode

Pour une activité de 40 MBq (18.10^7 particules simulées) simulée dans un fantôme souris avec une source "Fluor18" et une source "fastI124", un sinogramme est reconstruit pour chaque type de coïncidences. Pour cela, les coïncidences correspondantes au type choisi sont sélectionnées dans le fichier de sortie *root*. Les coïncidences vraies sont les coïncidences pour lesquelles les deux photons enregistrés proviennent de la même annihilation (même *eventID*) et n'ont subi aucune interaction de diffusion dans le fantôme. Si un des deux photons subit au moins une interaction, la coïncidence est comptabilisée comme une coïncidence diffusée. Les coïncidences fortuites sont les coïncidences pour lesquelles les deux photons ne proviennent pas de la même annihilation (*eventID* différents). Enfin les coïncidences retardées estimant les coïncidences fortuites sont les coïncidences dont le *runID* correspond au *flag* choisi pour les *delays*. Pour l'iode-124, les taux de coïncidences vraies-γ, diffusées-γ, fortuites-γ et *delays*-γ sont calculés en plus des taux de coïncidences des photons d'annihilation. Ces coïncidences-γ sont les coïncidences pour lesquelles au moins un des photons est un photon-γ. L'information déterminant si le photon est un photon d'annihilation ou un photon-γ se trouve dans la chaîne des *hits*. Le photon enregistré dans la coïncidence est un photon-γ s'il est directement émis par la source et s'il n'est pas issu d'une particule secondaire de la source (*particuleID*=0). De la même manière que pour la mesure du NECR les projections des sinogrammes sont alignées et sommées afin de comparer les distributions spatiales.

III.6.2 Résultats

La distribution des coïncidences vraies, des coïncidences diffusées, des coïncidences fortuites et des *delays* pour le fantôme souris rempli de 40 MBq de fluor-18 sont représentées dans la figure III-17 A. Pour obtenir une distribution spatiale de bonne statistique, l'ensemble des coupes du sinogramme sont

sommées après l'alignement des projections. La figure III-17 B représente ces mêmes coïncidences estimées par la méthode définie par la norme NEMA NU-4 2008 à partir du profil obtenu sur le sinogramme de l'ensemble des coïncidences et des *delay*s simulés.

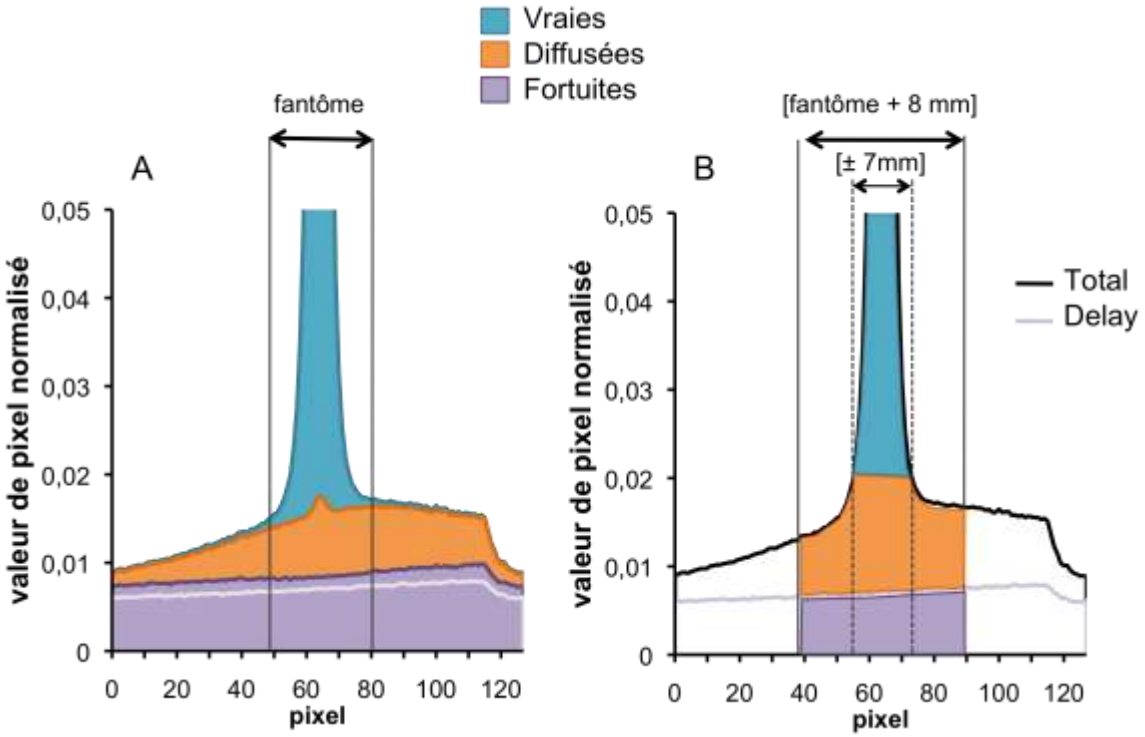


Figure III-17 : (A) Profils de la somme des projections des sinogrammes des coïncidences vraies, diffusées, fortuites et des *delays*. (B) Méthode d'estimation de ces coïncidences par la norme NEMA NU-4 2008.

La rupture visible sur la droite du graphique est due à l'alignement du pixel central et au décalage de l'ensemble de la projection. Cet effet n'est pas problématique dans le cas du fluor-18. Au regard des profils, le nombre de *delays* sous-estime légèrement le nombre de coïncidences fortuites.

Le tableau III-2 présente les taux de comptage estimés par la méthode NEMA NU-4 2008 (figure III-17 B) et les taux de comptage réellement présents dans le sinogramme entier et dans le sinogramme tronqué par la bande [± 7mm centrés sur la source linéaire] pour les coïncidences vraies et par la bande [fantôme + 8 mm] pour les coïncidences diffusées et les coïncidences fortuites. L'erreur relative entre la valeur des taux de comptage estimés et la valeur des taux de comptage dans les sinogrammes est calculée.

	Estimé	Dans le sinogramme entier	Dans la bande du sinogramme
Taux de coïncidences vraies	1650 kcps	1700 kcps	1670 kcps
		-3%	-1%
Taux de coïncidences diffusées	200 kcps	310 kcps	170 kcps
		-35%	+18%
Taux de coïncidences fortuites	150 kcps	630 kcps	180 kcps
		-76%	-16%
Fraction de coïncidences diffusées	10,8%	15,4%	9,1%

Tableau III-2 : Comparaison des taux de coïncidences estimés et des taux réellement présent dans le sinogramme entier et dans la bande [fantôme + 8 mm] ou [± 7mm centrés sur la source linéaire] pour le fluor-18

Les taux de coïncidences sont estimés par la méthode NEMA NU 4-2008 avec une erreur inférieure à 20% par rapport aux taux de coïncidences réellement présents dans les sinogrammes dans la bande de [± 7mm centrés sur la source linéaire] (coïncidences vraies) ou dans la bande de [fantôme + 8 mm] (coïncidences diffusées et fortuites). Cependant le calcul du taux de coïncidences diffusées et de coïncidences fortuites sur la bande [fantôme + 8 mm] ne représente pas le taux de coïncidences présent dans tout le sinogramme.

La même étude a été réalisée pour l'iode-124 afin d'évaluer la pertinence de l'estimation des coïncidences-γ par une distribution uniforme. Les distributions des coïncidences vraies, des coïncidences vraies-γ et des coïncidences diffusées totales, sont illustrées dans la figure III-18 A et l'estimation de ces coïncidences dans la figure III-18 B.

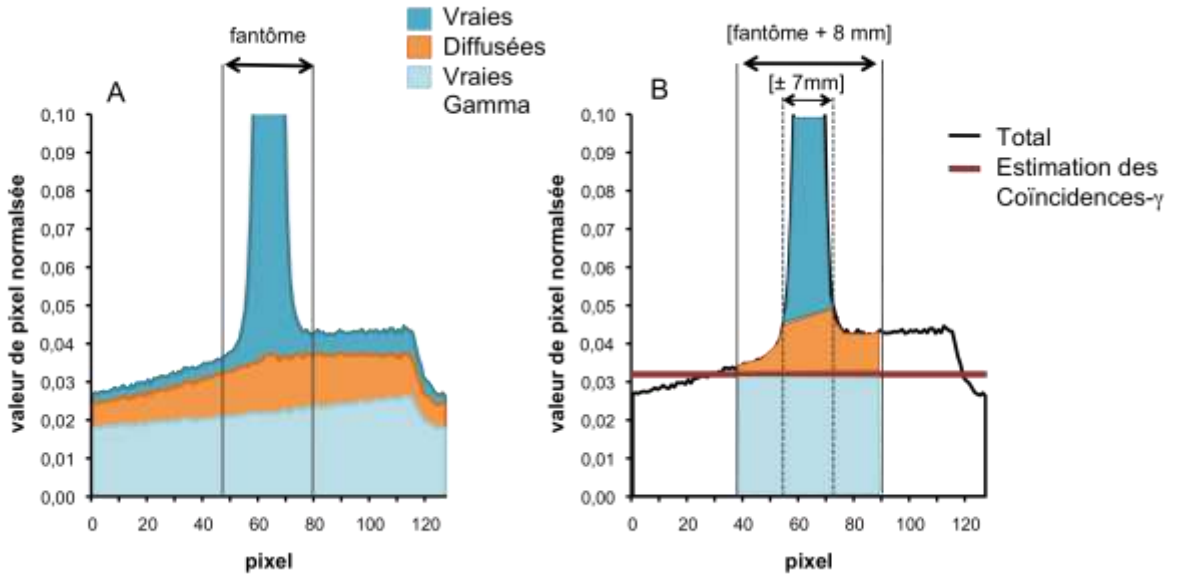


Figure III-18 : (A) Distribution des coïncidences vraies, diffusées et des vraies-γ dans les sinogrammes de coïncidences simulées (B) Méthode d'estimation de ces coïncidences.

La distribution spatiale des coïncidences vraies montre la présence de photons d'annihilation en dehors du fantôme. Ces résultats s'expliquent par le parcours moyen du positon de l'iode-124 de 2,16 mm dans le fantôme (figure III-19 A). Une fraction des positons s'annihile dans le fantôme et en dehors. Pour comparaison, la distribution de l'annihilation des positons dans le cas du fantôme souris rempli de fluor-18 est représentée dans la figure III-19 B.

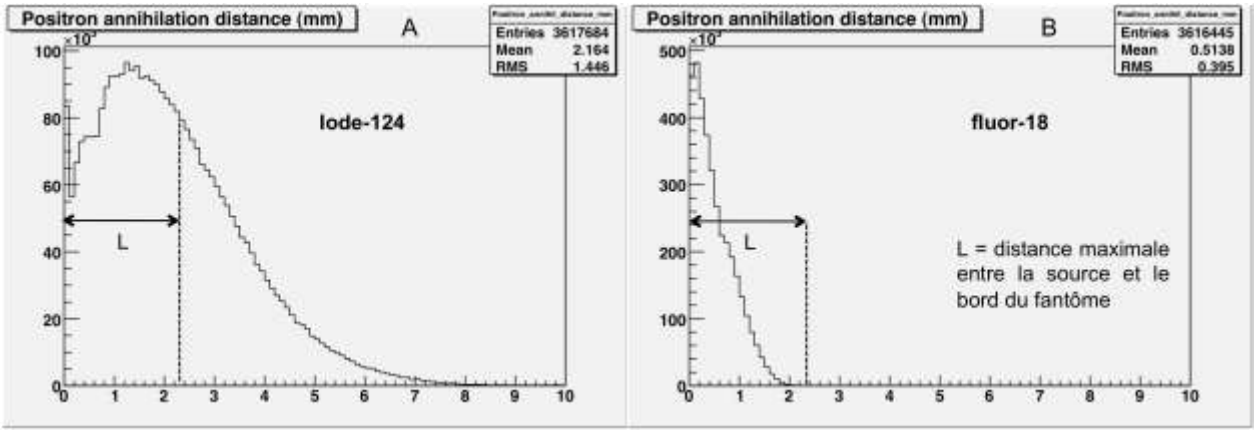


Figure III-19 : Distribution spatiale de l'annihilation des positons émis par la source linéaire d'iode-124 (A) et de fluor-18 (B) du fantôme souris

Les taux de coïncidences estimés sur la figure III-18 B, les taux de coïncidences dans l'ensemble du sinogramme des coïncidences considérées, et les taux de coïncidences dans la région [± 7mm centrés sur la source linéaire] pour les coïncidences vraies et la région [fantôme + 8 mm] pour les coïncidences

vraies-γ et diffusées sont répertoriés dans le tableau III-3. Les fractions de coïncidences diffusées et de coïncidences-γ sont calculées pour chaque cas.

	Estimé	Dans le sinogramme entier	Dans la bande du sinogramme
Taux de coïncidences vraies	380 kcps	440 kcps (-14%)	400 kcps (-5%)
Taux de coïncidences vraies-γ	125 kcps	290 kcps (-57%)	115 kcps (+9%)
Taux de coïncidences diffusées total	35 kcps	125 kcps (-72%)	60 kcps (-40%)
Fraction de coïncidences-γ	23,1%	33,9%	20,0%
Fraction de coïncidences diffusées	8,4%	22,1%	13,0%

Tableau III-3 : Comparaison des taux de coïncidences estimés et des taux réellement présent dans le sinogramme entier et dans la bande [fantôme + 8 mm] ou [± 7mm centrés sur la source linéaire] pour l'iode-124

Les taux de coïncidences vraies et des coïncidences-γ sont estimés par la méthode utilisée pour l'iode-124 avec une erreur inférieure à 10% par rapport aux taux de coïncidences présents dans les sinogrammes tronqués. Mais comme pour le fluor-18, les résultats de l'estimation sont très éloignés des taux de coïncidences présents dans tout le sinogramme. Le taux de coïncidences diffusées est estimé avec une erreur importante dans les deux cas.

III.6.3 Discussion

La méthode d'estimation des taux coïncidences proposée par la méthode NEMA NU-4 2008 permet d'estimer les taux de coïncidences vraies avec une légère sous-estimation de 3% pour le fluor-18. L'élargissement de la fenêtre spatiale de ± 7 mm centrés sur la source linéaire à la taille du fantôme permettrait de comptabiliser les coïncidences pour lesquelles les positons se sont annihilés dans le fantôme. Les taux de coïncidences diffusées et fortuites estimés ne sont pas représentatifs des taux de coïncidences présents dans la totalité du sinogramme. La mise à zéro des pixels en dehors de la région [fantôme + 8 mm] entraîne une perte d'information sur ces événements. Si cette opération n'était pas réalisée, le NECR serait plus faible car la proportion des coïncidences contribuant au bruit (coïncidences diffusées et coïncidences fortuites) serait plus importante. L'estimation des taux de coïncidences vraies-γ de l'iode-124 par une distribution uniforme n'est pas représentative de la distribution spatiale réelle. Sans

prendre en compte la rupture due à l'alignement des projections, la distribution des coïncidences vraies-γ est linéaire. Il faudrait donc tracer une distribution linéaire sur les pixels avant cette rupture. Cependant, les coïncidences en bordure du sinogramme comprenant une proportion de coïncidences vraies et diffusées non négligeable, le taux de coïncidences-γ serait fortement surestimé et le taux de coïncidences diffusées sous-estimé. Les résultats trouvés pour les taux de coïncidences diffusées et de coïncidences-γ de l'iode-124 sur le sinogramme tronqué confirment les conclusions obtenus à la suite des mesures expérimentales : le taux de coïncidences-γ est surestimé et le taux de coïncidences diffusées est sous-estimé. Mais là encore les taux de coïncidences estimés sur un sinogramme tronqué ne sont pas représentatifs du taux de coïncidences sur l'ensemble du sinogramme.

Sur toute la gamme d'activité (de 1MBq à 200 MBq), les taux de comptage simulés de l'iode-124 sont très éloignés des taux de comptage expérimentaux. La comparaison des spectres en énergie simulés et expérimentaux obtenus suite à l'acquisition de sources placées dans le champ de vue de l'Inveon, pourraient mettre en évidence les raisons de ces écarts.

III.7 Spectre en énergie

III.7.1 Méthode

Le spectre en énergie des singles et des coïncidences vraies a été déterminé expérimentalement par la méthode décrite dans (Goertzen et al. 2010) car aucun outil de visualisation du spectre n'est disponible sur l'Inveon. De plus l'énergie de chaque photon contribuant à une coïncidence n'est pas encore codée dans la dernière version du mode-liste QuickSilver™.

Les spectres en énergie ont été mesurés pour le fantôme souris rempli avec 16 MBq de fluor-18 et 40 MBq d'iode-124. Le nombre de *singles* et de coïncidences vraies avant la création du sinogramme sont relevés dans le fichier d'en-tête accompagnant chaque sinogramme. Dans un premier temps, le seuil haut est fixé à 750 keV et le seuil bas varie de 250 keV à 750 keV par pas de 20 keV. Le nombre d'événements pour chaque pas de 20 keV est calculé par soustraction tel que :

$$^{750\,fixe}\Delta nbEv_{[E-(E+20keV)]} = \left| nbEv_{[E-750keV]} - nbEv_{[(E+20keV)-750keV]} \right| \quad (3.8)$$

Ensuite le seuil bas est fixé à 250 keV et le seuil haut varie de 270 keV à 750 keV par pas de 20 keV. Le nombre d'événements est alors calculé de la même manière par :

$$^{250\,fixe}\Delta nbEv_{[E-(E+20keV)]} = \left| nbEv_{[250-E]} - nbEv_{[250-(E+20keV)]} \right| \quad (3.9)$$

Le nombre d'événements moyen entre les deux expériences avec le seuil haut fixé à 750 keV et le seuil bas fixé à 250 keV est calculé pour chaque pas en énergie. Ces mesures sont faites avec une fenêtre de coïncidence de 4,7 ns. Pour chaque mesure le temps d'acquisition est de 10 min.

Les nombres de *singles* et de coïncidences vraies simulés sont relevés dans les fichiers *root*. Cette comparaison est faite après validation de la correspondance entre le nombre d'événements inscrit dans le fichier d'en-tête des sinogrammes et le nombre d'événements présents dans le fichier *root*, lors des simulations des taux de comptage.

III.7.2 Résultats et discussion

La figure III-20 représente le spectre des *singles* (A) et le spectre des coïncidences (B) pour le fantôme souris rempli de fluor-18. Sur ces figures sont représentés les spectres expérimentaux et simulés.

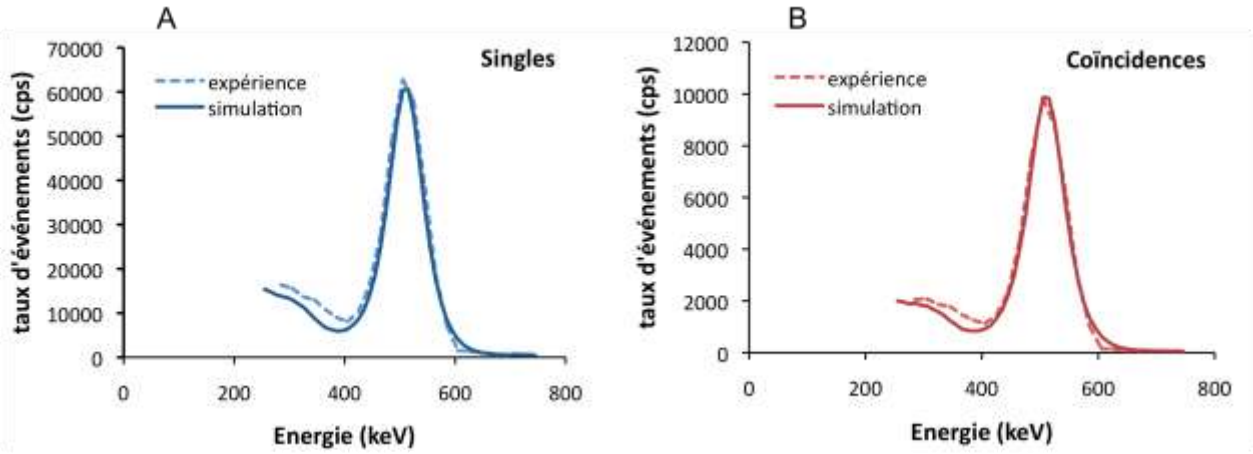


Figure III-20 : Spectres en énergie expérimentaux et simulés des *singles* (A) et de coïncidences (B) acquis pour un fantôme souris rempli de fluor-18

La concordance entre les deux spectres est bonne sur le pic en énergie à 511 keV, avec une résolution en énergie similaire. Le nombre de photons de plus faible énergie représentant les photons diffusés, est plus faible dans la simulation qu'expérimentalement. Les comparaisons des spectres en énergie ont permis de confirmer l'application du *pileup* sur le *submodule*. L'application du module *pileup* n'a pas d'effet sur le spectre en énergie pour une activité de 16 MBq mais l'effet d'empilement est visible pour les hautes activités comme 170MBq (figure III-21).

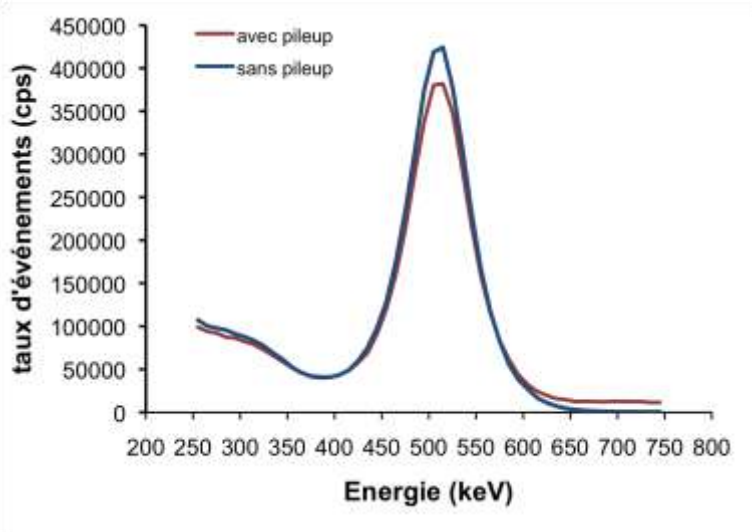


Figure III-21 : Spectres en énergie pour une simulation avec et sans module *pileup* pour une activité de 170 MBq

Les spectres simulés n'ont pas pu être comparés à un spectre expérimental qui n'a pas été acquis pour cette activité. Cependant l'application du *pileup* sur le spectre confirme la diminution du taux de comptage dans la fenêtre en énergie de 350-650 keV montré dans la figure III-12 dans le paragraphe précédent. Les photons de 511 keV sommés par effet d'empilement entraînent l'apparition de photons d'environ 700 keV, expliquant l'invariance du taux de comptage pour une fenêtre en énergie de 250-750 keV lors de l'application du *pileup*.

La figure III-22 représente le spectre des *singles* (A) et le spectre des coïncidences (B) pour l'iode-124.

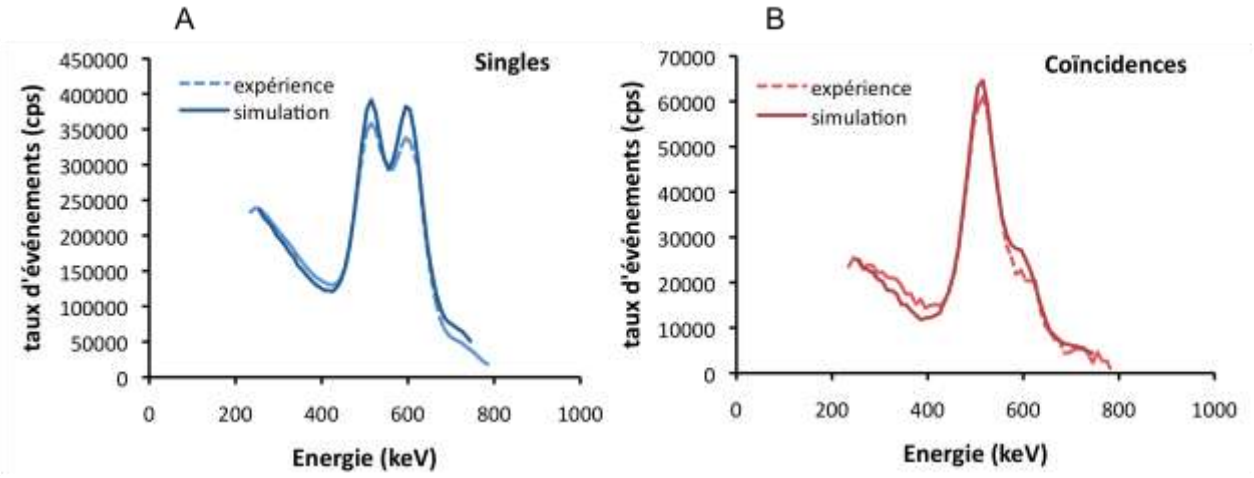


Figure III-22 : Spectres en énergie expérimentaux et simulés des *singles* (A) et des coïncidences vraies (B) acquis pour un fantôme souris rempli d'iode-124

Le nombre de *singles* d'énergie de 511 keV et de 602 keV est plus important pour la simulation que pour l'expérience. Le spectre en énergie simulé des coïncidences vraies met bien en évidence l'effet de la fenêtre de coïncidence sur l'élimination d'une fraction importante des photons de 602 keV. Le nombre

simulé de coïncidences pour lesquelles les photons ont une énergie proche de 511 keV, est supérieur de 5% aux données expérimentales. Le nombre simulé de coïncidences pour lesquelles l'énergie des photons est proche de 602 keV est plus élevé de 20% que les données expérimentales. Enfin le nombre simulé de coïncidences correspondant aux coïncidences diffusées pour lesquelles l'énergie des photons est plus faible que 511 keV est plus faible de 20% par rapport aux données expérimentales.

L'étude de ces spectres a permis de confirmer le choix de la lecture du *readout* sur le quart du bloc. Les spectres en énergie des *singles* obtenus avec lecture sur le bloc entier (photomultiplicateur ordinaire) et avec lecture sur un quart du bloc (photomultiplicateur sensible à la position) sont comparés au spectre expérimental dans la figure III-23.

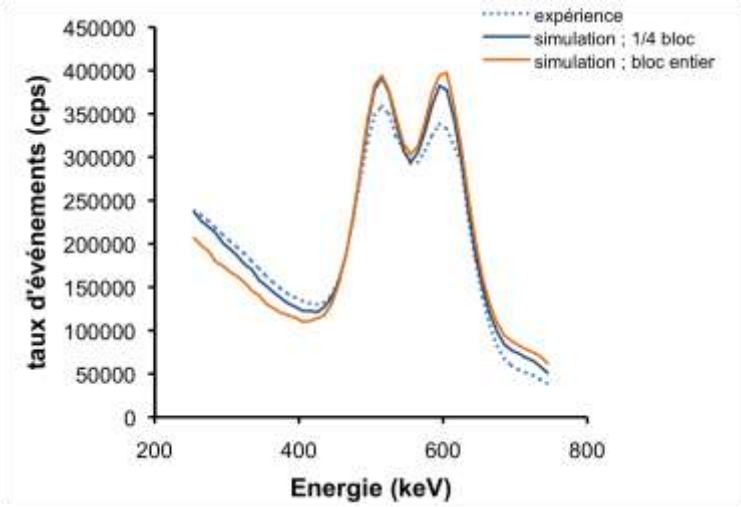


Figure III-23 : Illustration de l'impact du *readout* sur le spectre en énergie des *singles*

Lorsque la lecture du *readout* se fait sur l'ensemble du bloc, l'énergie totale déposée par un photon est trop élevée et le nombre de photons de faible énergie est encore plus faible.

Les constatations faites sur le spectre en énergie du fantôme souris rempli d'iode-124 rejoignent les résultats trouvés sur les taux de comptage mesurés à partir des sinogrammes. Cependant, les erreurs trouvées par la comparaison des spectres en énergie sont plus faibles que celle calculées dans l'étude des taux de comptage. Les importantes différences entre les taux de coïncidences expérimentaux et simulés mises en évidence dans le paragraphe précédent s'expliquent donc en partie par une modélisation inexacte du système de détection. Les résultats sur les spectres en énergie confirment le manque d'événements dans les sinogrammes de données simulées.

III.8 La sensibilité

III.8.1 Méthode

La méthode de mesure de sensibilité absolue décrite pour les mesures expérimentales est modélisée pour évaluer la sensibilité simulée. Une sphère de 250 µL, remplie de 15 MBq de fluor-18 ou d'iode-124

est positionnée au centre du champ de vue et est déplacée radialement et axialement de la même manière qu'expérimentalement. Le nombre de particule simulée dans chaque cas est de 3.10^7. Le nombre de coïncidences vraies est relevé sur le fichier d'en tête accompagnant le sinogramme.

La mesure de la sensibilité est simulée au centre du champ de vue pour les combinaisons de paramètres suivant :

- pour le fluor-18 : [250-750 keV ; 2,8 ns], [250-750 keV ; 4,7 ns] et [350-650 keV ; 4,7 ns] ;
- pour l'iode-124 : [250-750 keV ; 2,8 ns], [250-750 keV ; 4,7 ns], [250-590 keV ; 4,7 ns] et [400-590 keV ; 4,7 ns].

Sur l'ensemble du champ de vue, la sensibilité absolue est mesurée pour une combinaison [250-750 keV ; 3,4 ns] pour le fluor-18 et une combinaison [250-590 keV ; 2,8 ns] pour l'iode-124. La sensibilité absolue n'est pas corrigée du facteur d'embranchement dans le cas de la simulation au fluor-18 car le modèle de source "Fluor18" ne simule pas le rapport de branchement et émet 100% de positons. L'erreur relative de la sensibilité absolue simulée par rapport à la sensibilité absolue expérimentale est calculée pour les valeurs au centre du champ de vue.

III.8.2 Résultats et discussion

Les sensibilités absolues calculées pour le fluor-18 et l'iode-124 sont représentées dans le tableau III-3.

Paramètres d'acquisition	Sensibilité absolue expérimentale (%)	Sensibilité absolue simulée (%)	Erreur relative (%)
Fluor-18			
[250-750 keV ; 2,8 ns]	7,38	7,53	+2,1
[250-750 keV ; 4,7 ns]	7,54	7,57	+0,4
[350-650 keV ; 4,7 ns]	5,75	5,72	-0,5
Iode-124			
[250-750 keV ; 2,8 ns]	8,38	9,71	+15,9
[250-750 keV ; 4,7 ns]	8,73	9,78	+12,1
[250-590 keV ; 4,7 ns]	7,53	7,64	+1,4
[400-590 keV ; 4,7 ns]	4,63	4,68	+1,1

Tableau III-4 : Sensibilités absolues expérimentales et simulées

Les faibles erreurs entre les sensibilités absolues simulées et expérimentales pour le fluor-18 valident de nouveau la modélisation de l'Inveon pour le fluor-18. Dans le cas de l'iode-124, le nombre simulé supplémentaire de coïncidences-γ entraîne une sensibilité absolue simulée plus élevée lorsque la fenêtre en énergie de 250-750 keV est utilisée. Le rétrécissement de la fenêtre en énergie permet d'éliminer ces coïncidences et l'erreur entre les sensibilités diminue. Elle est alors du même ordre de grandeur que pour

le fluor-18. La figure suivante représente la variation des sensibilités absolues simulées et expérimentales le long des axes radial et axial.

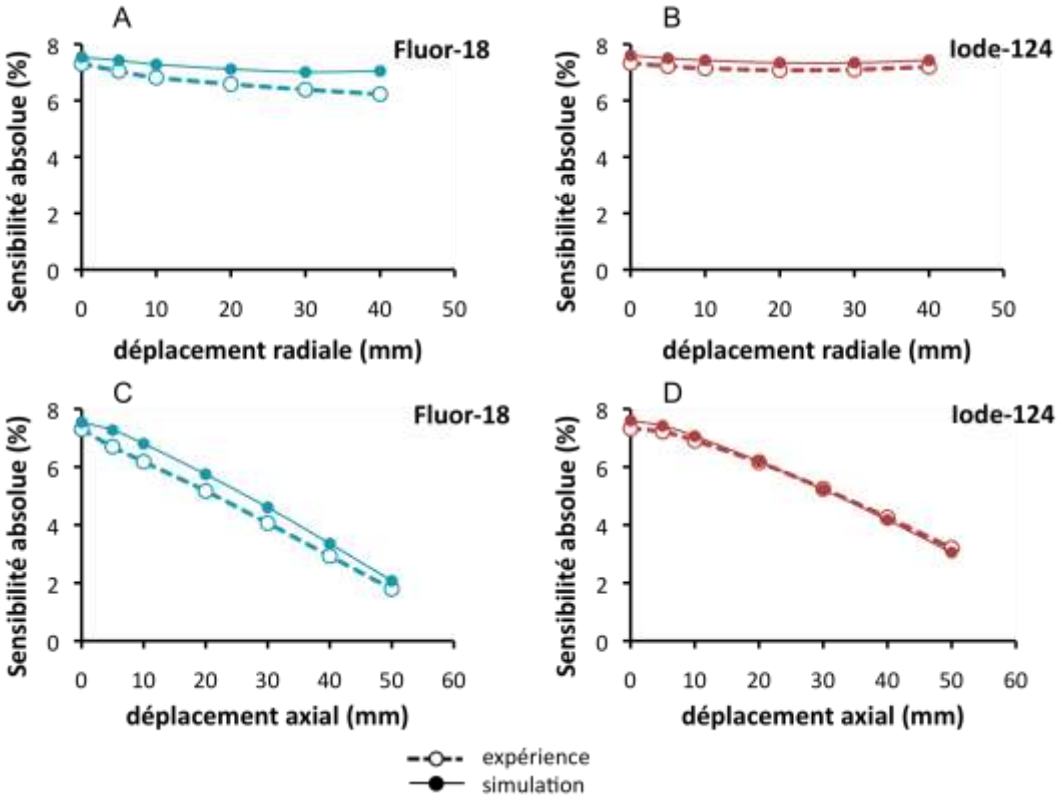


Figure III-24 : Variation de la sensibilité absolue simulée et expérimentale le long de l'axe radial (A et B) et de l'axe axial (C et D) pour le fluor-18 (A et C) et pour l'iode-124 (B et D)

La variation axiale et radiale de la sensibilité absolue simulée de l'iode-124 suit le même comportement que la sensibilité absolue expérimentale avec une faible erreur inférieure à 5%. Le comportement de la sensibilité absolue simulée pour le fluor-18 est différent de la sensibilité absolue expérimentale avec des erreurs de +3% à +15% lorsque la source s'éloigne du centre du champ de vue le long de l'axe radial.

La sensibilité est modélisée avec une bonne précision pour les deux isotopes sur tout le champ de vue. Les conclusions faites pour le taux de comptage et le spectre en énergie rejoignent les résultats observés sur la sensibilité absolue, obtenue pour différentes fenêtres en énergie au centre du champ de vue : le nombre de coïncidences-γ est trop important dans la simulation.

III.9 La résolution spatiale

III.9.1 Méthode

La résolution spatiale est simulée par une source linéaire de fluor-18 ou d'iode-124 dans un capillaire placé dans l'air dans les mêmes conditions que les mesures expérimentales. Cette source linéaire est modélisée avec les dimensions de la source utilisée pour les mesures, avec un capillaire de diamètre

interne de 0,5 mm et un diamètre externe de 1 mm de diamètre. Dans chaque source sont simulées 2.10^7 particules. Une image des données simulées est reconstruite avec l'algorithme 2DFBP avec une matrice de $512 \times 512 \times 159$ pixels selon les mêmes conditions que les mesures expérimentales de résolution spatiale. Ces images sont normalisées par un fichier de normalisation de données simulées. Pour la normalisation un cylindre de germanium-68 a été modélisé avec les mêmes dimensions que celui utilisé pour la normalisation expérimentale (5 cm de diamètre et 20 cm de long). La normalisation simulée a été réalisée dans les mêmes conditions d'acquisition que la résolution spatiale avec une fenêtre en énergie de 250-750 keV et une fenêtre de coïncidence de 4,7 ns. La source linéaire est placée selon la direction axiale du système de détection et est déplacée radialement. Les résolutions spatiales radiale et tangentielle sont mesurées de 0 à 4 cm. La résolution spatiale est définie par la largeur à mi-hauteur du profil (LMH) tracé sur l'image de la source linéaire. Une deuxième modélisation de la résolution a été réalisée en plaçant le même capillaire dans un cylindre d'eau de 6 cm de diamètre afin de visualiser l'impact du parcours du positon de l'iode-124 qui n'a pas pu être mis en évidence avec les mesures expérimentales de résolution spatiale dans l'air.

III.9.2 Résultats et discussion

La normalisation simulée obtenue pour une fenêtre en énergie de 250-750 keV et une fenêtre de coïncidence de 4,7 ns est présentée sur la figure III-25 comparée à la normalisation obtenue expérimentalement. Un profil est tracé sur la somme des projections de la coupe illustrée.

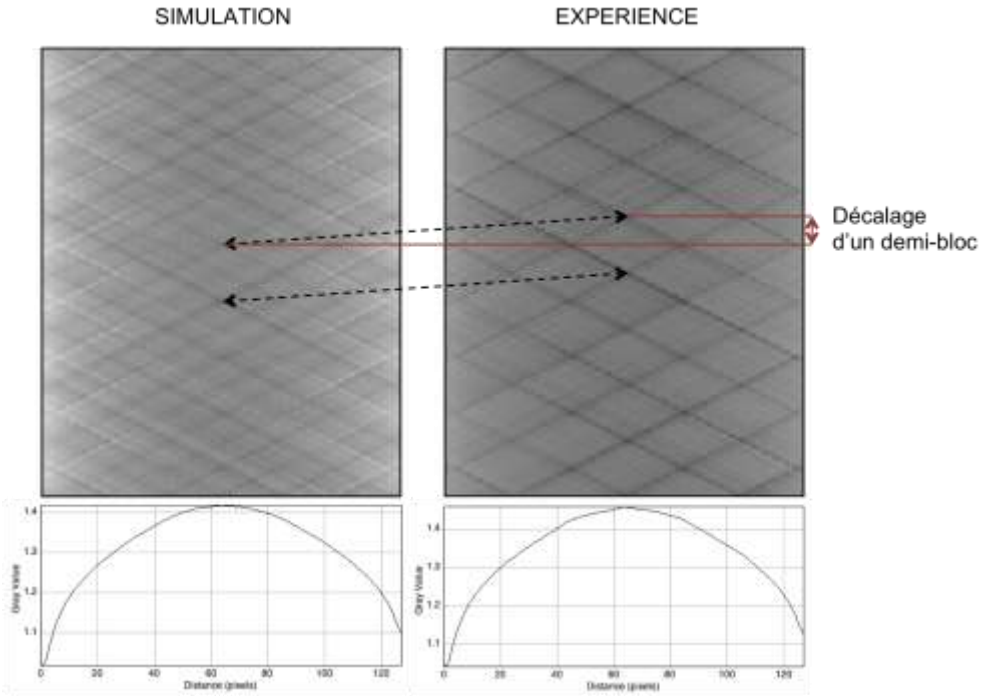


Figure III-25 : Comparaison des normalisations simulée et modélisée

Cette figure met en avant quelques différences entre la simulation et l'expérience. Les blocs de cristaux bien visibles sur la normalisation expérimentale le sont moins sur la normalisation simulée. Cet effet est surement dû à un nombre de particules généré plus faible en simulation et à un espacement entre les blocs un peu plus faible dans la simulation. Il existe également un décalage d'un demi-bloc de haut en bas du sinogramme. Cela peut s'expliquer par un mauvais positionnement dans la simulation du premier bloc de cristaux dans l'anneau de détection. Pour remédier ce problème une rotation de l'angle correspondant à un demi-bloc est appliquée sur l'image reconstruite des capillaires. La lecture du photomultiplicateur par quart de bloc est visible sur la normalisation simulée alors qu'elle ne l'est pas sur la normalisation expérimentale. Ces résultats montrent que la simulation de l'Inveon n'est pas exactement représentative de la géométrie du système de détection et de la lecture des impulsions en sortie des cristaux.

Les valeurs de résolutions spatiales simulées pour le fluor-18 et pour l'iode-124 sont plus petites de 0,6 mm que les résolutions spatiales expérimentales. Ces résultats sont un phénomène connu dans la simulation de systèmes TEP avec GATE (Merheb 2007). En effet, dans GATE la dégradation de la résolution spatiale lors du calcul de la position de l'impulsion par le photomultiplicateur n'est pas modélisée. Pour améliorer le modèle de l'Inveon, une distribution gaussienne est appliquée sur la position des photons détectés, lors de la conversion des données *root* au format mode-liste. Pour cela, un premier nombre aléatoire est tiré au hasard selon une loi gaussienne dont la largeur à mi-hauteur est de 0,72. Si ce nombre est compris entre -0,75 et 0,75 (les dimensions du cristal), la position du photon est inchangée. Si ce nombre est inférieur à -0,75, le *crystalID* du photon est déplacé de -1 et s'il est supérieur à 0,75 il est déplacé de +1. Ce flou est appliqué selon les axes x et y sur les coordonnées des photons dans le référentiel de l'Inveon. Suite à cette modification, les résolutions spatiales radiales et tangentielles simulées au centre du champ de vue sont de 1,7 mm pour le fluor-18 et de 1,8 mm pour l'iode-124, soit les mêmes valeurs que les résolutions spatiales expérimentales. La faible variation de la résolution spatiale dans l'air entre le fluor-18 et l'iode-124 est retrouvée avec la simulation. Si le capillaire est placé dans l'eau la résolution spatiale au centre du champ de vue dans les deux axes est de 1,9 mm pour le fluor-18 et de 3,4 mm pour l'iode-124. Les suppositions faites suites aux mesures expérimentales, sur l'absence d'impact du parcours du positon dans l'air sont confirmées par la simulation. Les distributions de l'annihilation des positons dans l'air et dans l'eau pour le capillaire rempli d'iode-124 et de fluor-18 sont représentées dans la figure III-26.

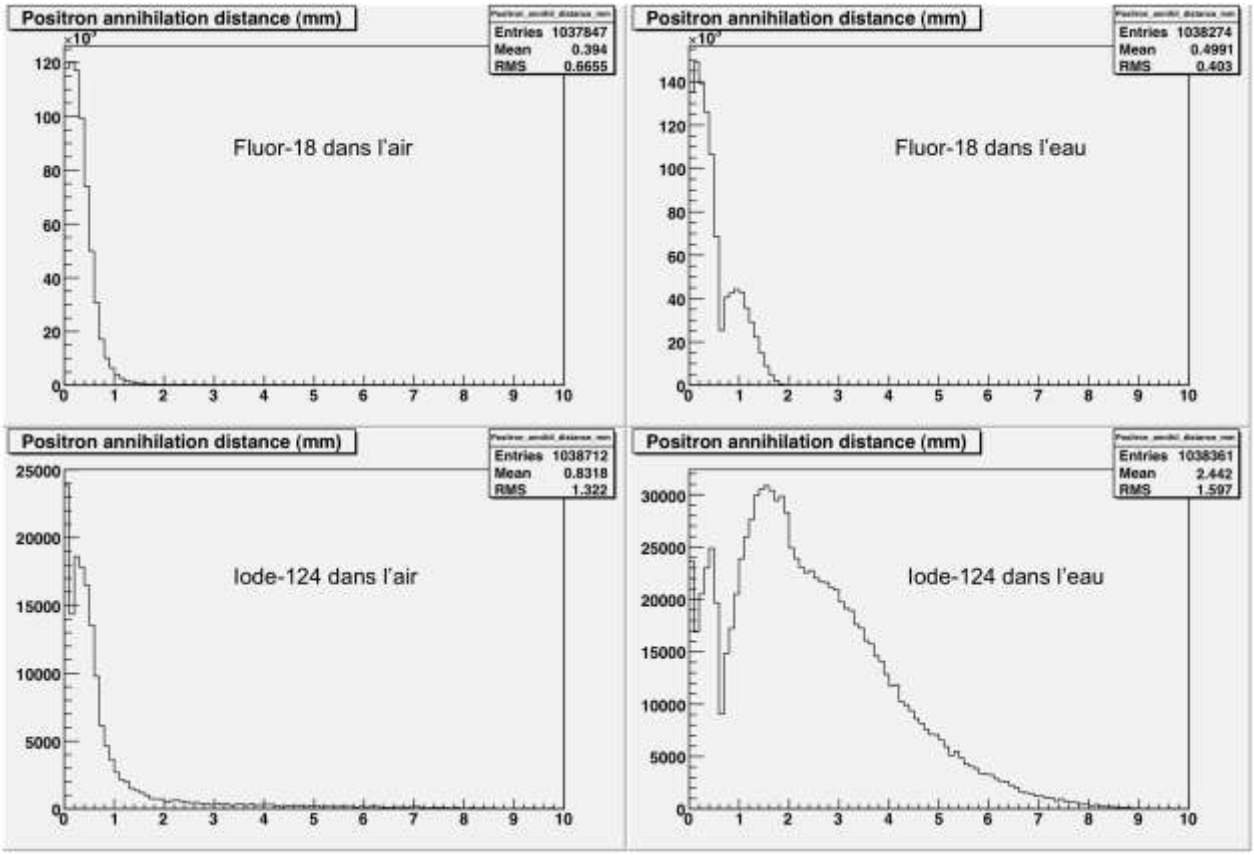


Figure III-26 : Distribution de la distance d'annihilation au point source de fluor-18 et d'iode-124 placée dans l'air et dans l'eau

Au regard de ces graphiques, il paraît tout à fait évident que la résolution spatiale dans l'air ne soit pas affectée par le long parcours du positon de l'iode-124.

La figure III-27 représente la variation de la résolution spatiale dans l'air le long de l'axe radial.

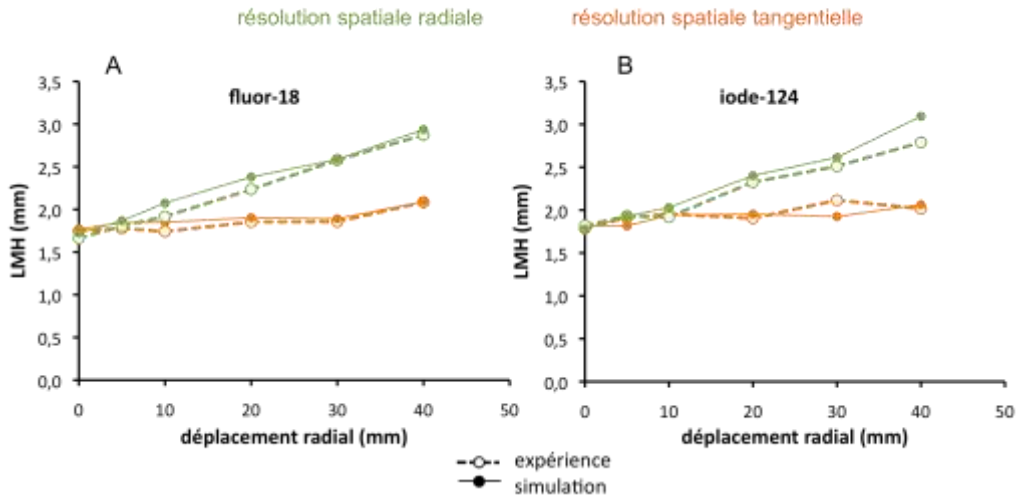


Figure III-27 : Résolutions spatiales radiales et tangentielle simulées et expérimentales d'un capillaire placé dans l'air rempli de fluor-18 ou d'iode-124

La variation des résolutions spatiales simulées est similaire à celle des résolutions spatiales expérimentales le long de l'axe radial avec une erreur inférieure à 10% sur l'ensemble des données.

III.10 Conclusion

La modélisation de la géométrie de l'Inveon et de la chaîne électronique de mise en coïncidence des événements détectés a été validée pour le fluor-18 et l'iode-124 pour un fantôme souris et pour les basses activités. Les résultats sur les taux de comptage, la sensibilité et la résolution spatiale montrent une très bonne concordance entre les données expérimentales et simulées pour le fluor-18. La contribution un peu élevée des photons de 602 keV de l'iode-124 dans la simulation entraîne des erreurs sur les taux de comptage et la sensibilité. Ce nombre de photons un peu trop important est probablement dû à une ignorance du fonctionnement exact du système de détection et de la chaîne électronique. L'estimation de la valeur des temps morts et du *pileup* n'est pas suffisante pour obtenir une simulation satisfaisante. Une meilleure connaissance de la chaine de détection serait nécessaire pour améliorer le modèle. Des modules plus adaptés au système de l'Inveon pourraient alors être développés dans GATE, notamment sur :

- le *readout* qui a été développé pour modéliser un photomultiplicateur et non un photomultiplicateur sensible à la position avec plusieurs canaux de dynodes ;
- La mémoire tampon (*buffer*) qui ne permet pas de modéliser celle présente sur le système Inveon. Dans la chaine de détection de l'Inveon, les *singles* et les coïncidences sont traités par une mémoire tampon de type FIFO (*First In First Out*) (Atkins et al. 2006). Les temps morts appliqués dans la modélisation de l'Inveon sur les *singles* et les coïncidences dans un mode paralysable ou non paralysable, ou le module *buffer* proposé par GATE ne peuvent pas représenter le fonctionnement d'une mémoire FIFO.

Cependant, le modèle de l'Inveon développé au cours de cette thèse sera utilisé principalement pour des petits volumes et avec de faibles activités injectées. Les effets du temps mort ou de la mémoire tampon sont alors plus faible et les erreurs de modélisation moins importantes même dans le cas de l'iode-124.

La conversion des données *root* de sortie de la simulation GATE au format mode-liste de l'Inveon a également été validée. Il est donc possible de reconstruire des images de données simulées sans toutefois pouvoir appliquer de correction d'atténuation ou de diffusée, la sortie d'une carte des densités simulée au format de l'Inveon n'ayant pas été développée au cours de cette thèse.

La suite de ce travail repose sur l'utilisation du modèle de la camera Inveon pour répondre aux questions soulevés lors des expériences réalisées avec l'iode-124 exposées dans le chapitre précédent : Quelle est réellement la distribution des coïncidences-γ pour des géométries différentes (avec ou sans activité, composé d'air ou d'eau) ? Quelle est la correction des coïncidences-γ la plus adaptée ? Quelle est la distribution de l'ensemble des coïncidences ?

CHAPITRE IV : CORRECTION DES COÏNCIDENCES-γ ET APPLICATIONS

IV.1 Introduction

Les deux principales sources de dégradation de l'image lors de l'utilisation de l'iode-124 sont le long parcours du positon et la présence des photons de 602 keV contribuant au bruit de fond. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la correction des photons-γ pour lesquels nous avons vu dans le chapitre II que l'application d'une fenêtre en énergie optimisée n'est pas suffisante pour les supprimer en totalité. Les études faites sur la distribution des coïncidences-γ de l'iode-124 ou d'autres isotopes (brome-76 ou ytrium-86) sont généralement basées sur la modélisation d'une caméra clinique pour laquelle les objets imagés sont de plus grande taille et pour laquelle les phénomènes de diffusion ont un impact plus important. Suite à ces simulations, diverses techniques de correction de ces coïncidences-γ ont été développées par soustraction d'une distribution uniforme, linéaire, ou quadratique ou par une estimation par modélisation analytique. La suite de ce travail porte sur l'évaluation de la distribution des coïncidences-γ dans plusieurs géométries de fantôme de dimensions similaires à une souris pour déterminer la correction la plus adaptée. L'ensemble des paramètres d'acquisition, des reconstructions et des corrections, optimisés sur des fantômes sont ensuite appliqués au cas d'une souris injectée à l'iode-124.

IV.2 Etude sur fantôme

IV.2.1 Modélisation

IV.2.1.1 Méthode

Pour répondre aux questions soulevées dans le chapitre II sur la distribution spatiale de l'ensemble des coïncidences dans une région uniformément remplie d'activité et dans une région sans activité, trois géométries différentes ont été modélisées. Une première simulation a été réalisée avec un cylindre d'eau de 35 mm de diamètre et de 55 mm de long rempli de "fastI124". Ce cylindre est placé au centre du champ de vue. Une deuxième simulation est réalisée avec le même cylindre dans lequel est insérée une deuxième région cylindrique de 10 mm de diamètre composé d'eau et sans activité. Pour cela le module *cold source* de GATE est utilisé. Cette région froide de même longueur que le plus gros cylindre est placée au centre de celui-ci. Enfin la géométrie précédente est gardée avec une région froide composée d'air à la place de l'eau. Pour chaque géométrie, une source de 3MBq est simulée avec un nombre total de 6.10^7 particules générées. Les sinogrammes pour chaque type de coïncidences sont créés : pour les coïncidences vraies, diffusées, fortuites et les *delays* ; les coïncidences vraies-γ, diffusées-y, fortuites-γ et *delays*-y comprenant

un seul photon-γ et enfin les coïncidences fortuites-2γ et *delays*-2γ créées avec deux photons-γ. Les images sont normalisées avec le fichier de normalisation simulée, et reconstruites avec l'algorithme 2DOSEM (matrice de 128 × 128 pixels) sans aucune correction. Pour augmenter la statistique de comptage l'ensemble des coupes du sinogramme et de l'image sont moyennées. La totalité des projections de la moyenne des coupes du sinogramme sont moyennées et la distribution spatiale de chacun des types de coïncidences est tracée. L'estimation des coïncidences-γ par une distribution uniforme et par une distribution linéaire sont également représentées sur le graphique de la distribution spatiale de l'ensemble des coïncidences. L'estimation par la distribution uniforme est réalisée de la même manière que dans les études précédentes, avec la valeur de la distribution égale à la moyenne des 10 pixels droits et des 10 pixels gauches de la projection totale. La distribution linéaire est établie sur ces mêmes pixels et une régression linéaire est calculée entre la moyenne des 10 pixels droits et la moyenne des 10 pixels gauches. Sur l'image moyennée, le profil est tracé sur une région d'intérêt rectangulaire de 10 pixels (7,76 mm) de hauteur centrée sur le fantôme. Les modélisations ont été faites pour des fenêtres en énergie de 250-750 keV, 250-590 keV et de 400-590 keV avec une fenêtre de coïncidence de 4,7 ns. La figure IV-1 résume les trois géométries modélisées dans cette étude et l'analyse des sinogrammes et des images obtenus pour chaque type de coïncidences.

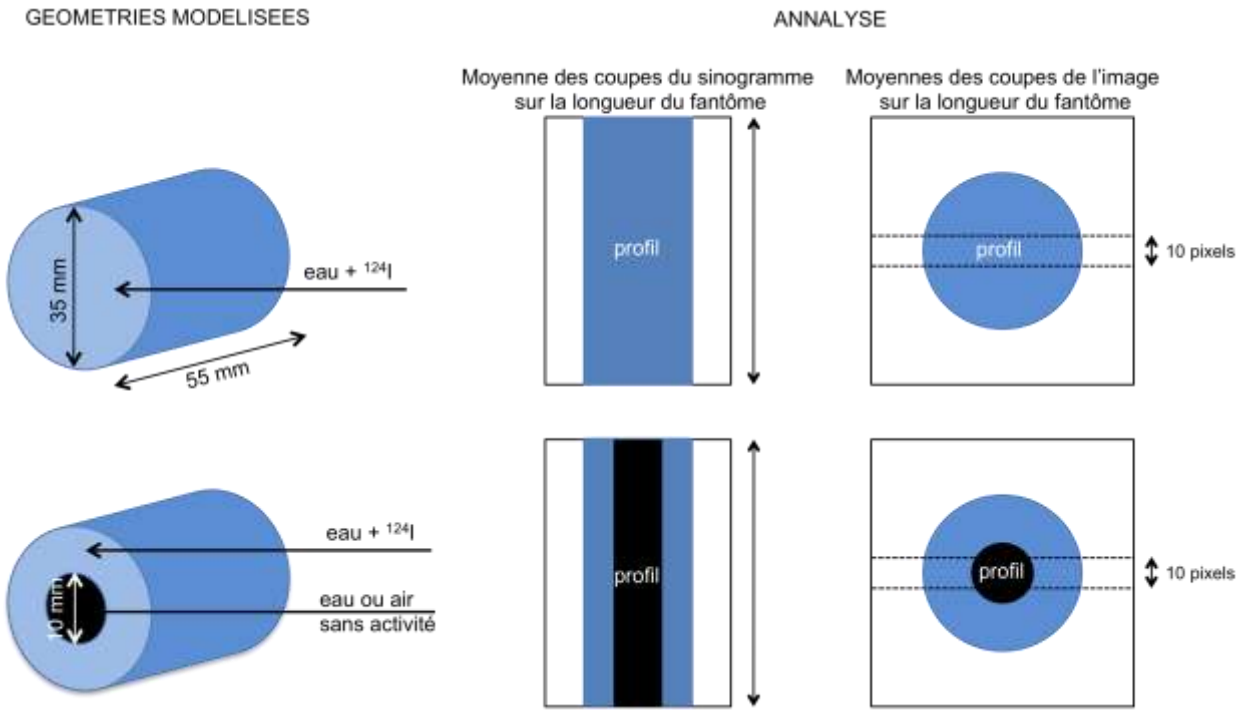


Figure IV-1 : Schéma récapitulatif des géométries modélisées et de l'analyse des données de l'étude sur la distribution spatiale des coïncidences

IV.2.1.2 Résultats et discussion

La contribution des coïncidences vraies, vraies-γ, diffusées, diffusées-γ, fortuites, fortuites-1γ et fortuites-2γ pour la simulation du fantôme cylindrique est illustrée dans la figure IV-2 pour les trois fenêtres en énergie.

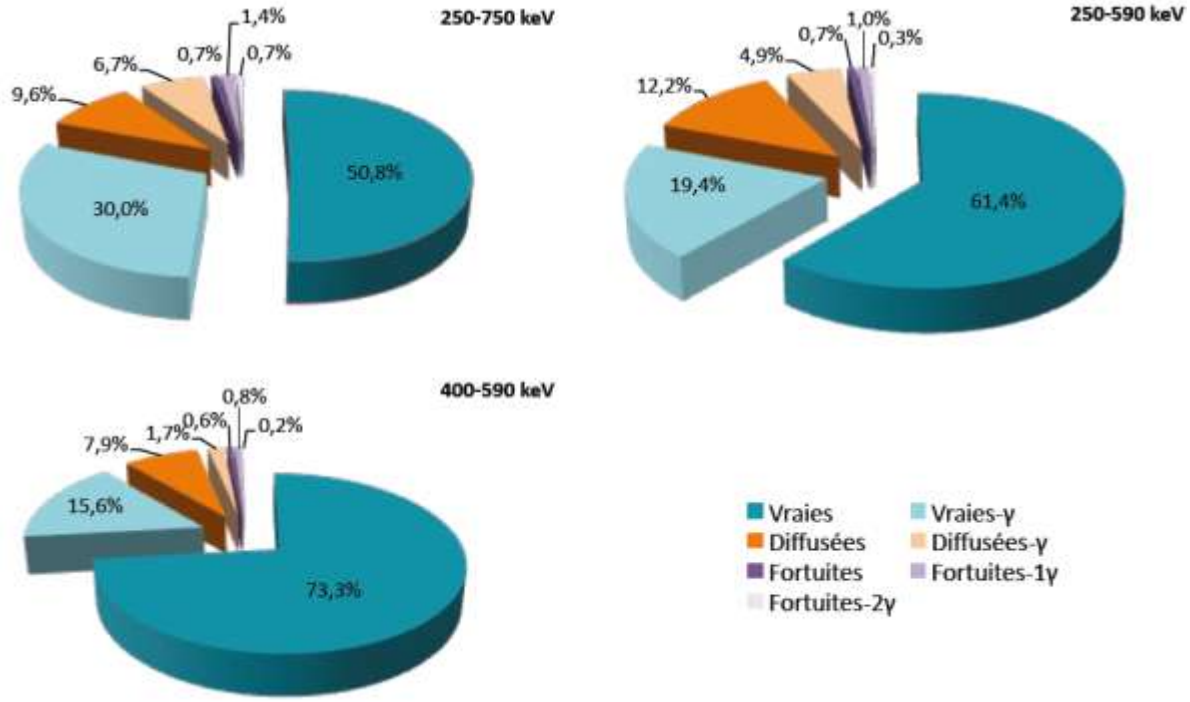


Figure IV-2 : Illustration de la contribution des coïncidences détectées pour la modélisation du fantôme cylindrique uniformément rempli d'iode-124 pour les trois fenêtres en énergie

La proportion des coïncidences pour lesquelles au moins un des photons est un photon-γ représente 38,9% de l'ensemble des coïncidences avec l'utilisation d'une fenêtre en énergie de 250-750 keV, 25,7% avec 250-590 keV et 18,2% avec 400-590 keV. Le taux de coïncidences vraies-γ est diminué de 10,6% avec l'utilisation du seuil haut de la fenêtre en énergie de 590 keV à la place de 750 keV. L'augmentation du seuil bas de 250 keV à 400 keV n'élimine pas seulement les coïncidences diffusées mais également une fraction des coïncidences vraies-γ. Ce résultat met en évidence la diffusion Compton des photons dans les cristaux avant le dépôt total de leur énergie. En effet, la proportion des coïncidences vraies pour lesquelles les deux photons ont déposé la totalité de leur énergie par un effet photoélectrique est de 31%, et de 34% pour les coïncidences vraies-γ. L'utilisation de la fenêtre en énergie de 400-590 keV par rapport à 250-750 keV permet d'augmenter la proportion du taux de coïncidences vraies de la moitié au trois quarts des coïncidences totales détectées.

Les distributions spatiales des coïncidences vraies, vraies-γ, diffusées et diffusées-γ dans le sinogramme sont tracées dans la figure IV-3. Les coïncidences fortuites ne sont pas représentées car leur

valeur est négligeable au vu des résultats précédents, et l'estimation par la mesure des *delays* est suffisante pour les soustraire à 90%. Sur ces graphiques est également tracée la distribution uniforme. L'estimation par une distribution linéaire n'est pas montrée car similaire à la distribution uniforme.

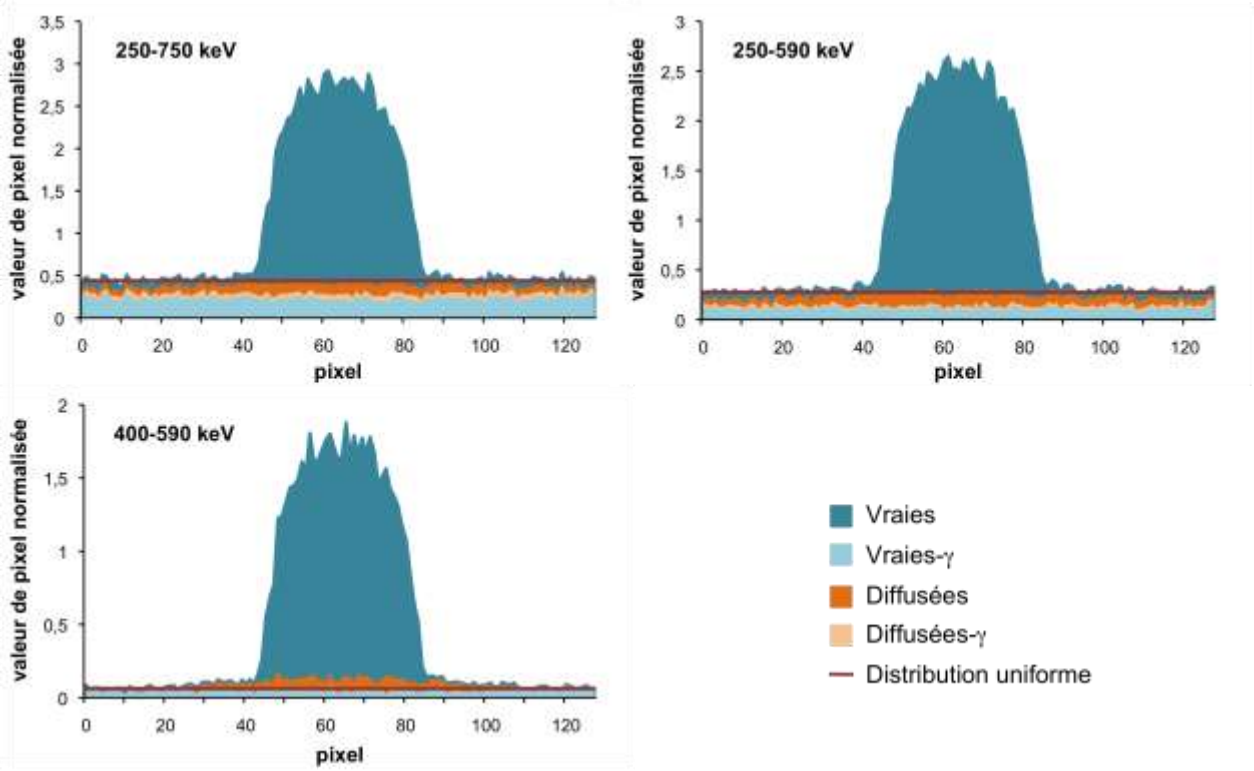


Figure IV-3 : Distribution spatiale des coïncidences dans le sinogramme du fantôme cylindrique rempli d'eau

Si la soustraction de la distribution uniforme estimée est appliquée pour les fenêtres en énergie de 250-750 keV et 250-590 keV, les coïncidences vraies-γ et toutes les coïncidences diffusées sont supprimées. La distribution uniforme surestime le nombre de coïncidences vraies-γ de 84% pour la fenêtre en énergie de 250-750 keV et de 138% pour la fenêtre en énergie de 250-590 keV. Dans le cas de la fenêtre en énergie de 400-590 keV, les coïncidences présentes en dehors du fantôme sont presque uniquement des coïncidences vraies-γ. Le nombre de coïncidences vraies-γ est alors surestimé de 28% et 30% du nombre total de coïncidences diffusées sont supprimées. On peut donc se demander quel sera l'effet de la correction des coïncidences diffusées sur les sinogrammes corrigés des coïncidences vraies-γ pour chacune des fenêtres en énergie. La proportion des coïncidences vraies supprimées par la soustraction de la distribution uniforme est de 7% pour chaque fenêtre en énergie.

Les distributions spatiales de chaque coïncidence tracées sur les images reconstruites par l'algorithme 2DOSEM du fantôme uniformément rempli d'eau et des fantômes avec les inserts air et eau sans activité sont représentées dans la figure IV-4. Ces images ont été acquises avec la fenêtre en énergie de 250-590 keV.

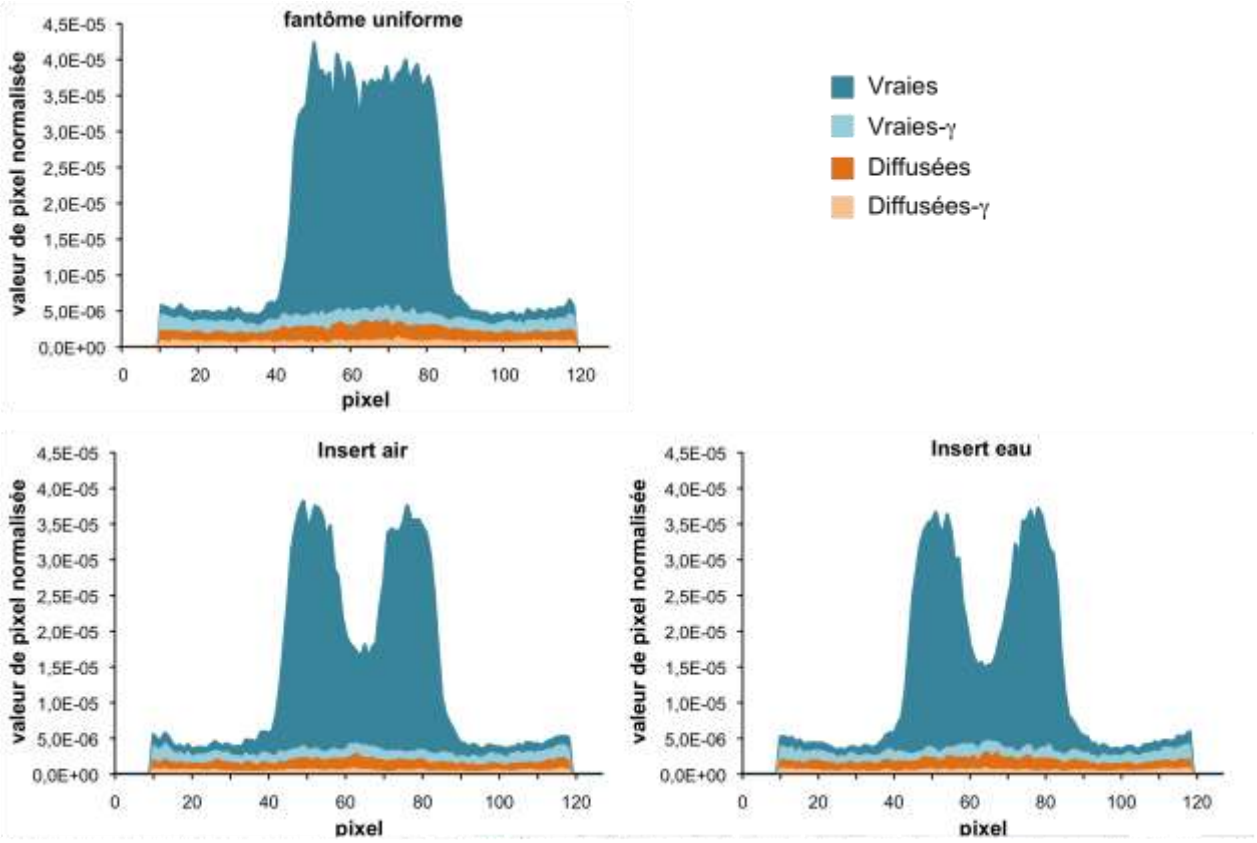


Figure IV-4 : Distribution spatiale des coïncidences sur les images du fantôme uniformément rempli d'eau et les deux fantômes avec des régions sans activité

Dans les régions sans activité, la contribution des coïncidences vraies est plus importante que celle des coïncidences vraies-γ. Le bruit de fond présent dans les images obtenues pour le fantôme de qualité d'image dans le chapitre II, est donc dû en majorité au long parcours des positons et à leur annihilation en dehors de leur région d'émission. Une adaptation de la fenêtre en énergie et une correction des coïncidences-γ ne seront donc pas suffisantes pour éliminer ces événements qui sont en réalité des coïncidences vraies. Les distributions des coïncidences vraies-γ, et de l'ensemble des coïncidences diffusées sont identiques pour chacun des fantômes. La correction des coïncidences-γ par la soustraction d'une distribution uniforme peut donc être appliquée sur toutes les géométries représentatives de la distribution de l'iode-124 dans une souris.

L'estimation des coïncidences-γ par une distribution linéaire est identique à l'estimation par une distribution uniforme dans le cas de l'imagerie du petit animal. Mais le nombre de coïncidences-γ est largement surestimé par cette méthode notamment pour les acquisitions faites avec les fenêtres en énergie de 250-750 keV et 250-590 keV. La correction des coïncidences-γ par la soustraction d'une distribution uniforme supprime toutes les coïncidences diffusées. L'application de la correction des coïncidences

diffusées est-elle pertinente dans ce cas ? Enfin le nombre de coïncidences vraies supprimé suite à la soustraction de la distribution uniforme est faible. Malgré les erreurs déterminées par la simulation, cette correction simple d'utilisation est appliquée sur les données acquises avec le fantôme d'image de qualité afin d'évaluer l'impact sur la quantification de l'activité.

IV.2.2 Expérimentation

IV.2.2.1 Méthode

Le fantôme de qualité d'image comprenant trois régions différentes (région uniforme, région avec les inserts air et eau, région avec les 5 capillaires) est rempli de 3 MBq d'iode-124. Les images sont acquises 20 min avec les trois fenêtres en énergie de 250-750 keV, 250-590 keV et 400-590 keV et une fenêtre de coïncidence de 4,7 ns. Les trois fenêtres en énergie sont utilisées pour évaluer l'effet de la correction des coïncidences-γ sur chacune des combinaisons d'acquisition. Les sinogrammes 3D reconstruits sont corrigés des coïncidences-γ par la soustraction d'une distribution uniforme. Les sinogrammes sont tout d'abord normalisés et pour chaque projection de chaque coupe, les valeurs des 20 pixels en bord du sinogramme (10 à droite + 10 à gauche) sont moyennées. La valeur moyenne est soustraite pour chaque pixel de la projection. Les sinogrammes corrigés des coïncidences-γ sont reconstruits avec l'algorithme 3DOSEM/MAP (2 itérations et 12 sous-ensembles de 3DOSEM suivi de 18 itérations de MAP avec un paramètre beta de 0,1) sans correction, avec seulement la correction d'atténuation et avec correction d'atténuation et de diffusé. Sur chaque image est appliquée l'analyse décrite pour les mesures expérimentales :

- calcul de la concentration radioactive moyenne et son coefficient de variation dans la région uniforme ;
- calcul des *spill-over ratio* dans les inserts air et eau ;
- calcul des coefficients de recouvrement des capillaires de 1, 2, 3, 4 et 5 mm de diamètre.

Les images sont calibrées en concentration radioactive comme il est décrit dans ce même chapitre avec un facteur établi sur des images corrigées des coïncidences-γ par la même soustraction de la distribution uniforme estimée.

IV.2.2.2 Résultats et discussion

Pour visualiser la distribution des coïncidences-γ estimées, les profils d'une projection d'une coupe des sinogrammes 3D acquis pour les trois fenêtres en énergie sont représentés dans la figure IV-5. Sur chacun de ces graphiques sont tracées les distributions uniformes estimées.

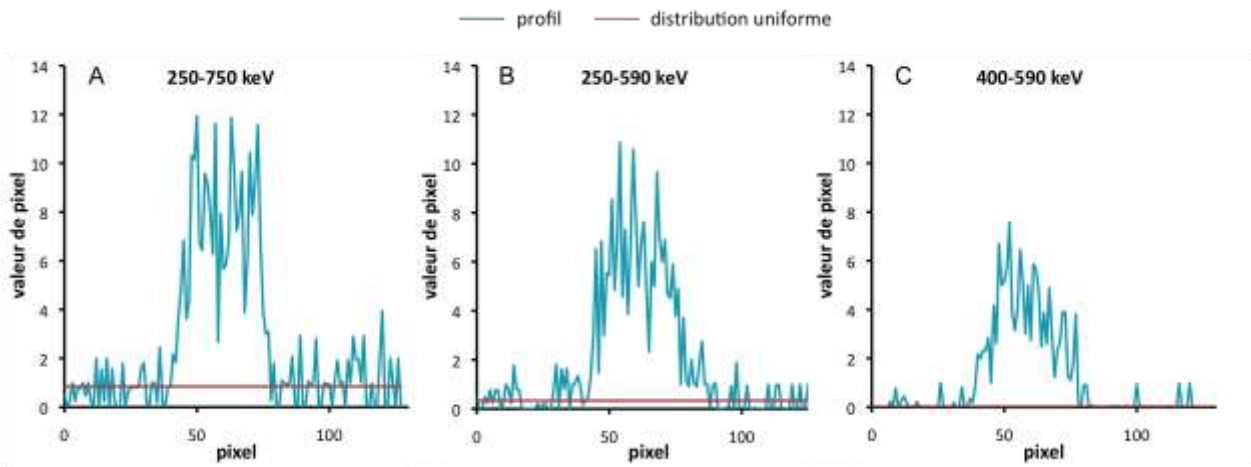


Figure IV-5 : Distribution uniforme estimée sur le profil d'une projection pour les fenêtres en énergie 250-750 keV (A), 250-590 keV (B) et 400-590 keV (C)

Les distributions uniformes estimées sur chacune de ces projections rejoignent les résultats trouvés avec la simulation. Pour l'acquisition avec la fenêtre en énergie de 400-590 keV, la valeur de la distribution est presque nulle.

Cette correction est appliquée sur chacun des sinogrammes et les images sont reconstruites avec l'algorithme 3DOSEM/MAP. La concentration radioactive moyenne et le coefficient de variation calculés avec la correction des coïncidences-γ sont représentés dans la figure IV-6, en comparaison des valeurs calculées sans correction des coïncidences-γ.

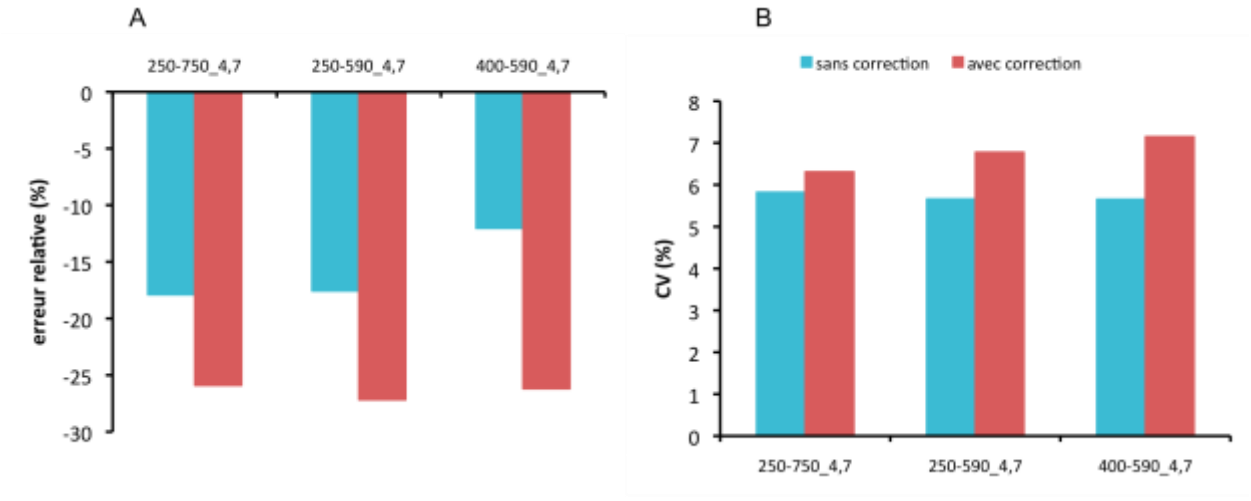


Figure IV-6 : Erreur relative (A) et coefficient de variation (CV) (B) calculés sur des images non corrigées et corrigées des coïncidences-γ

La quantification de la concentration radioactive sur une région uniformément remplie d'activité est dégradée par la correction des coïncidences-γ. L'erreur relative passe de -17% à -25% pour une fenêtre en énergie de 250-750 keV, soit environ le pourcentage de coïncidences vraies supprimées par la soustraction de la distribution uniforme (7%) trouvée avec la simulation. Et contrairement aux suppositions faites en

première partie du paragraphe, l'erreur augmente de façon plus importante pour la fenêtre en énergie de 400-590 keV. La soustraction de coïncidences par la correction des coïncidences-γ augmente le coefficient de variation. Cet effet est d'autant plus important que le nombre de coïncidences dans le sinogramme non corrigé est faible (fenêtre en énergie de 400-590 keV).

Les coefficients de recouvrement calculés sur les images de capillaires corrigées par une soustraction d'une distribution uniforme sont tracés sur la figure IV-7 en fonction du diamètre du capillaire.

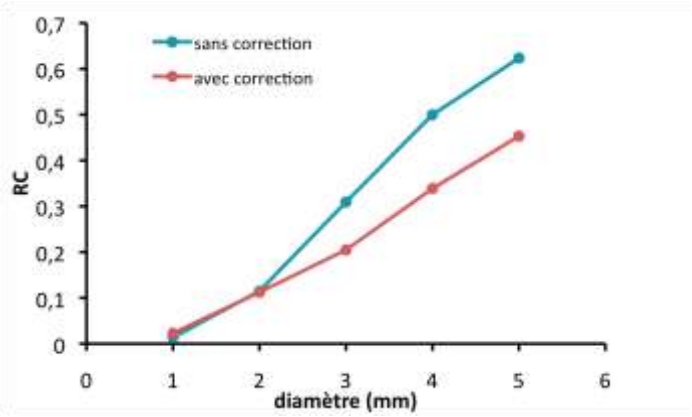


Figure IV-7 : Coefficient de recouvrement pour des images corrigées ou non des coïncidences-γ

Pour un capillaire de 5 mm de diamètre, le coefficient de recouvrement est diminué de 30% et est égal à 0,45 avec la correction des coïncidences-γ.

L'impact de la correction des coïncidences-γ sur les images avec les régions d'air et d'eau sans activité est illustré dans la figure IV-8. Le SOR_{air} (A) et le SOR_{eau} (B) sont calculés pour des images non corrigées de l'atténuation et du diffusé, corrigées seulement de l'atténuation (CA) et corrigées de l'atténuation et du diffusé (CA-CD). Ces résultats sont présentés pour les acquisitions faites avec une fenêtre en énergie de 400-590 keV

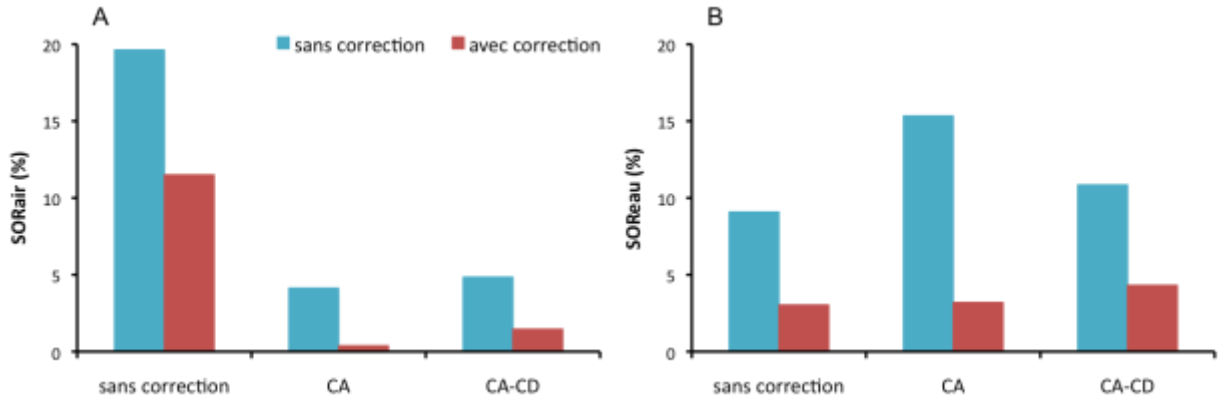


Figure IV-8 : Variation des SORair (A) et SOReau (B) avec la correction de l'atténuation (CA) et du diffusé (CD) sur les régions sans activité pour des images non corrigées et corrigées des coïncidences-γ

Pour les deux autres fenêtres en énergie, le comportement de ces deux variables est identique avec une diminution légèrement plus importante des *SOR* pour la fenêtre en énergie de 400-590 keV lorsque la correction des coïncidences-γ est utilisée. Cette correction permet de diminuer le nombre de coïncidences dans les inserts sans activité de -3,4% (de 4,8% à 1,4%) pour l'air et de -6,5% (de 10,8% à 4,3%) pour l'eau.

IV.2.3 Conclusion

L'étude par la simulation de la contribution des différentes coïncidences détectées dans une géométrie simple cylindrique d'émission de l'iode-124, a permis de mettre en évidence l'intérêt d'optimiser la fenêtre en énergie. Le nombre de coïncidences-γ est diminué de 48% avec l'utilisation d'une fenêtre en énergie de 400-590 keV par rapport à une fenêtre de 250-750 keV. Une correction des coïncidences-γ par la soustraction d'une distribution uniforme semble adaptée au vu de la distribution spatiale des coïncidences-γ dans chacune des configurations géométrique étudiées. Mais lorsque cette correction est appliquée sur des acquisition faites avec l'Inveon, le taux de coïncidences-γ est surestimé et la correction supprime une fraction des coïncidences vraies et des coïncidences diffusées. La quantification de l'activité est donc détériorée dans une région avec de l'activité. Cependant, une portion importante des coïncidences détectées dans des régions sans activité est supprimée lorsque la correction des coïncidences-γ est appliquée. La simulation de la même géométrie que celle acquise expérimentalement a permis de déterminer la provenance de toutes les coïncidences présentes dans les régions sans activité. Les coïncidences enregistrées dans des régions sans activité sont en majorité des coïncidences vraies et une correction du parcours du positon serait plus appropriée pour supprimer ces événements. Les expériences et les simulations réalisées avec des géométries simples cylindriques ont permis de déterminer les paramètres d'acquisition, les méthodes de reconstruction et les corrections optimales pour une quantification de l'activité d'iode-124 la plus réaliste. La suite de ce chapitre évalue l'influence des paramètres d'acquisitions, des reconstructions et des corrections sur la quantification de l'activité de l'iode-124 injectée dans une souris, afin de déterminer la pertinence d'une optimisation sur des fantômes cylindriques en amont d'une étude sur la souris.

IV.3 Etude expérimentale sur souris

IV.3.1 Méthode

Pour cette étude, cinq souris nude avec une xénogreffe de tumeur mammaire humaine (MDA MB 468) ont été imagées et ont ensuite été sacrifiées pour prélèvement des organes et comptage de la concentration radioactive. Chaque souris est injectée avec environ 3,5 MBq d'anticorps anti-CD138 (Syndecan 1, BB4) marqué à l'iode-124. La première souris est imagée 24h (J_1) après l'injection, la

deuxième 48h (J_2) après, la troisième 72 h (J_3) après, la quatrième 96 h (J_4) après et enfin la cinquième 168 h (J_8) après l'injection.

Pour évaluer l'impact de la fenêtre en énergie dans le cas d'une souris, les acquisitions sont réalisées pour les trois fenêtres en énergie de 250-750 keV, 250-590 keV et 400-590 keV avec une fenêtre de coïncidence de 3,4 ns. Pour la souris à J_1 l'acquisition a été faite sur 60 min pour la fenêtre de 250-590 keV et sur 30 min pour les deux autres fenêtres. Pour les souris à J_2, J_3 et J_4 les données sont acquises pendant 30 min. Enfin la souris acquise à J_8 est imagée pendant 1h avec seulement les deux dernières fenêtres en énergie. Les sinogrammes 3D des données sont rééchantillonées par la méthode FORE et les images sont reconstruites par les algorithmes 2DFBP (filtre rampe à la fréquence de coupure de Nyquist), 2DOSEM (4 itérations et 16 sous ensembles) et 3DOSEM/MAP (2 itérations et 12 sous-ensembles de 3DOSEM suivi de 18 itérations de MAP avec un paramètre beta de 0,1). Les données acquises sur 1h sont également reconstruites en deux images de 30 min pour étudier l'influence du temps d'acquisition sur les données mesurées. Les images sont reconstruites sans correction, avec seulement la correction d'atténuation et avec les corrections d'atténuation et de diffusé. La correction d'atténuation est réalisée à partir des images tomodensitométriques réalisées avec le système TDM couplé à la TEP. Le tube à rayon-X est porté à une tension de 80kV et une intensité de 500 μA. 360 projections sont acquises sur deux pas de lit afin d'imager la souris en entier. Les images TDM sont reconstruites avec une matrice de 512 × 512 × 1178 pixels. Pour les images corrigées de l'atténuation et de la diffusion, la correction de coïncidences-γ est également appliquée. La correction de ces coïncidences est réalisée de la même manière que pour le fantôme avec une soustraction d'une distribution uniforme.

A la suite des acquisitions TEP-TDM, les souris sont sacrifiées et plusieurs organes sont prélevés : la tumeur, le foie, les deux reins ensemble, l'intestin, les deux poumons ensemble, du muscle, la rate, le cerveau, le cœur et l'estomac. Chaque organe est pesé et le volume calculé (la masse divisée par la densité) en utilisant les densités des organes provenant de (ICRU-44 1989), (Woodard & White 1986). L'activité est mesurée avec un compteur gamma WIZARD. Ce compteur est étalonné au préalable pour convertir les cpm en activité en Bq. Les organes n'ayant pas tous le même volume, une courbe d'étalonnage est également réalisée entre le nombre de cpm et le volume d'activité placé dans le compteur. Les cpm (coups par minute) obtenus en sortie du compteur sont donc convertis en Bq et corrigés du volume. Pour établir un écart type, 3 mesures de l'activité dans les organes sont réalisées consécutivement. Pour chaque organe de chaque souris, une concentration radioactive est calculée. Cette concentration est comparée à celle déterminée sur les images acquises avec le TEP/TDM. Les volumes des organes sont déterminés sur les images TDM par segmentation manuelle. Ils sont ensuite appliqués sur les images TEP fusionnées par le logiciel Inveon Research Workplace de Siemens. Ce logiciel calcul la concentration radioactive moyenne sur le volume d'intérêt et l'écart type sur cette valeur.

Pour évaluer l'influence des paramètres d'acquisition, des algorithmes de reconstruction et des diverses corrections appliquées, sur la quantification de l'activité dans les organes, trois paramètres ont été calculés.

- L'erreur relative de la concentration radioactive moyenne mesurée sur l'image par rapport à la concentration radioactive mesurée par le compteur-γ.
- Le coefficient de variation par le rapport de l'écart type sur la concentration radioactive moyenne.
- Le contraste par le rapport entre la valeur maximale mesurée sur la tumeur et la valeur minimale en son bord.

Pour la pertinence de la comparaison, les concentrations radioactives moyennes mesurées sur les images acquises avec différentes fenêtres en énergie, donc à différents temps, sont corrigées de la décroissance en prenant pour référentiel temporel la première acquisition.

Les paramètres d'acquisition de l'image TDM n'ayant pas été optimisés au préalable, l'image de la souris acquise à J_1 n'est pas d'assez bonne qualité pour segmenter tous les organes. Pour cette souris seulement 3 organes (tumeur, cœur et cerveau) ont pu être segmentés.

IV.3.2 Résultats

Les résultats présentés en début de ce paragraphe évaluent l'influence des paramètres d'acquisition, de la reconstruction utilisée et des corrections appliquées. Ensuite, la faisabilité de la quantification du Syndecan 1 marqué à l'iode-124 est évaluée en fin de paragraphe.

IV.3.2.1 Influence du temps d'acquisition

Au temps J_8, les données ont été acquises sur une durée de 60 min, soit deux fois plus longtemps que pour les autres souris car l'activité présente était beaucoup plus faible. Pour évaluer la pertinence de l'augmentation du temps, les résultats obtenus pour 30 min et 60 min ont été comparés. Les erreurs relatives entre les activités volumiques mesurées par le compteur-γ et celles mesurées sur l'image, ainsi que les coefficients de variation sont représentés sur la figure IV-9 pour certains organes. Ces valeurs sont mesurées sur une image reconstruite par l'algorithme 2DFBP pour laquelle les corrections de l'atténuation et du diffusé ont été appliquées et pour une acquisition faite avec une fenêtre en énergie de 250-590 keV.

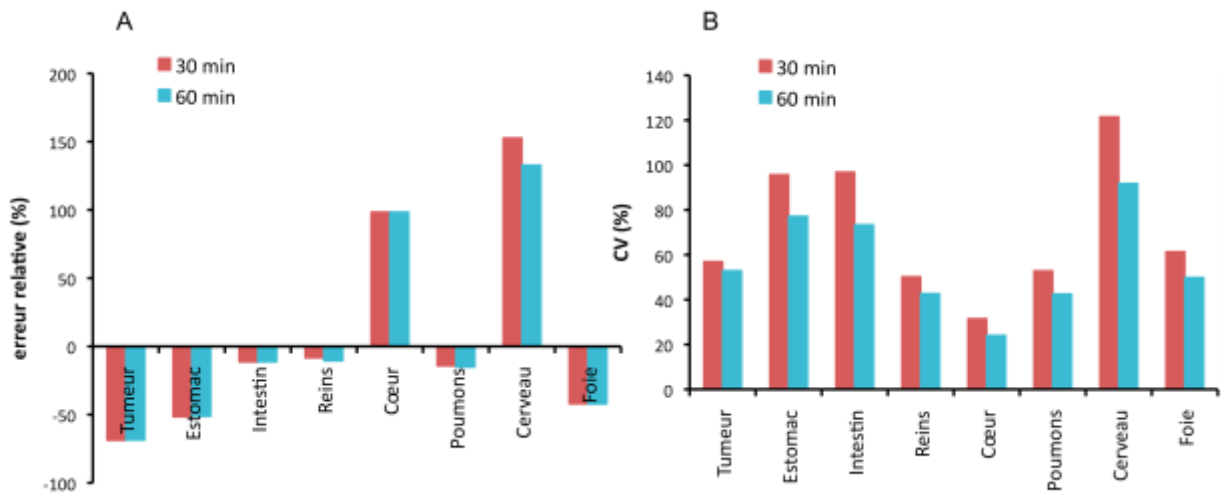


Figure IV-9 : Erreur relative (A) et coefficient de variation (CV) (B) sur les mesures faites sur les organes de la souris a J_8 pour 60 min et 30 min

Ces graphiques obtenus pour une fenêtre en énergie et une reconstruction données sont représentatifs des autres fenêtres en énergie et des autres méthodes de reconstruction. Globalement, sur tous les organes présentés l'augmentation du temps d'acquisition n'apporte pas d'amélioration dans la mesure de la concentration radioactive moyenne. Cependant l'écart type de cette activité moyenne est plus faible de 15% en moyenne lorsque le temps d'acquisition est multiplié par deux. Les images acquises sur une durée de 30 min et de 60 min sont représentées sur la figure IV-10 pour la souris acquise à J_1 et celle acquise à J_8. Ces images sont des images reconstruites par l'algorithme 3DOSEM/MAP avec correction d'atténuation et de diffusé. Des profils sont tracés sur la tumeur pour visualiser l'évolution du contraste.

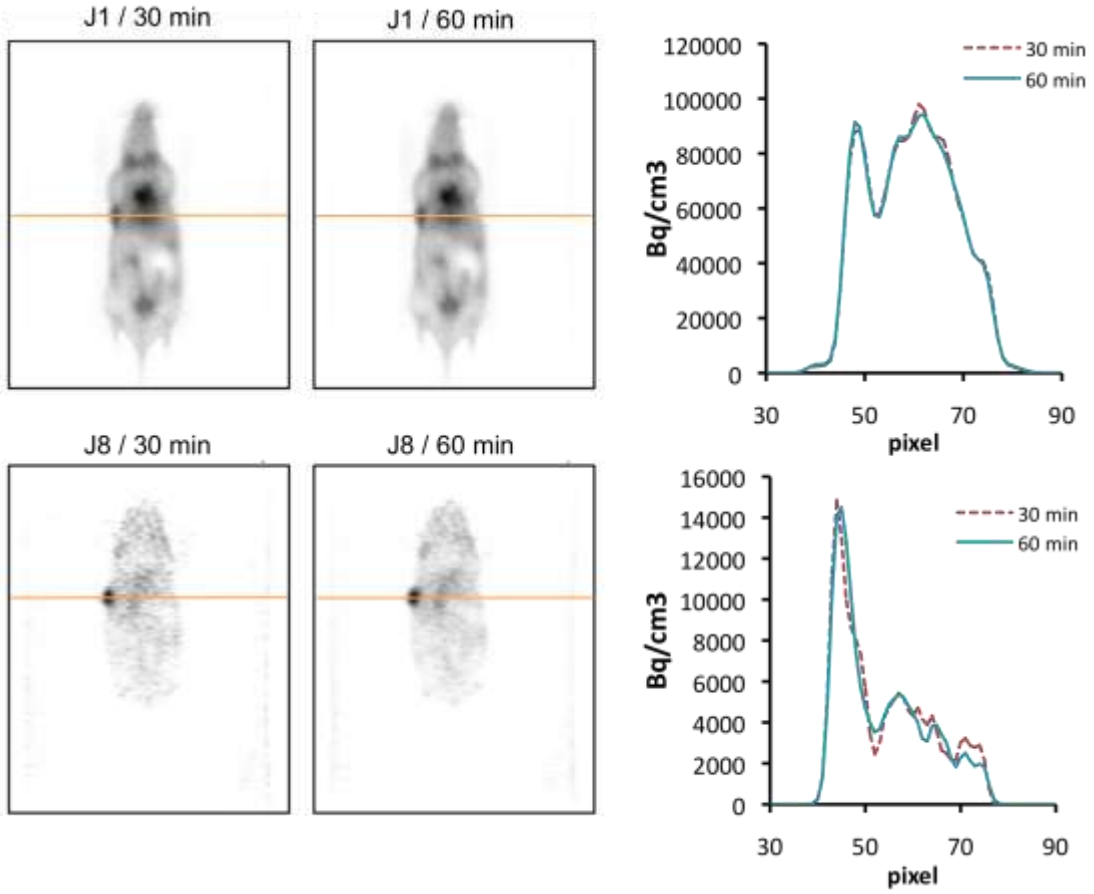


Figure IV-10 : Comparaison des images acquises à J_1 et J_8 sur 30 min et 60 min

L'augmentation du temps d'acquisition de 30 min à 60 min n'a pas d'influence sur les images acquises à J_1. Le contraste sur la tumeur n'est que très peu augmenté de 4% et il n'y a aucun effet sur l'uniformité et le bruit dans l'image. Pour la souris acquise à J_8, la multiplication du temps d'acquisition par deux semble visuellement améliorer la qualité d'image. Le nombre d'événements détectés plus important améliore la statistique de comptage avec une diminution du bruit et une meilleure uniformité de l'image. Cependant le contraste mesuré sur la tumeur n'est pas amélioré et est même détérioré avec une diminution de 30 %.

IV.3.2.2 Influence de la fenêtre en énergie

L'erreur relative entre la concentration radioactive moyenne mesurée sur l'image et celle mesurée par le compteur-γ est représentée sur la figure IV-11 A pour l'acquisition de la souris à J_2 avec les trois fenêtres en énergie. La variation du coefficient de variation est tracée sur la figure IV-11 B. Ces résultats sont obtenus sur une image reconstruite par l'algorithme 3DOSEM/MAP. Ces mêmes mesures réalisées sur les autres souris et pour les algorithmes de reconstruction 2DFBP et 2DOSEM ont le même comportement (cf. Annexe 2).

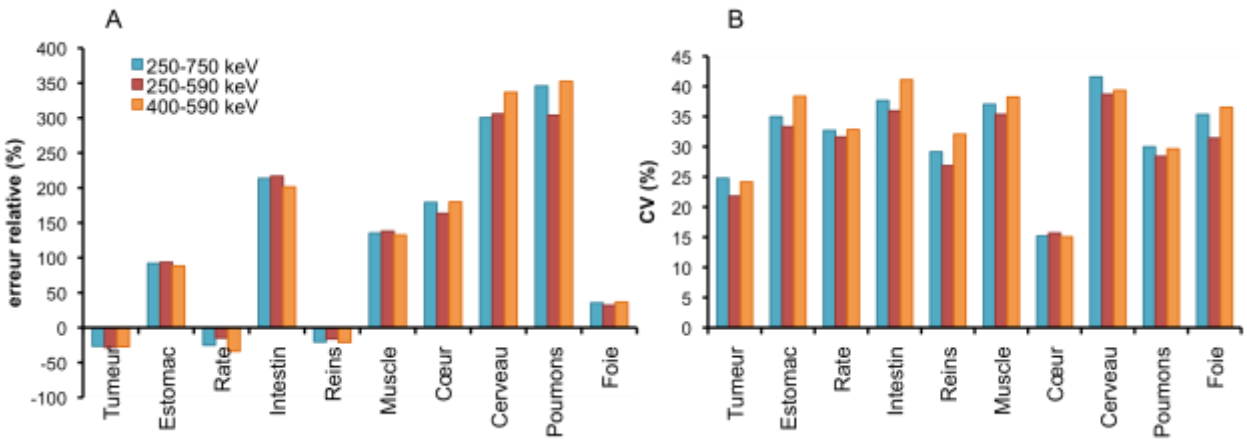


Figure IV-11 : Erreur relative et coefficient de variation (CV) pour différentes fenêtres en énergie calculés sur l'image de la souris acquise à J_2

Les résultats de la figure IV-11 A ne montrent pas de variation importante de la quantification de la concentration radioactive moyenne en fonction de la fenêtre en énergie. Les quelques différences ne sont pas identiques entre les organes. L'étude du coefficient de variation semble mettre en avant une précision des mesures supérieure pour la fenêtre en énergie de 250-590 keV. Dans la figure suivante les images de souris acquise à J_2 avec les trois fenêtres en énergie sont comparées sur la zone de la tumeur où le signal est important et sur la zone de l'estomac où le signal est faible. Des profils sur chaque image sont tracés et sont reportés sur un graphique pour comparaison et mesure du contraste (figure IV-12).

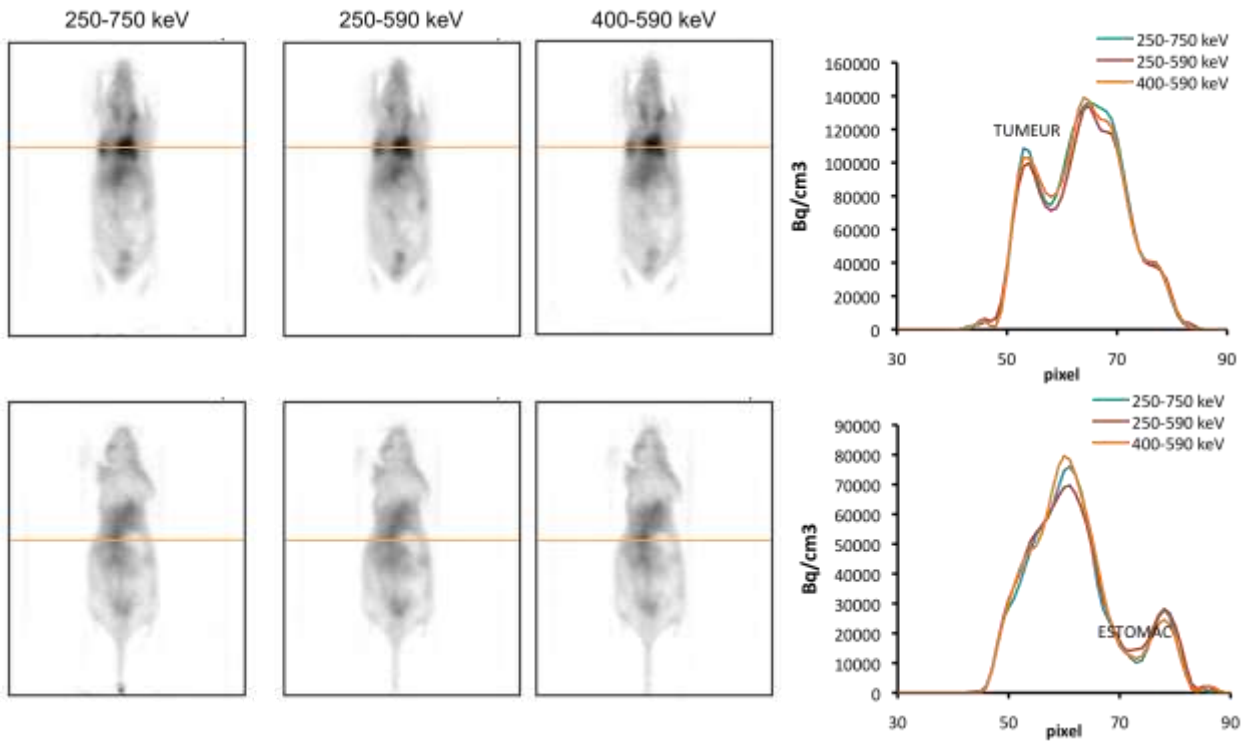


Figure IV-12 : Comparaison des images de souris acquise à J_2, obtenues avec différentes fenêtre en énergie pour la tumeur et l'estomac

Les mesures de contraste sur la tumeur ne mettent pas en évidence de paramètre d'acquisition plus adapté que les autres et visuellement aucune amélioration n'est apportée sur l'image que ce soit pour une région de forte activité (tumeur) où une région de faible activité (estomac).

IV.3.2.3 Influence de l'algorithme de reconstruction

Les données reconstruites par les algorithmes de reconstruction 2DFBP, 2DOSEM et 3DOSEM/MAP pour la souris au temps J_2 sont comparées. L'erreur relative entre la concentration radioactive calculée sur les images et celle mesurée par le compteur-γ est tracée pour chaque organe sur la figure IV-13 A. Le coefficient de variation est représenté sur la figure IV-13 B. Ces images ont été acquises avec une fenêtre en énergie de 250-590 keV. Ces résultats sont représentatifs des mesures obtenues pour les autres fenêtres en énergie et les autres souris (cf. Annexe 2).

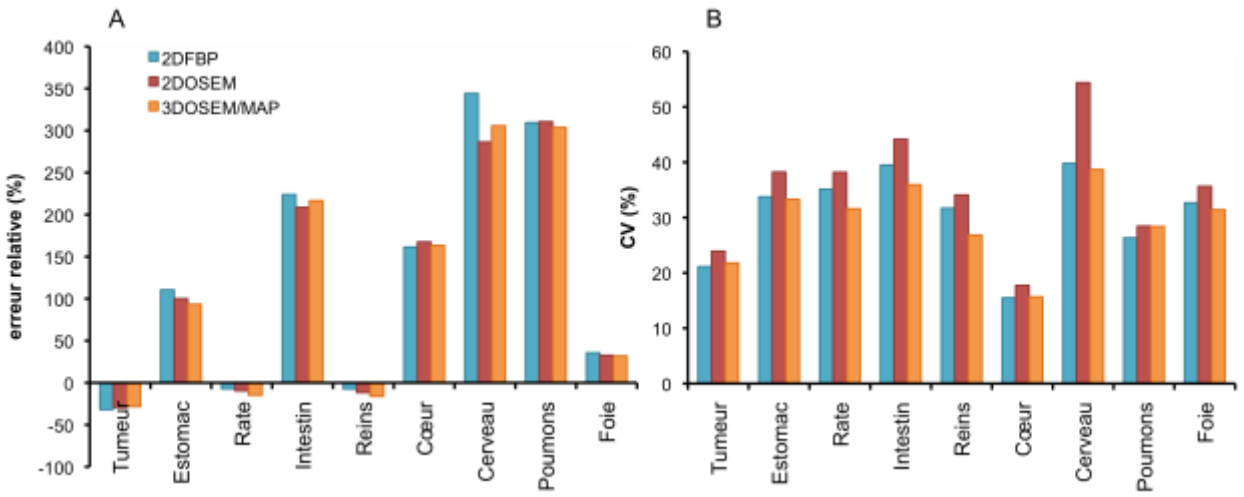


Figure IV-13 : Erreur relative et coefficient de variation (CV) pour différents algorithmes de reconstruction calculés sur les images de la souris acquise à J_2

La quantification de la concentration radioactive moyenne n'est pas influencée par l'algorithme de reconstruction choisi. La mesure est moins précise lorsque l'algorithme 2DOSEM est utilisé. Le coefficient de variation sur la mesure de l'activité est plus important pour tous les organes. Les images sont visuellement moins bruitées et plus lisses avec l'algorithme de reconstruction 3DOSEM/MAP où les volumes sont mieux définis (figure IV-14).

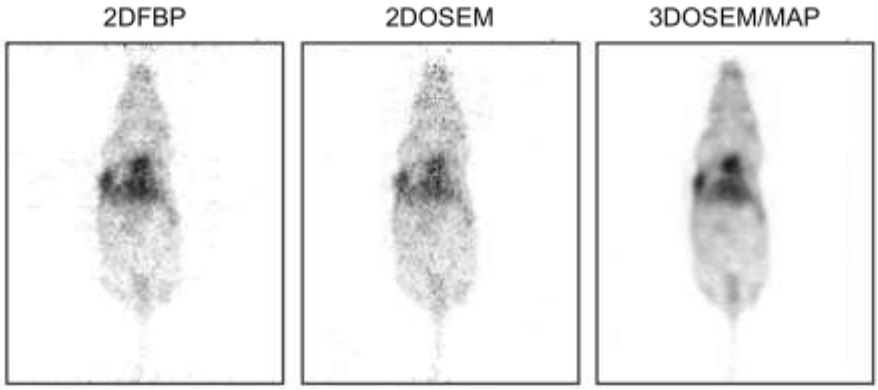


Figure IV-14 : Comparaison des images reconstruites par les algorithmes 2DFBP, 2DOSEM, 3DOSEM/MAP

IV.3.2.4 Influence de la correction d'atténuation et de diffusé

Les corrections d'atténuation et de diffusé ont un impact important sur la quantification de la concentration radioactive moyenne des organes. La figure IV-15 présente l'erreur relative et le coefficient de variation sur la mesure de la concentration radioactive faite sur des images sans correction, avec seulement la correction d'atténuation (CA) et avec les corrections d'atténuation et de diffusé (CA-CD).

Ces mesures sont réalisées sur des images de la souris acquise à J_2 avec une fenêtre en énergie de 250-590 keV et reconstruites par l'algorithme 3DOSEM/MAP.

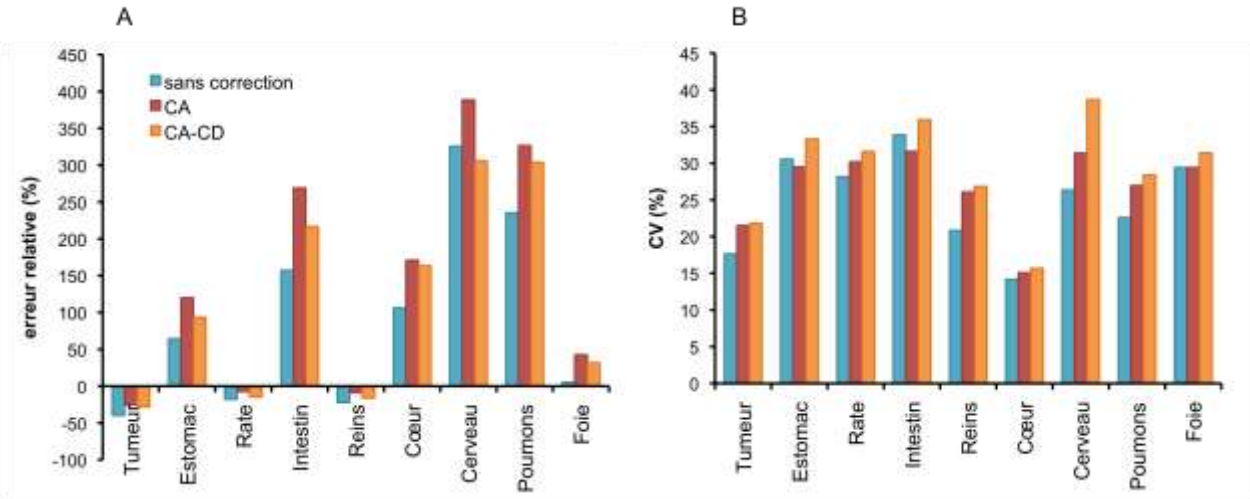


Figure IV-15 : Erreur relative et coefficient de variation (CV) pour des images non corrigées, corrigées de l'atténuation (CA) et corrigées de l'atténuation et du diffusé (CA-CD) (souris acquise à J_2)

D'un point de vue général, la quantification de l'activité moyenne volumique est dégradée par l'application des corrections d'atténuation et du diffusé. Les images non corrigées représentent mieux les mesures faites par le compteur-γ. De plus, la quantification est plus précise avec un coefficient de variation plus faible sur ces images non corrigées pour la majorité des organes. Une exception est faite pour la tumeur, la rate et les reins pour lesquels la quantification est meilleure lorsque seulement la correction d'atténuation est appliquée.

Les images reconstruites par du 3DOSEM/MAP et corrigées ou non de l'atténuation et du diffusé, de la souris acquise à J_3 sont illustrées dans la figure IV-16 pour la tumeur et l'estomac.

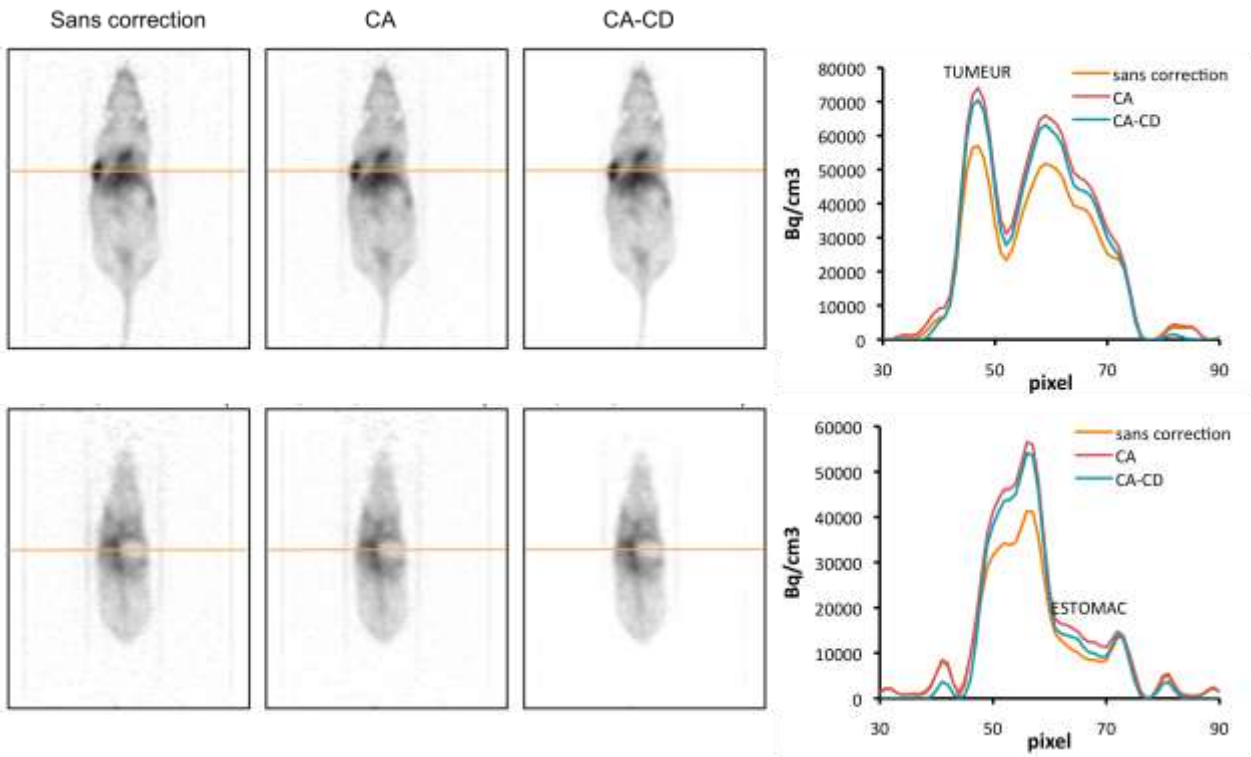


Figure IV-16 : Comparaison des images reconstruites sans correction, avec seulement la correction d'atténuation (CA) et avec la correction d'atténuation et de diffusée de la correction du diffusé (CA-CD) (souris acquise à J_3)

Les profils tracés sur les images confirment les résultats sur les erreurs relatives montrés dans la figure IV-15. Cependant, l'intérêt de la correction d'atténuation sur les organes dont la densité est proche de l'air est peu visible sur les images (pommons au dessus de la tumeur).

Par compromis l'application des corrections d'atténuation et du diffusé seront appliquées dans les prochaines études.

IV.3.2.5 Influence de la correction des coïncidences-γ

L'influence de la correction des coïncidences-γ sur la quantification de la concentration radioactive moyenne dans les organes est représentée sur la figure IV-17, par le calcul de l'erreur relative (A) et du coefficient de variation (B). Les résultats sont présentés pour la souris acquise à J_2 avec les fenêtres en énergie de 250-750 keV et de 400-590 keV.

Les images sont reconstruites par l'algorithme 3DOSEM/MAP et sont corrigées de l'atténuation et du diffusé.

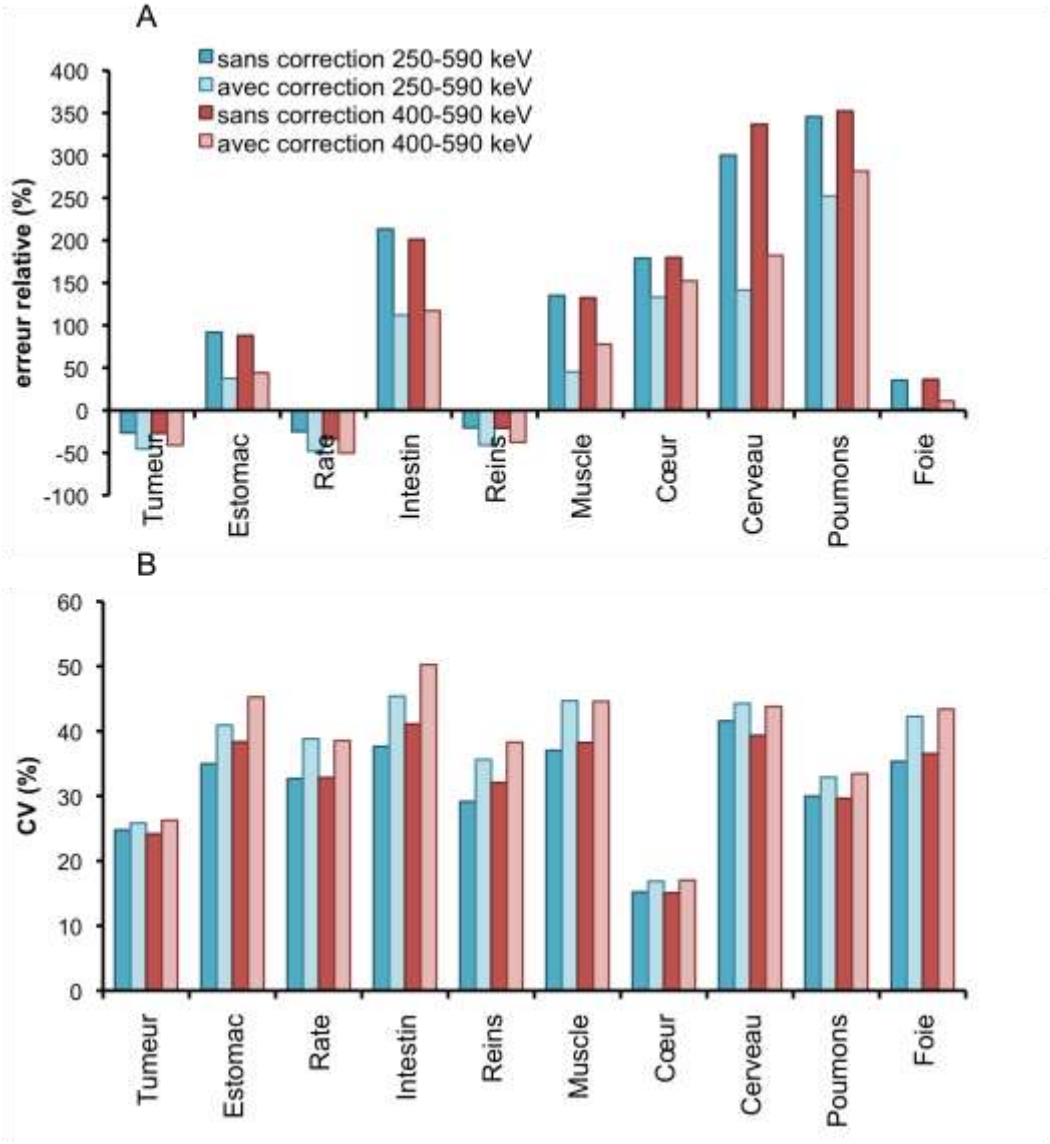


Figure IV-17 : Erreur relative (A) et coefficient de variation (CV) (B) pour des images corrigées ou non des coïncidences-γ (souris acquise à J_2)

La correction des coïncidences-γ détériore la quantification dans les organes où l'activité est plus importante. Mais cette détérioration est plus faible que l'amélioration de la quantification dans les organes où l'activité est faible. L'amélioration de la quantification sur ces organes fixant faiblement le Syndecan 1, est plus faible pour les images acquises avec une fenêtre en énergie de 400-590 keV que pour celles acquises avec une fenêtre de 250-590 keV. La précision sur la mesure de l'activité moyenne volumique sur les images est meilleure pour des images non corrigées des coïncidences-γ. Les images reconstruites pour cette souris sont représentées avec le même contraste dans la figure IV-18 avec la correction ou non des coïncidences-γ. Des profils sont tracés sur la tumeur et sur l'estomac.

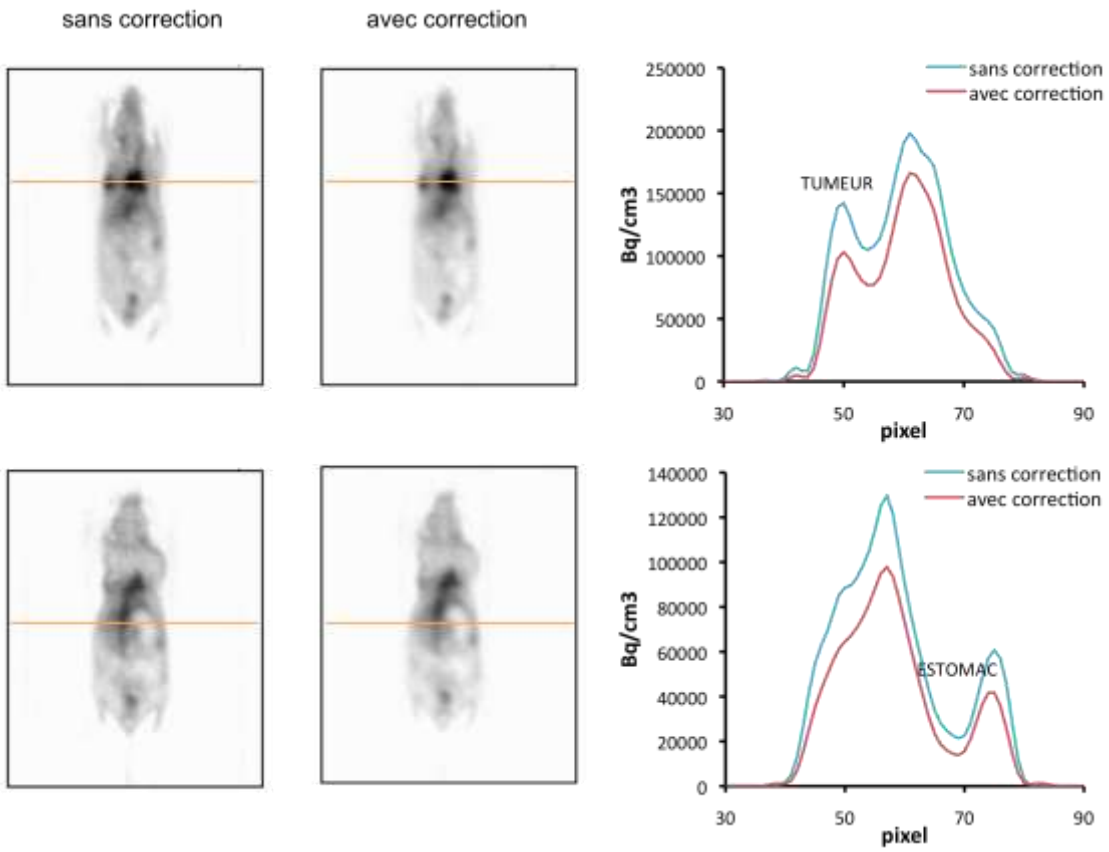


Figure IV-18 : Images de la tumeur et de l'estomac de la souris acquise à J_2 et reconstruites avec et sans correction des coïncidences-γ

Le contraste calculé pour les images corrigées des coïncidences-γ est identique à celui calculé pour des images non corrigées pour la tumeur et l'estomac. La soustraction des coïncidences-γ n'apporte pas d'amélioration visuelle sur les images.

IV.3.2.6 Distribution du Syndecan 1 marqué à l'iode-124

Les erreurs de quantification de la concentration radioactive moyenne pour certains organes sont très importantes. Dans le cas des images reconstruites avec l'algorithme de reconstruction 3DOSEM/MAP corrigée de l'atténuation, du diffusé et des coïncidences-γ, les erreurs relatives sont comprises dans un intervalle allant de 250% pour les poumons, à -50% pour la rate. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la possibilité de déterminer la distribution au cours du temps du Syndecan 1 marqué à l'iode-124 dans les organes d'une souris. Pour cela, une première étape a consisté à comparer les volumes des organes obtenus *in vivo* par la segmentation des images TDM, avec ceux mesurés *ex vivo* après le sacrifice des souris. Le tableau IV-1 présente les volumes des organes mesurés *in vivo* et *ex vivo* pour la souris étudiée à J_2.

organes	*ex vivo* (mm^3)	*in vivo* (mm^3)	erreur relative
tumeur	49	48	-2,0%
foie	1709	2209	29,3%
reins	477	515	7,9%
intestin	336	3137	833,6%
poumons	835	828	-0,8%
cerveau	432	463	7,2%
cœur	180	312	73,3%
estomac	1033	939	-9,1%

Tableau IV-1 : volumes *ex vivo* et *in vivo* des organes de la souris J_2

Le volume des intestins mesuré sur les images TDM est nettement supérieur au volume mesuré *ex vivo*. Ceci s'explique par la difficulté de définir le contour des intestins et de différentier l'intestin grêle du colon sur les images TDM. Dans le cas du cœur, celui-ci est rempli de sang lors de l'acquisition de l'image et se vide rapidement après le sacrifice de la souris, d'où une différence importante entre les valeurs *in vivo* et *ex vivo*. Pour ces deux organes, les distributions du syndecan 1 obtenues *in vivo* et *ex vivo* ne sont pas comparables.

Pour la tumeur, le foie, les reins, les poumons, le cerveau et l'estomac, la distribution au cours du temps de l'anticorps radiomarqué, obtenue avec la mesure de l'activité par le compteur-γ est comparée à la distribution obtenue avec les images. Les résultats sont présentés dans la figure IV-19 pour les images corrigées ou non des coïncidences-γ. Pour chaque souris étudiée à un temps donné, le pourcentage d'activité injectée par gramme de tissu (%AI/g) est calculé. Pour cela, la concentration radioactive moyenne est multipliée par la densité de l'organe et est normalisée par l'activité injectée à la souris, corrigée de la décroissance radioactive.

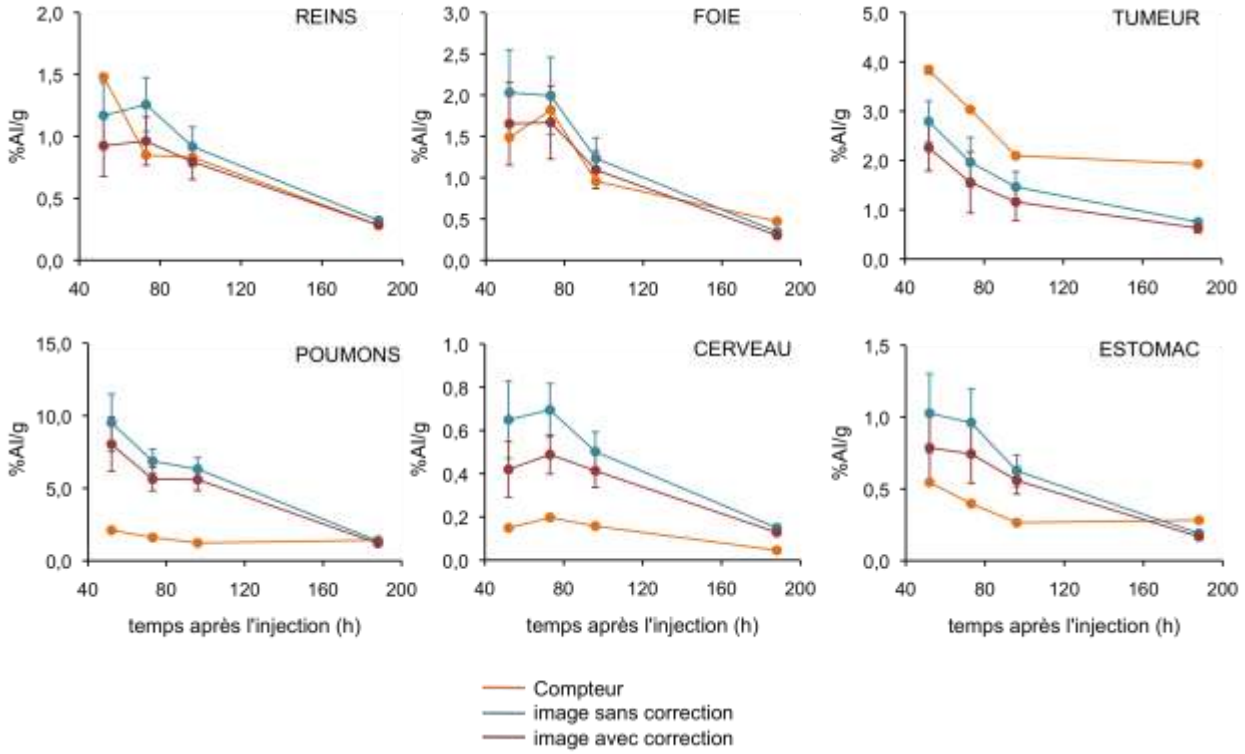


Figure IV-19 : Distribution du Syndecan 1 marqué à l'iode-124 au cours du temps pour 6 organes, mesurée avec le compteur-γ et calculée sur des images corrigées ou non des coïncidences-γ

Pour la tumeur et les reins, la distribution obtenue sur les images non corrigées des coïncidences-γ est plus proche de la distribution calculée avec le compteur-γ. Pour les 5 autres organes, la correction des coïncidences-γ permet de se rapprocher de la distribution du compteur-γ. Les distributions pour le foie et les reins mesurées sur les images sont très proches des distributions mesurées avec le compteur-γ.

IV.3.3 Discussion

La concentration radioactive du Syndecan 1 marqué à l'iode-124 n'est pas bien quantifiable avec l'imagerie TEP en comparaison de la méthode de référence impliquant le sacrifice de l'animal. De plus, les erreurs de quantification ne sont pas identiques d'un organe à l'autre. L'augmentation du temps d'acquisition, le rétrécissement de la fenêtre en énergie de 250-750 keV à 400-590 keV, et l'utilisation de l'algorithme de reconstruction 2DFBP, 2DOSEM ou 3DOSEM/MAP n'ont pas d'influence sur la quantification de la concentration radioactive moyenne dans les organes d'une souris. L'impact des corrections d'atténuation et de diffusé sur la quantification de l'activité n'est pas identique sur tous les organes. En majorité, il est préférable de ne pas appliquer de correction. Cependant, la quantification de l'iode-124 dans la tumeur est meilleure sur une image corrigée seulement de l'atténuation. Par compromis, le choix s'est porté sur les images corrigées de l'atténuation et du diffusé. La correction des coïncidences-γ par la soustraction d'une distribution uniforme n'améliore pas la quantification de l'activité

dans la tumeur. En revanche, la correction apporte une amélioration de la quantification dans la majorité des autres organes.

La concentration radioactive mesurée dans la tumeur, la rate et les reins est sous-estimée par l'imagerie d'environ 25 %, pour une image non corrigée des coïncidences-γ. Ces organes sont de petits volumes de 3 à 4 mm de diamètre et comprennent du Syndecan 1. Comme il a été montré avec les mesures expérimentales sur les capillaires du fantôme de qualité d'image remplis d'iode-124, l'effet de volume partiel diminue l'activité comprise dans le volume réel. Pour un capillaire de 4 mm de diamètre, 70% de l'activité est confinée dans le volume du capillaire. La segmentation des organes étant faite sur les images TDM, on peut considérer que l'erreur de quantification est uniquement due à l'effet de volume partiel. Pour l'iode-124 en imagerie du petit animal, cet effet de volume partiel est principalement causé par le long parcours des positons. Une correction de ce phénomène améliorerait la quantification sur ces organes. Le cœur est également un organe de petite taille comprenant du Syndecan 1, mais l'erreur faite sur la mesure de la concentration radioactive par l'imagerie est de +180%. Le volume du cœur n'est pas difficile à déterminer sur les images TDM et l'erreur provient probablement de la différence entre l'activité réellement mesurée par le compteur et l'activité calculée dans le volume défini sur l'image. En effet, lorsque la souris est sacrifiée et le cœur prélevé le sang ne circule plus et le cœur se vide. Or par exemple pour la souris acquise à J_2, le pourcentage d'activité injectée par gramme de sang est de 3,17%, supérieure à tous les autres organes, et sur l'image la souris est en vie. On peut donc estimer que la mesure faite par le compteur et celle faite sur l'image ne sont pas comparables. Les poumons et le cerveau sont des organes facilement définissables sur les images TDM sans présence de Syndecan 1. L'erreur très importante pour ces deux organes, même pour des images corrigées des coïncidences-γ, s'explique par le long parcours des positons et leur annihilation dans l'ensemble de la souris, comme il a été démontré lors de la simulation du fantôme cylindrique avec des régions sans activité. L'estomac, les intestins et le muscle sont des organes sans présence de Syndecan 1 dont les contours sont peu visibles sur les images TDM. Les erreurs proviennent donc d'un volume mal défini et également du long parcours des positons de l'iode-124. Enfin, le foie est l'organe qui présente la plus petite erreur (3%) lorsque la correction des coïncidences-γ est appliquée. C'est un organe comprenant du Syndecan 1 mais de façon hétérogène et pour lequel les contours sont peu faciles à déterminer sur les images TDM. Son très grand volume par rapport aux autres organes permet de déterminer une concentration radioactive moyenne correcte.

La détermination de la distribution du Syndecan 1 marqué à l'iode-124 par l'imagerie TEP est possible pour les organes comme le foie et les reins, pour lesquels les écarts entre la distribution mesurée à partir des images et celle établie avec le compteur-γ sont faibles à tous les temps d'acquisition. Pour la tumeur l'écart entre les deux distributions est presque constant au cours du temps. On peut donc envisager la détermination par l'imagerie de la distribution du Syndecan 1 dans la tumeur, avec l'utilisation de corrections plus appropriées. Pour les autres organes comme les intestins, le cœur, les poumons et

l'estomac, les erreurs trop importantes explicitées précédemment sur la quantification de l'activité ne permettent pas de déterminer une distribution du Syndecan 1.

IV.4 Conclusion

La modélisation d'une forme géométrique cylindrique simple a confirmé l'intérêt du rétrécissement de la fenêtre en énergie de 250-750 keV à 400-590 keV établi par l'expérimentation, pour éliminer la moitié des coïncidences vraies-γ. Cependant, lors de l'expérimentation faite sur des souris, l'utilisation d'une fenêtre en énergie de 400-590 keV n'apporte aucune amélioration sur la quantification de l'activité dans les organes. L'optimisation au préalable de la fenêtre en énergie sur un fantôme de forme géométrique n'est pas pertinente pour l'imagerie de la souris.

Le tableau IV-2 résume l'impact des corrections d'atténuation et de diffusé sur la quantification de la concentration radioactive dans un fantôme et dans les organes d'une souris. L'erreur de quantification de la concentration radioactive la plus faible est représentée par la valeur 2 et la plus importante par la valeur 0. Les résultats obtenus sur la région d'air sans activité du fantôme ne peuvent être comparés avec ceux obtenus pour la souris. Les poumons, organes dont la densité est proche de l'air (0,26), ont une faible activité de Syndecan 1 et ne peuvent donc pas être utilisés pour la comparaison.

	Région avec de l'activité		Région avec très peu ou pas d'activité composée d'eau	
	Fantôme	Souris (Tumeur)	Fantôme	Souris (Cerveau)
Sans correction	0	0	1	1
Correction d'atténuation	2	2	0	0
Correction d'atténuation et de diffusé	1	1	2	2

Tableau IV-2 : Effet des corrections d'atténuation et de diffusé sur la quantification de l'activité

Les résultats obtenus sur la quantification de la concentration radioactive dans la tumeur aboutissent aux mêmes conclusions que ceux obtenus sur la région uniforme du fantôme de qualité d'image : la correction des coïncidences diffusées n'apporte pas d'amélioration sur la quantification. Pour le cerveau, organe pour laquelle l'activité mesurée par le compteur-γ est la plus faible, les corrections de l'atténuation et du diffusé améliorent la quantification comme pour la région remplie d'eau et sans activité du fantôme. Pour ces géométries une étude préalable sur le fantôme de qualité d'image est donc pertinente pour évaluer la précision de la correction de l'atténuation et des coïncidences diffusées. Cependant la majorité des organes présentent une faible quantité de Syndecan 1 et cette distribution n'est pas modélisée dans la géométrie du fantôme de qualité d'image. Dans ce cas la quantification de la concentration radioactive est la plus proche

lorsque aucune correction n'est appliquée. Il serait donc nécessaire pour une bonne évaluation sur fantôme de réaliser des acquisitions avec des contrastes différents.

La distribution spatiale des coïncidences-γ lors de la modélisation d'un fantôme cylindrique est bien uniforme, mais l'estimation de cette distribution sur les pixels en bord du sinogramme surestime fortement sa contribution, notamment pour une large fenêtre en énergie. L'ensemble des coïncidences diffusées sont supprimées pour les fenêtres en énergie de 250-750 keV et 250-590 keV d'où l'application inappropriée de la correction des coïncidences diffusées. La correction des coïncidences-γ par la soustraction d'une distribution uniforme diminue la quantité d'activité dans l'ensemble de la souris ou du fantôme. La quantification est donc dégradée pour une région avec de l'activité et est améliorée pour une région avec peu ou pas d'activité. La correction des coïncidences-γ par la soustraction d'une distribution uniforme est insuffisante pour éliminer l'ensemble des événements détectés dans des régions sans activité. La majorité de ces événements sont des coïncidences vraies pour lesquelles les photons d'annihilation sont émis loin du point d'émission du positon du fait de leur long parcours dans la matière. Une correction du parcours du positon permettrait de diminuer les coïncidences présentes dans des régions avec peu d'activité et diminuer l'effet de volume partiel sur les petits volumes comprenant du Syndecan 1.

Avec les algorithmes de reconstruction et les corrections disponibles sur le logiciel de l'acquisition de l'Inveon, la détermination de la distribution du Syndecan 1 marqué à l'iode-124 est envisageable pour les reins, le foie, la rate et la tumeur. Pour les autres organes, une correction du parcours du positon et une correction des coïncidences-γ plus adaptée sont nécessaires pour déterminer avec précision la distribution du Syndecan 1 marqué à l'iode-124.

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Conclusion

La quantification d'un radio-traceur marqué à l'iode-124 en imagerie TEP du petit animal n'est pas aisée. La faible probabilité d'émission des positons, leur long parcours dans la matière et l'émission de photons simples sont à l'origine d'importants artefacts sur les images reconstruites. L'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer la réponse de la caméra TEP Inveon de Siemens à l'iode-124 et de quantifier les biais induits par cet isotope. Pour cela, nous nous sommes basés sur des acquisitions expérimentales et sur la modélisation du système de détection par une approche Monte-Carlo. Les constatations faites expérimentalement, appuyées par la modélisation de la caméra Inveon, ont permis d'évaluer la pertinence de l'utilisation des corrections déjà existantes et développées généralement pour l'imagerie clinique.

Après une présentation des principes d'acquisition, de détection, de reconstruction des images et de corrections des divers phénomènes limitant la quantification de l'imagerie TEP, les performances de la caméra TEP Inveon ont été mesurées. Ces mesures expérimentales ont permis de déterminer les paramètres d'acquisitions adaptés à une réponse optimale de la caméra à l'iode-124. La méthode, utilisée généralement en imagerie clinique pour l'optimisation des paramètres d'acquisition (mesure du NECR), a été évaluée dans le cadre de l'imagerie du petit animal. Nous avons mis en avant le fait que la seule mesure du NECR n'était pas suffisante pour déterminer la fenêtre en énergie et la fenêtre de coïncidence optimales. Une étude complète de l'ensemble des performances détaillées dans les normes NEMA NU-4 2008 est indispensable. Cette première partie a permis de définir la combinaison de paramètres d'acquisitions (400-590 keV ; 2,8 ns) aboutissant à la quantification la plus précise de la concentration radioactive, lors de l'imagerie d'objets géométriques de taille similaire à une souris. L'étude expérimentale a permis de visualiser les conséquences des propriétés physiques de l'iode-124 sur les images mais n'a pas été suffisante pour bien comprendre les phénomènes physiques causant ces biais. Une modélisation de la caméra Inveon a donc été réalisée pour déterminer les corrections les mieux adaptées.

La modélisation de la caméra Inveon et sa validation ont fait l'objet de la deuxième partie de cette thèse. Ce travail a nécessité la prise en compte des différents modules composant l'ensemble de la chaîne de détection et de mise en coïncidence des événements. La validation de la caméra a été réalisée par la comparaison des performances obtenues expérimentalement avec les performances simulées. Celle-ci a requis le développement d'un module permettant la conversion des données de sortie de Gate (format *root*) au format de l'Inveon (mode-liste spécifique). Il a ainsi été possible d'analyser les données simulées

à l'aide des outils informatiques présents sur la console de visualisation et d'analyse de l'Inveon. Les données simulées ont ainsi pu être comparées directement aux données acquises. Les différents composants ou paramètres nécessaires à la modélisation de la chaîne de détection ont ainsi pu être estimés. Le modèle développé a été validé avec des erreurs inferieures à 10 % dans le cas d'objets de petite taille (souris) remplis de fluor-18. Dans le cas de la modélisation de l'imagerie à l'iode 124, pour des objets de la taille d'une souris, la résolution spatiale et la sensibilité sont cohérentes avec les mesures expérimentales, mais les taux de comptage simulés sont éloignés des valeurs expérimentales. Le modèle de l'Inveon n'est donc pas optimal. Une connaissance plus détaillée de la chaine de détection serait nécessaire pour éventuellement développer dans GATE des modules adaptés aux cas de l'Inveon (photomultiplicateur sensible à la position, mémoire tampon FIFO, etc.)

La modélisation de la caméra Inveon a ensuite été utilisée afin de visualiser la distribution spatiale de l'ensemble des coïncidences, et notamment des coïncidences vraies et des coïncidences dues aux photons simples émis par l'iode-124. Suite à cette étude, la correction des coïncidences-γ, par la soustraction d'une distribution uniforme ajustée sur les pixels en bord de projection, a semblé la plus appropriée. La modélisation a également démontré que la seule utilisation d'une correction des coïncidences-γ n'était pas suffisante pour éliminer les coïncidences détectées dans des régions sans activité. Une correction du parcours du positon améliorerait la quantification de l'activité et la qualité d'image.

Les résultats obtenus sur la quantification de l'activité suite à l'application des corrections d'atténuation, des coïncidences diffusées et des coïncidences-γ sont mitigés. Qu'il s'agisse d'objets tests ou de souris, ces corrections peuvent avoir un impact positif ou négatif sur la quantification selon la quantité d'activité présente dans la région observée. Pour une région hyper fixante, la seule correction d'atténuation est préconisée, sans application de la correction de diffusée et de coïncidences-γ. Pour des organes de la souris présentant peu d'activité, les corrections d'atténuation et de diffusée dégradent la quantification, et seule la correction des coïncidences-γ l'améliore. Par compromis, l'application des corrections d'atténuation et de diffusé est préconisée. La correction des coïncidences-γ améliore en majorité la quantification de la concentration radioactive. En conclusion de ce travail, nous pouvons dire que l'optimisation de la fenêtre en énergie par l'étude des performances du système TEP n'est pas nécessaire. En effet, la variation de ce paramètre d'acquisition n'a pas d'influence sur la quantification de l'activité dans les organes d'une souris injectée au Syndecan 1. En revanche, l'utilisation du fantôme de qualité d'image permet de prédire l'effet des corrections d'atténuation, de diffusé et de coïncidences-γ sur la quantification de l'activité dans les organes de la souris. Enfin une étude supplémentaire, incluant l'acquisition d'un fantôme présentant des contrastes différents permettrait de mieux modéliser la répartition de l'activité dans les organes de la souris.

La finalité de ce travail était d'étudier la possibilité d'établir une quantification précise de l'imagerie TEP des anticorps monoclonaux marqués à l'iode-124 et injectés dans la souris dans un contexte d'étude dosimétrique préclinique. En appliquant la méthode simple de correction des coïncidences-γ, ainsi que les algorithmes de reconstruction présents sur le logiciel fourni par le constructeur, la détermination de la distribution du radio-traceur avec une erreur raisonnable n'est faisable que pour la tumeur et quelques organes. La quantification à l'iode-124 par l'imagerie TEP avec l'Inveon est donc envisageable mais nécessite le développement de corrections plus précises.

Perspectives

Le modèle de caméra Inveon développé au cours de ce travail de thèse est disponible pour des études à l'iode-124, mais peut également être utilisé dans un autre contexte, pour d'autres isotopes. Les performances de la caméra pour différents isotopes peuvent ainsi être étudiées par modélisation, y compris dans des situations où l'étude expérimentale ne peut être réalisée directement (autorisations, disponibilité du radioélément, etc.). D'une manière générale la génération d'un modèle de caméra et sa validation permettent d'envisager la réalisation d'études d'optimisation de l'imagerie. Celles-ci peuvent aussi bien se substituer aux mesures expérimentales ou les compléter. La pénalité associée aux temps de calcul importants diminue avec le développement rapide de l'informatique et l'amélioration des performances de calcul de GATE. Pour éviter le stockage des fichiers de sortie *root* très volumineux (de l'ordre de plusieurs gigaoctets), il serait judicieux d'intégrer directement une sortie au format du mode-liste Inveon dans GATE. Ceci pourrait faire l'objet d'un développement ultérieur.

En ce qui concerne l'iode-124, la suite de ce travail repose sur le développement d'une correction plus raffinée des coïncidences-γ, s'appuyant par exemple sur la modélisation analytique proposée par (Laforest & Liu 2009). Une autre approche par le développement d'une méthode de correction des coïncidences-γ et des coïncidences diffusées combinées pourrait être également envisagée. De même, le modèle de la camera permettrait de travailler sur des techniques de correction du parcours du positon. Une méthode a déjà été développée par Siemens mais n'est toujours pas disponible sur les consoles d'acquisition de l'Inveon. Une autre solution serait de créer une matrice système tenant compte de l'ensemble des phénomènes physiques. Intégrée dans un algorithme de reconstruction itératif, cette méthode a déjà été appliquée avec succès dans le travail de thèse de (Merheb 2007) . Celui ci a été réalisé pour le fluor-18, sur une autre caméra TEP du petit animal.

RÉFERENCES

Agostinelli, S. et al., 2003. Geant4-a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*, 506(3), 250-303.

Atkins, B.E. et al., 2006. A Data Acquisition, Event Processing and Coincidence Determination Module for a Distributed Parallel Processing Architecture for PET and SPECT Imaging. Dans *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. p. 2439-2442.

Baete, K. et al., 2004. Evaluation of anatomy based reconstruction for partial volume correction in brain FDG-PET. *NeuroImage*, 23(1), 305-317.

Bai, B. et al., 2005. Evaluation of MAP Image Reconstruction with Positron Range Modeling for 3D PET. Dans *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. p. 2686-2689.

Bai, B. et al., 2003. Positron range modeling for statistical PET image reconstruction. Dans *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. p. 1052-3654.

Bailey, D.L., 1998. Transmission scanning in emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine*, 25(7), 774-787.

Bailey, D.L., Karp, J.S. & Surti, S., 2005. Physics and Instrumentation in PET. Dans *Positron Emission Tomography*. p. 13-39.

Bailey, D.L. & Meikle, S.R., 1994. A convolution-subtraction scatter correction method for 3D PET. *Physics in Medicine and Biology*, 39(3), 411-424.

Bao, Q. et al., 2005. A noise equivalent counts approach for optimizing I-124 imaging performance with a small animal PET scanner. Dans *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. p. 2074-2076.

Bao, Q. et al., 2009. Performance evaluation of the inveon dedicated PET preclinical tomograph based on the NEMA NU-4 standards. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(3), 401-408.

Bitar, A. et al., 2007. A voxel-based mouse for internal dose calculations using Monte Carlo simulations (MCNP). *Physics in Medicine and Biology*, 52(4), 1013-1025.

Blankespoor, S.C. et al., 1996. Attenuation correction of SPECT using X-ray CT on an emission-transmission CT system: myocardial perfusion assessment. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 43, 2263-2274.

Bruyant, P.P., 2002. Analytic and Iterative Reconstruction Algorithms in SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*, 43(10), 1343-1358.

Buchholz, H.G. et al., 2003. PET imaging with yttrium-86: comparison of phantom measurements acquired with different PET scanners before and after applying background subtraction. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30(5), 716-720.

Cherry, S.R. & Huang, S.C., 1995. Effects of scatter on model parameter estimates in 3D PET studies of the human brain. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 42(4), 1174-1179.

Cherry, S.R., Sorenson, J. & Phelps, M., 2005. Physics in Nuclear Medicine, 3rd ed. *Radiology*, 234(3), 878.

Chiavassa, S. et al., 2006. Validation of a personalized dosimetric evaluation tool (Oedipe) for targeted radiotherapy based on the Monte Carlo MCNPX code. *Physics in Medicine and Biology*, 51(3), 601-616.

Comtat, C. et al., 1998. Fast reconstruction of 3D PET data with accurate statistical modeling. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 45(3), 1083-1089.

Darcourt, J., Koulibaly, P.M. & Migneco, O., 1998. Méthodes itératives de reconstruction. *Revue de l'ACOMEN*, 4(2), 100-107.

Daube-Witherspoon, M.E. & Muehllehner, G., 1987. Treatment of Axial Data in Three-Dimensional PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 28(11), 1717-1724.

Defrise, M. et al., 1997. Exact and approximate rebinning algorithms for 3-D PET data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(2), 145-158.

Derenzo, S.E., 1986. Mathematical removal of positron range blurring in high resolution tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, NS-33(1).

Disselhorst, J.A. et al., 2010. Image-quality assessment for several positron emitters using the NEMA NU 4-2008 standards in the Siemens Inveon small-animal PET scanner. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(4), 610-617.

Dongming, H. et al., 2006. A Neural Network Based Algorithm for Building Crystal Look-up Table of PET Block Detector. Dans *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. p. 1082-3654.

Fowler, J.S. et al., 1989. Mapping cocaine binding sites in human and baboon brain in vivo. *Synapse (New York, N.Y.)*, 4(4), 371-377.

Gilland, D.R. et al., 1988. Determination of the Optimum Filter Function for SPECT Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 29(5), 643-650.

Goertzen, A.L., 2009. Coincidences originating from a single photon: An unrecognized and potentially significant source of scatter in small animal PET? Dans *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. p. 2888-2891.

Goertzen, A.L., Stout, D.B. & Thompson, C.J., 2010. A method for measuring the energy spectrum of coincidence events in positron emission tomography. *Physics in Medicine and Biology*, 55(2), 535-549.

Gregory, R.A. et al., 2009. Optimization and assessment of quantitative 124I imaging on a Philips Gemini dual GS PET/CT system. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36(7), 1037-1048.

Grootoonk, S. et al., 1991. Correction for scatter using a dual energy window technique with a tomograph operated without septa. Dans *Conference Record of the 1991 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*. p. 1569-1573.

Haber, S.F., Derenzo, S.E. & Uber, D., 1990. Application of mathematical removal of positron range blurring in positron emission tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 37(3), 1293-1299.

Habte, F. et al., 2007. Effects of system geometry and other physical factors on photon sensitivity of high-resolution positron emission tomography. *Physics in Medicine and Biology*, 52(13), 3753-3772.

Hall, H. & Oppenheimer, J.R., 1931. Relativistic Theory of the Photoelectric Effect. Part I. Theory of the K-Absorption of X-rays. Part II. Photoelectric Absorption of Ultragamma Radiation. *Physical Review*, 38(1), 57.

Hoffman, E.J., Huang, S.C. & Phelps, M.E., 1979. Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 3(3), 299-308.

Hudson, H.M. & Larkin, R.S., 1994. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 13(4), 601-609.

Huisman, M. et al., 2007. Performance evaluation of the Philips MOSAIC small animal PET scanner. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 34(4), 532-540.

Hutton, B.F., Hudson, H.M. & Beekman, F.J., 1997. A clinical perspective of accelerated statistical reconstruction. *European Journal of Nuclear Medicine*, 24(7), 797-808.

ICRU-44, 1989. *ICRU Report 44: Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement*,

Jan, S. et al., 2004. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Physics in Medicine and Biology*, 49(19), 4543-4561.

Karp, J.S. et al., 1995. Singles transmission in volume-imaging PET with a 137Cs source. *Physics in Medicine and Biology*, 40(5), 929-944.

Kim, J.S. et al., 2007. Performance Measurement of the microPET Focus 120 Scanner. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(9), 1527-1535.

King, M.A., Hademenos, G.J. & Glick, S.J., 1992. A dual-photopeak window method for scatter correction. *Journal of Nuclear Medicine*, 33(4), 605-612.

Klein, O. & Nishina, T., 1929. Über die Streuung von Strahlung durch freie Elektronen nach der neuen relativistischen Quantendynamik von Dirac. *Zeitschrift für Physik*, 52(11-12), 853-868.

Kraeber-Bodéré, F. et al., 2006. Targeting, toxicity, and efficacy of 2-step, pretargeted radioimmunotherapy using a chimeric bispecific antibody and 131I-labeled bivalent hapten in a phase I optimization clinical trial. *Journal of Nuclear Medicine*, 47(2), 247-255.

Kull, T. et al., 2004. Quantitative imaging of yttrium-86 PET with the ECAT EXACT HR+ in 2D mode. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 19(4), 482-490.

Lacroix, K.J. et al., 1994. Investigation of the use of X-ray CT images for attenuation compensation in SPECT. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 49(6), 2793-2799.

Laforest, R. & Liu, X., 2009. Cascade removal and microPET imaging with 76Br. *Physics in Medicine and Biology*, 54(6), 1503-1531.

Lenox, M.W. et al., 2006. Digital Time Alignment of High Resolution PET Inveon Block Detectors. Dans *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. San Diego, CA, USA, p. 2450-2453.

Levin, C.S., 2002. Design of a high-resolution and high-sensitivity scintillation crystal array for PET with nearly complete light collection. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 49(5), 2236-2243.

Levin, C.S., Dahlbom, M. & Hoffman, E.J., 1995. A Monte Carlo correction for the effect of Compton scattering in 3-D PET brain imaging. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 42(4), 1181-1185.

Levin, C.S. & Hoffman, E.J., 1999. Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution. *Physics in Medicine and Biology*, 44(3), 781-799.

Levin, C.S. et al., 1995. Compton scatter and X-ray crosstalk and the use of very thin inter-crystal septa in high resolution PET detectors. Dans *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record*. p. 1036-1040.

Levin, C.S. & Zaidi, H., 2007. Current Trends in Preclinical PET System Design. *PET Clinics*, 2(2), 125-160.

Levitan, E. & Herman, G.T., 1987. A maximum a posteriori probability expectation maximization algorithm for image reconstruction in emission tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 6(3), 185-192.

Lubberink, M. et al., 1999. Correction for gamma radiation from non-pure positron emitters in positron emission tomography. Dans *Future Directions in Nuclear Medicine Physics and Engineering*.

Lubberink, M. et al., 2006. Acquisition Settings for PET of 124I Administered Simultaneously with Therapeutic Amounts of 131I. *Journal of Nuclear Medicine*, 47(8), 1375-1381.

Lubberink, M. et al., 2002. Quantitative imaging and correction for cascade gamma radiation of 76Br with 2D and 3D PET. *Physics in Medicine and Biology*, 47(19), 3519-3534.

Martin, C.C. et al., 1995. Quantitative PET with positron emitters that emit prompt gamma rays. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 14(4), 681-687.

McFarland, A.R. et al., 2007. Continuously sampled digital pulse processing for inveon small animal PET scanner. Dans *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. p. 4262-4265.

Meikle, S.R. & Badawi, R.D., 2005. Quantitative Techniques in PET. Dans *Positron Emission Tomography*. p. 93-126.

Merheb, C., 2007. *Optimisation de la reconstruction complète 3D en tomographie par émission de positons du petit animal par modélisation Monte-Carlo de la matrice système*. Université de Paris XI.

Mintzer, R.A. & Siegel, S.B., 2007. Design and performance of a new pixelated- LSO/PSPMT gamma-ray detector for high resolution PET imaging. Dans *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. p. 3418-3422.

Moses, W.W. & Derenzo, S.E., 1993. Empirical observation of performance degradation in positron emission tomographs utilizing block detectors. *Journal of Nuclear Medicine*, 34, 101-102.

National Electrical Manufacturers Association, 2008. NEMA Standards Publication NU 4-2008 : Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs.

Pentlow, K.S. et al., 2000. Quantitative Imaging of Yttrium-86 with PET. The Occurrence and Correction of Anomalous Apparent Activity in High Density Regions. *Clinical Positron Imaging*, 3(3), 85-90.

Pentlow, K.S. et al., 1996. Quantitative imaging of iodine-124 with PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 37(9), 1557-1562.

Radon, J., 1917. On the Determination of Functions from Their Integral Values along Certain Manifolds. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 5(4), 170-176.

Saoudi, A. et al., 1999. Investigation of depth-of-interaction by pulse shape discrimination in multicrystal detectors read out by avalanche photodiodes. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 46, 462-467.

Seidel, J., Vaquero, J.J. & Green, M.V., 2003. Resolution uniformity and sensitivity of the nih atlas small animal pet scanner: comparison to simulated lso scanners without depth-of-interaction capability. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 50(5), 1347-1350.

Shepp, L.A. & Vardi, Y., 1982. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 1(2), 113-122.

Soret, M., Bacharach, S.L. & Buvat, I., 2007. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 932-945.

Surti, S., Scheuermann, R. & Karp, J.S., 2009. Correction technique for cascade gammas in I-124 imaging on a fully-3D, Time-of-Flight PET Scanner. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 56(3), 653-660.

Tai, Y. et al., 2005. Performance Evaluation of the microPET Focus: A Third-Generation microPET Scanner Dedicated to Animal Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(3), 455-463.

Tretiak, O. & Metz, C., 1980. The Exponential Radon Transform. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 39(2), 341-354.

Vandenberghe, S., 2006. Three-dimensional positron emission tomography imaging with 124I and 86Y. *Nuclear Medicine Communications*, 27(3), 237-245.

Walrand, S. et al., 2003. Quantitation in PET using isotopes emitting prompt single gammas: application to yttrium-86. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30(3), 354-361.

Wang, Y. et al., 2006. Performance Evaluation of the GE Healthcare eXplore VISTA Dual-Ring Small-Animal PET Scanner. *Journal of Nuclear Medicine*, 47(11), 1891-1900.

Watson, C.C., 2000. New, faster, image-based scatter correction for 3D PET. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 47(4), 1587-1594.

Watson, C.C., Newport, D.F. & Casey, M., 1996. A single scatter simulation technique for scatter correction in 3D PET. Dans *Three-dimensional image reconstruction in radiology and nuclear medicine*. p. 255-268.

Watson, C.C. et al., 1999. Clinical evaluation of single-photon attenuation correction for 3D whole-body PET. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 46(4), 1024-1031.

Westera, G. et al., 1991. Radioimmuno positron emission tomography with monoclonal antibodies: a new approach to quantifying in vivo tumour concentration and biodistribution for radioimmunotherapy. *Nuclear Medicine Communications*, 12(5), 429-437.

Woodard, H.Q. & White, D.R., 1986. The composition of body tissues. *British Journal of Radiololy*, 59(708), 1209-1218.

Yao, R. et al., 2005. Quantitative Iodine-124 Imaging on Animal PET. Dans *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. p. 1649-1652.

Yongfeng, Y. & Cherry, S.R., 2006. Observations regarding scatter fraction and NEC measurements for small animal PET. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 53(1), 127-132.

Zaidi, H., Montandon, M. & Alavi, A., 2007. Advances in Attenuation Correction Techniques in PET. *PET Clinics*, 2(2), 191-217.

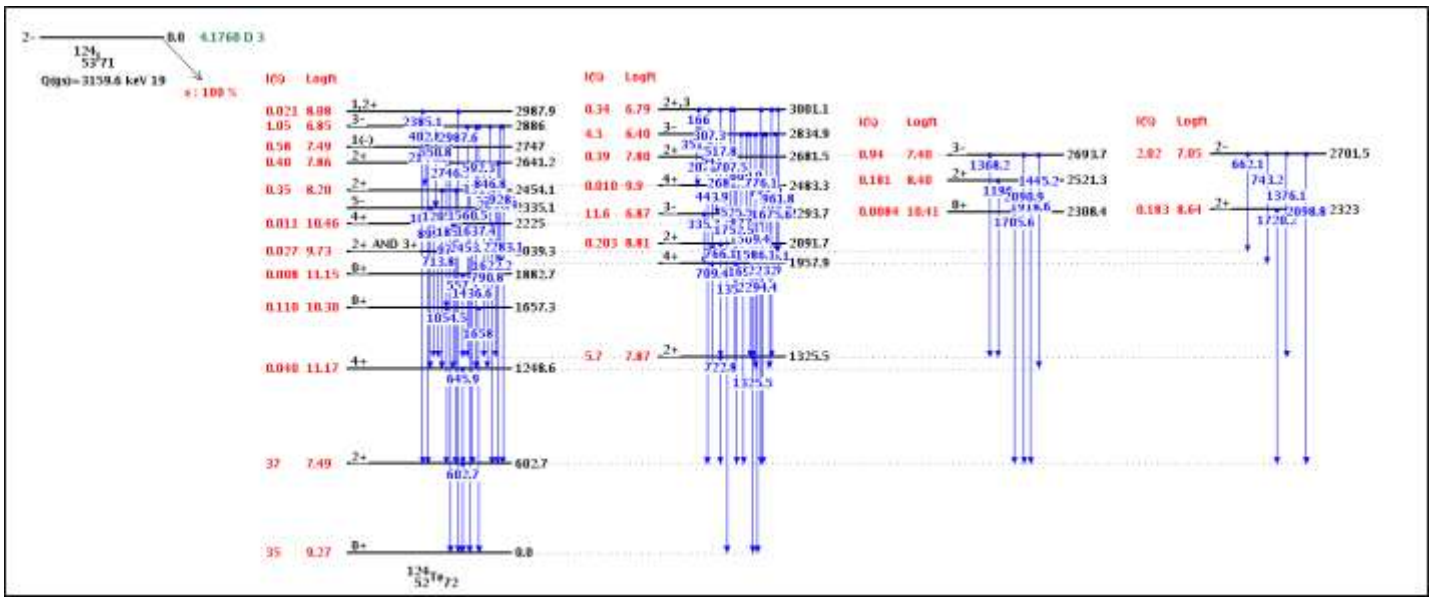
ANNEXES

Annexe 1 : L'iode-124

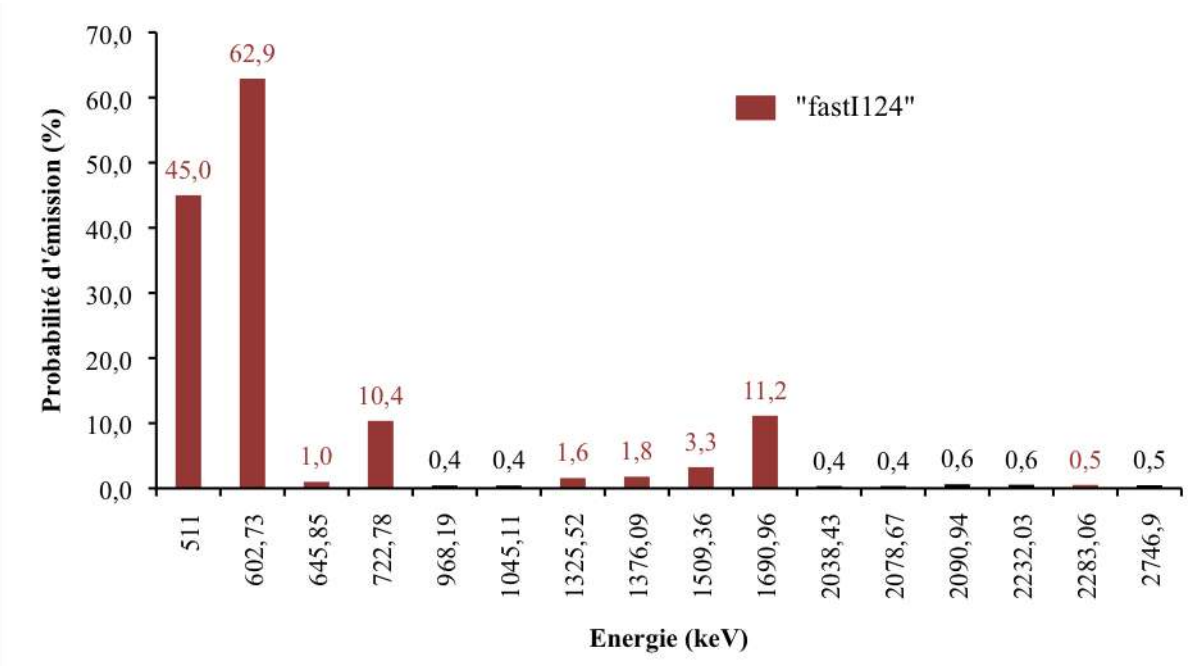
Annexe 2 : Résultats des expériences sur la souris

Annexe 1 : L'iode-124

Schéma de décroissance de l'iode-124

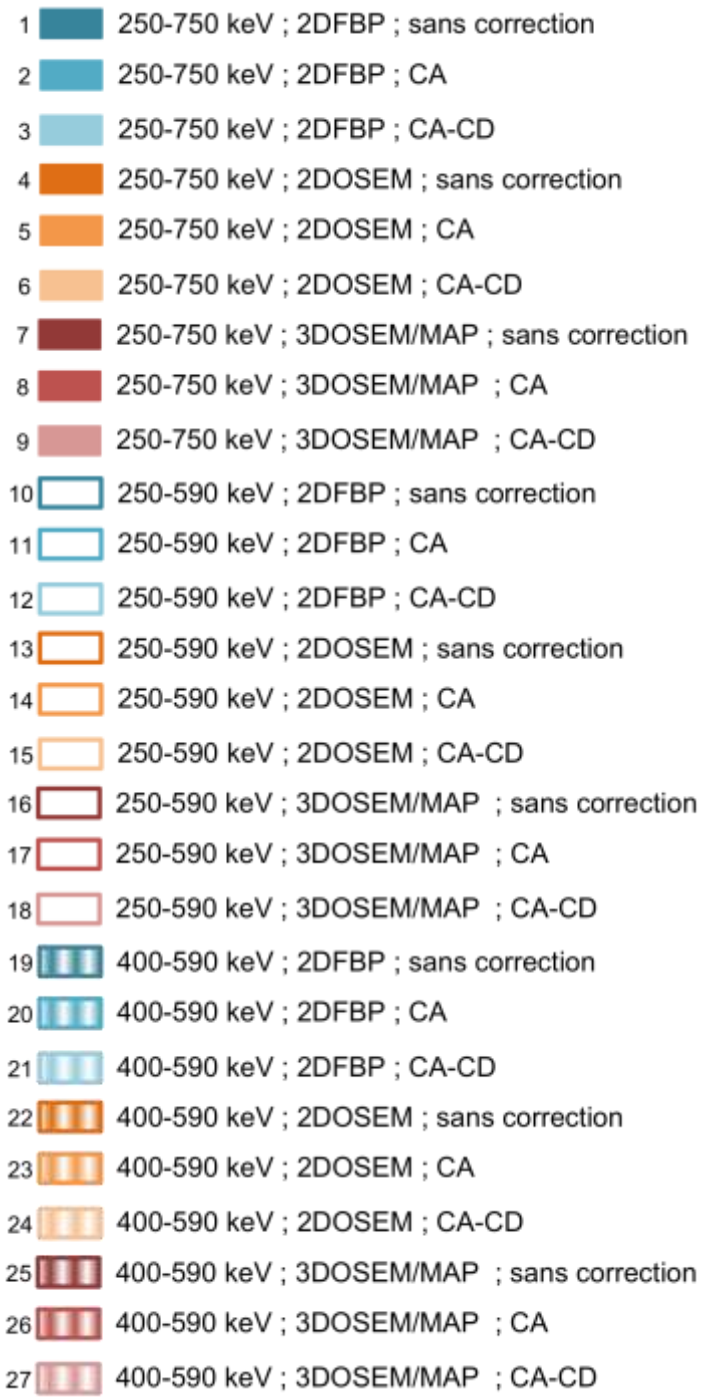


Spectre en énergie des principales émissions de photons. Les émissions en rouge sont les émissions de la source "fastI124" dans GATE.

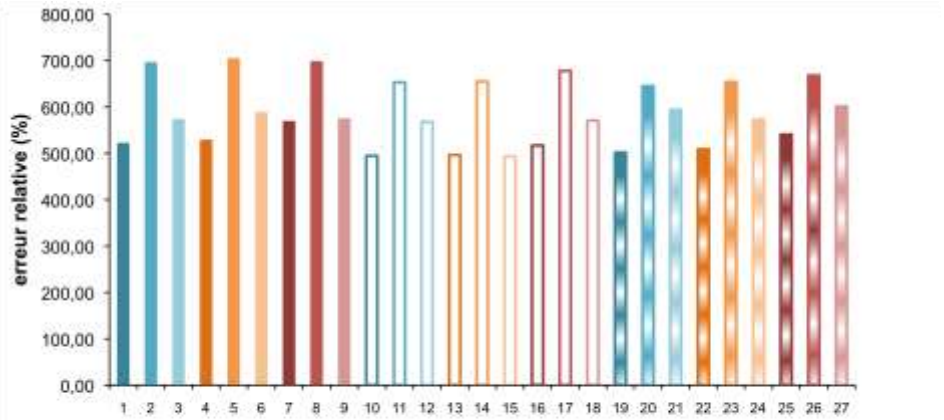


Annexe 2 : Résultats des expériences sur les souris

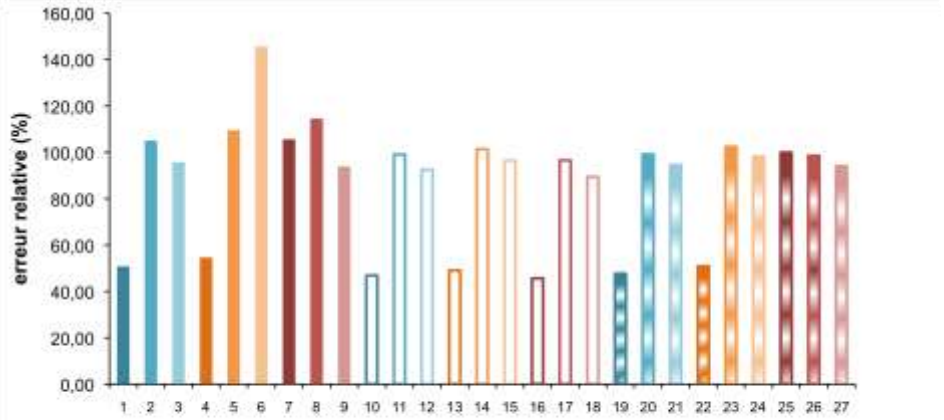
LEGENDE



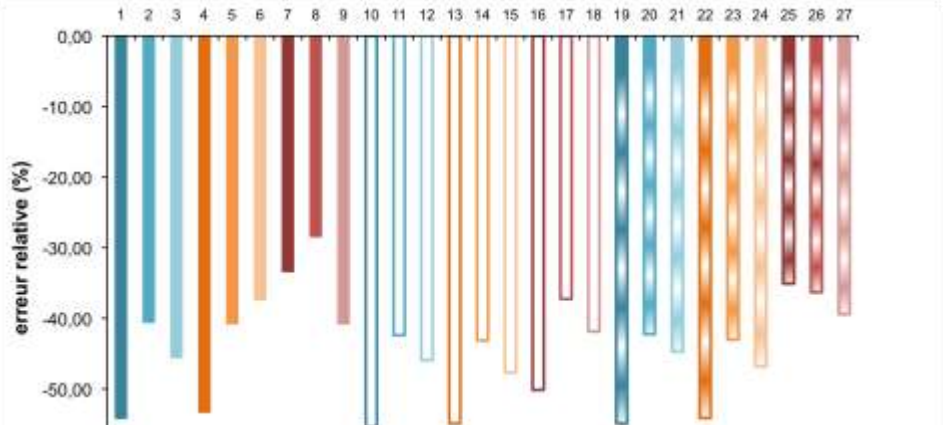
SOURIS J1



CERVEAU

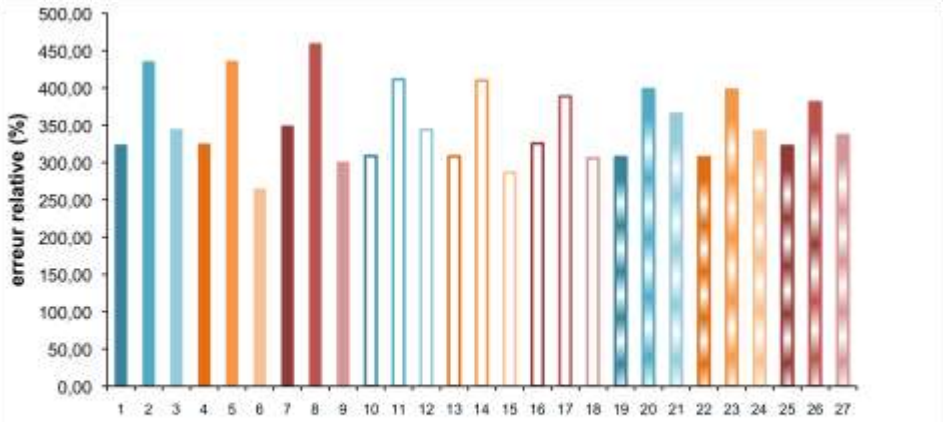


COEUR

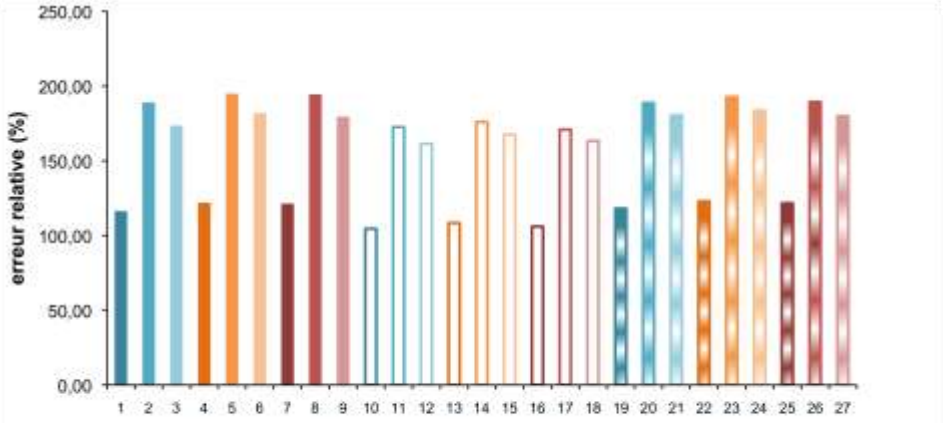


TUMEUR

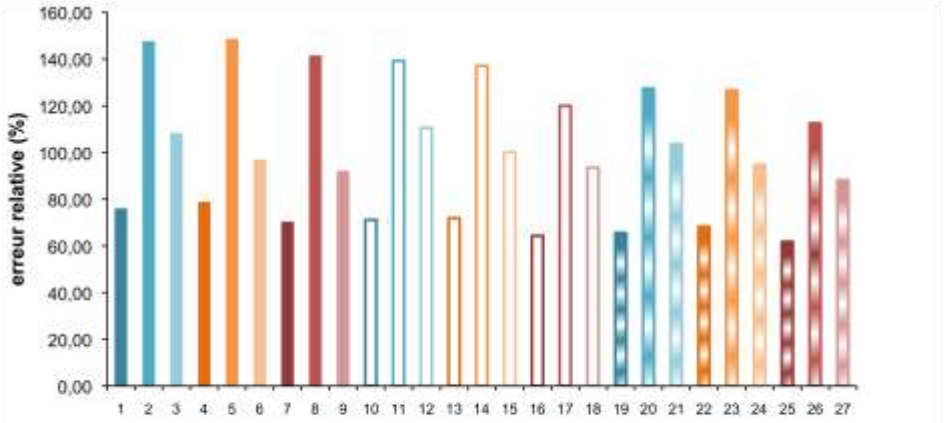
SOURIS J2



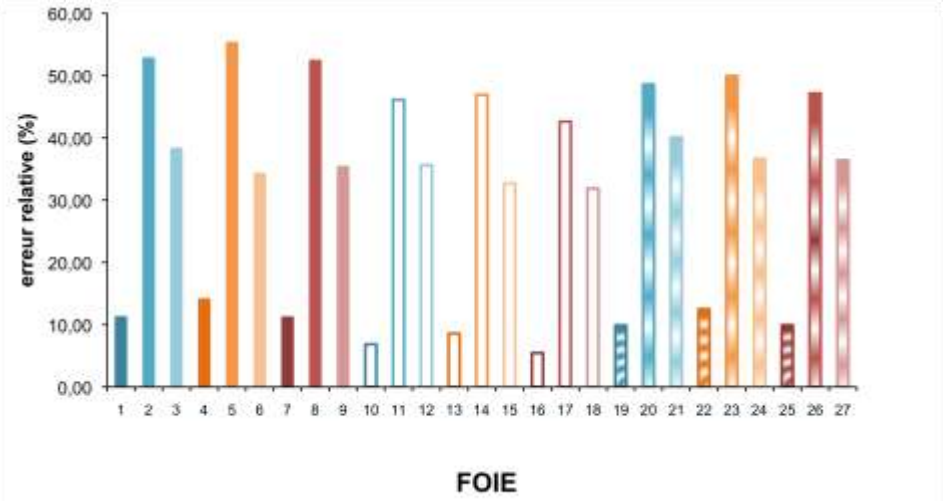
CERVEAU



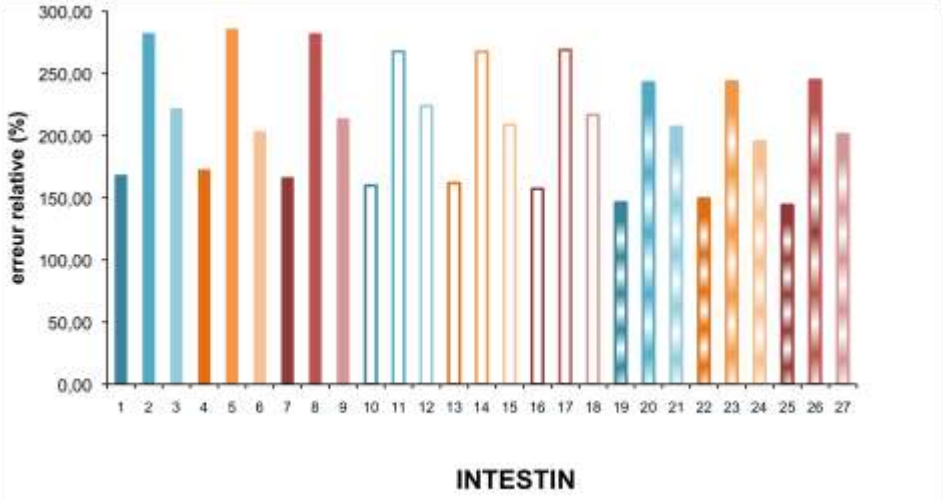
COEUR



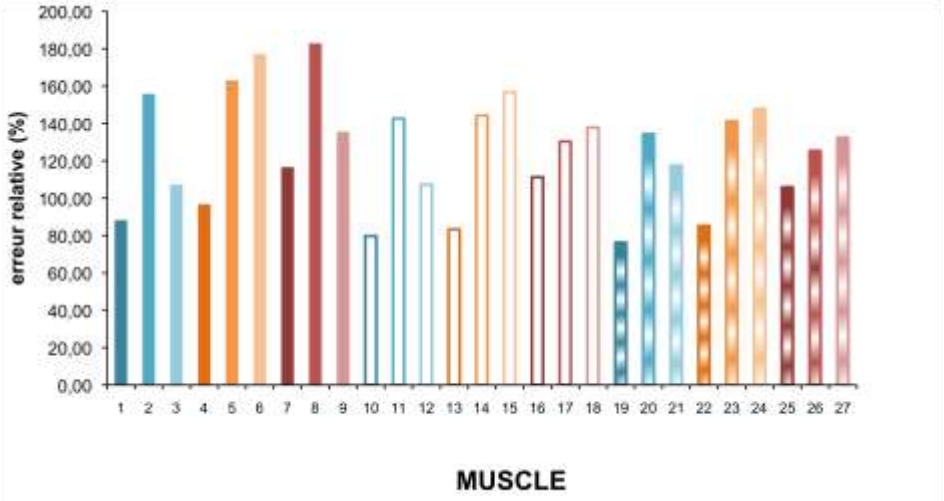
ESTOMAC



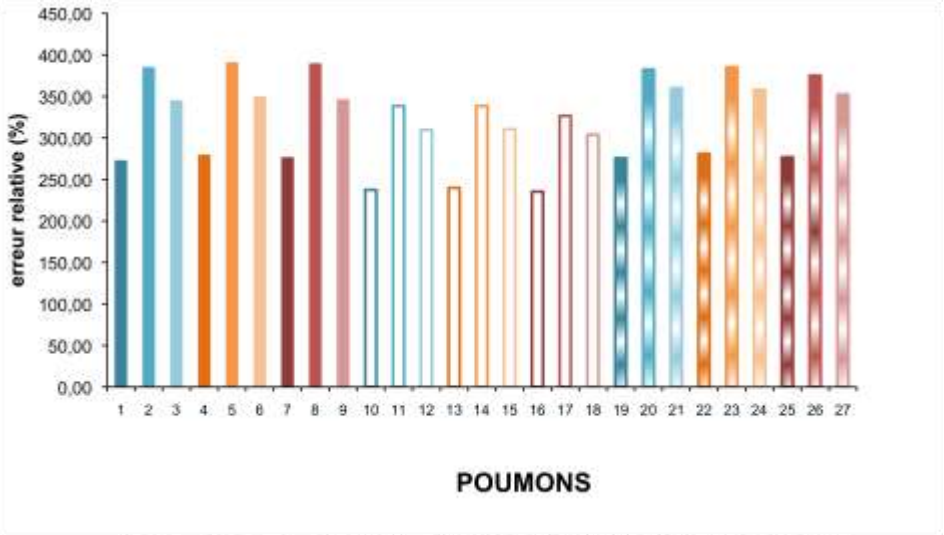
FOIE



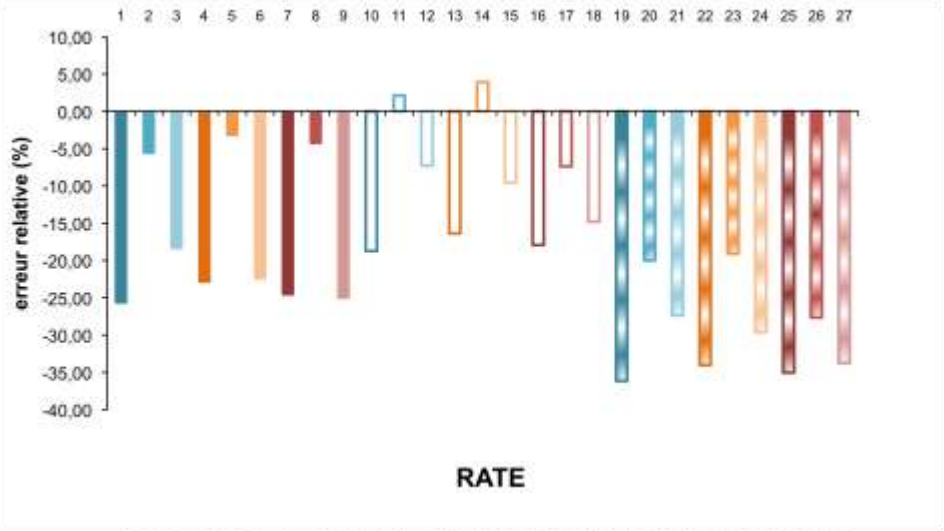
INTESTIN



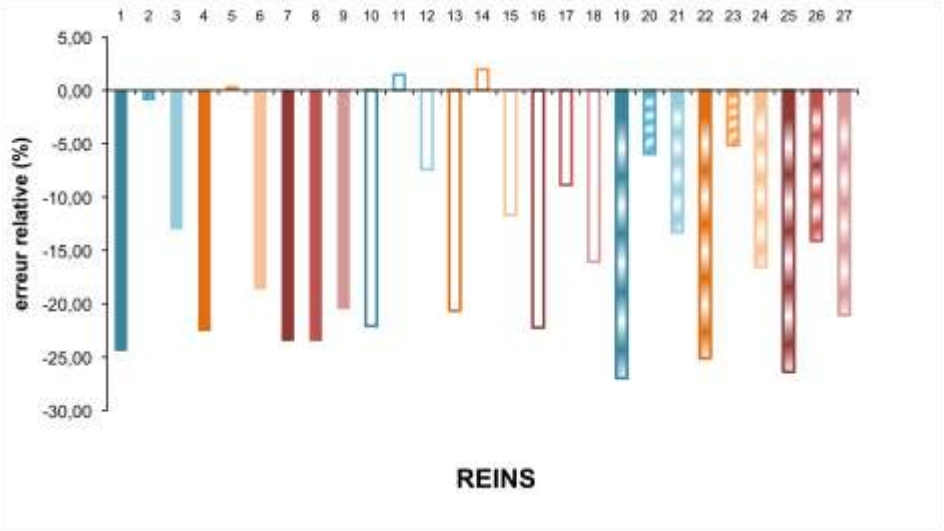
MUSCLE



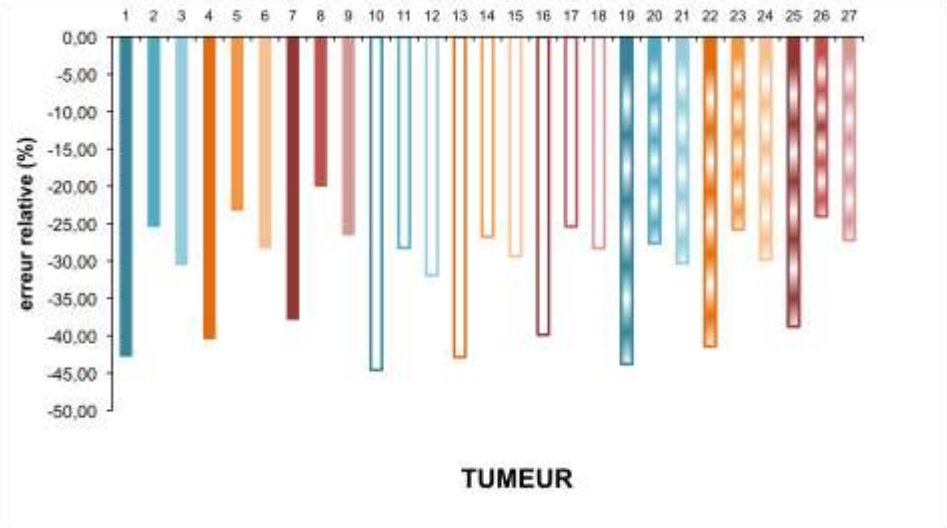
POUMONS



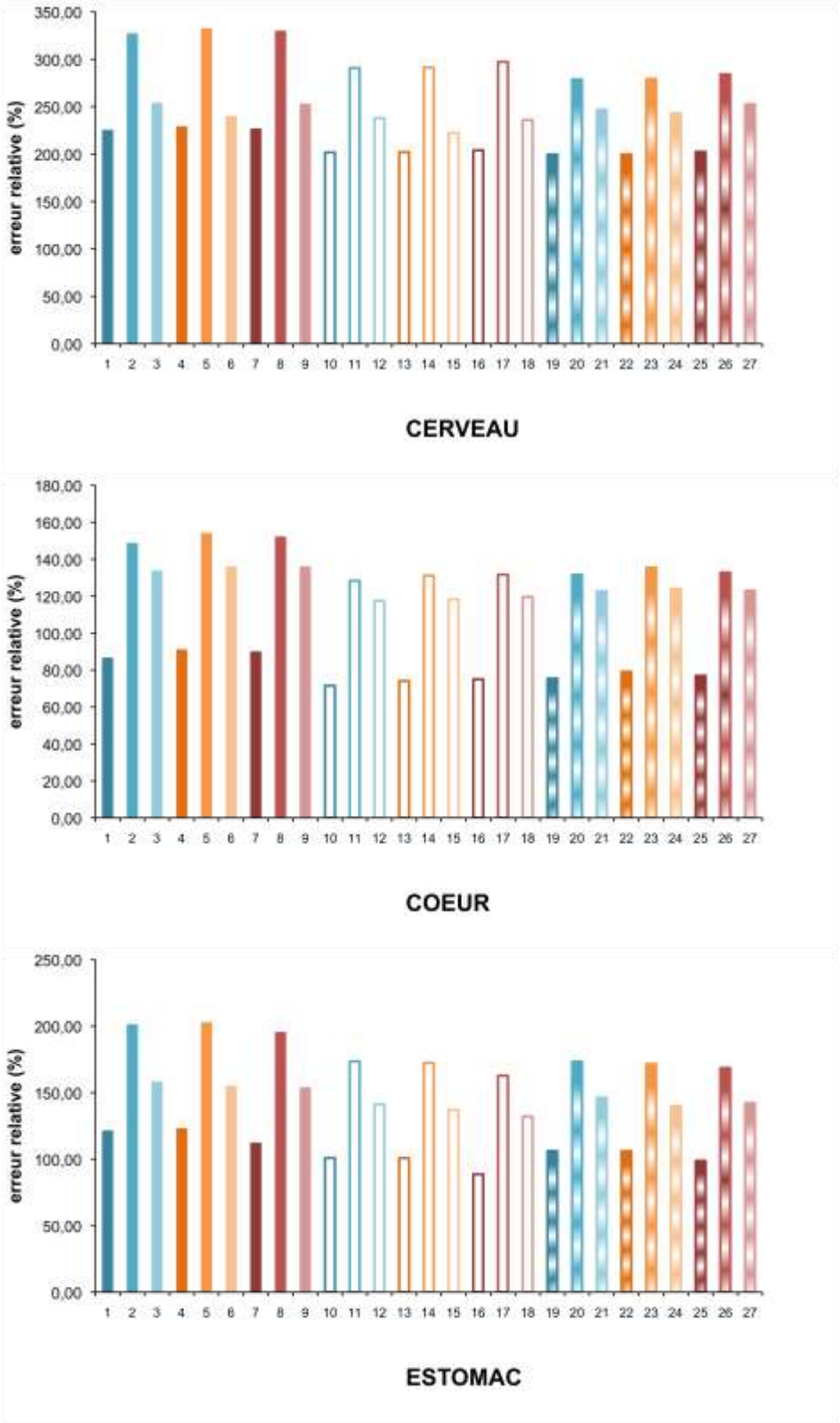
RATE

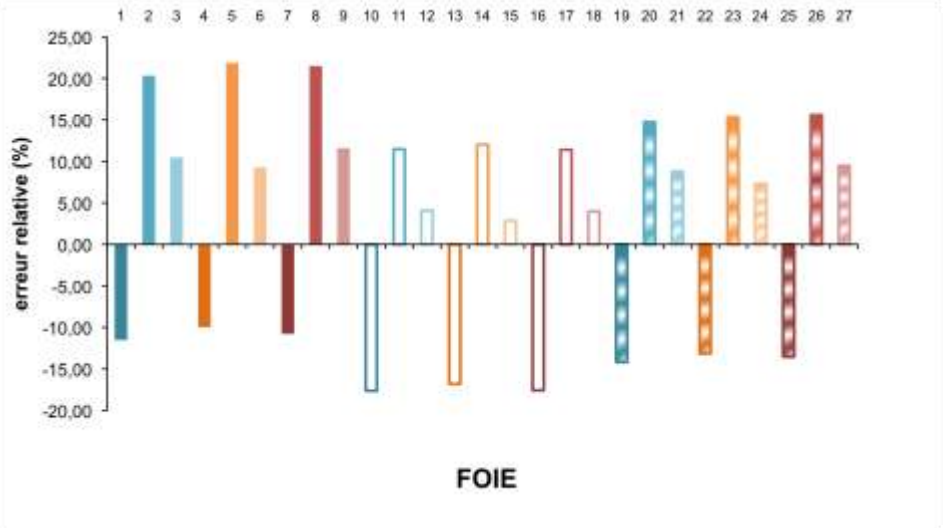


REINS

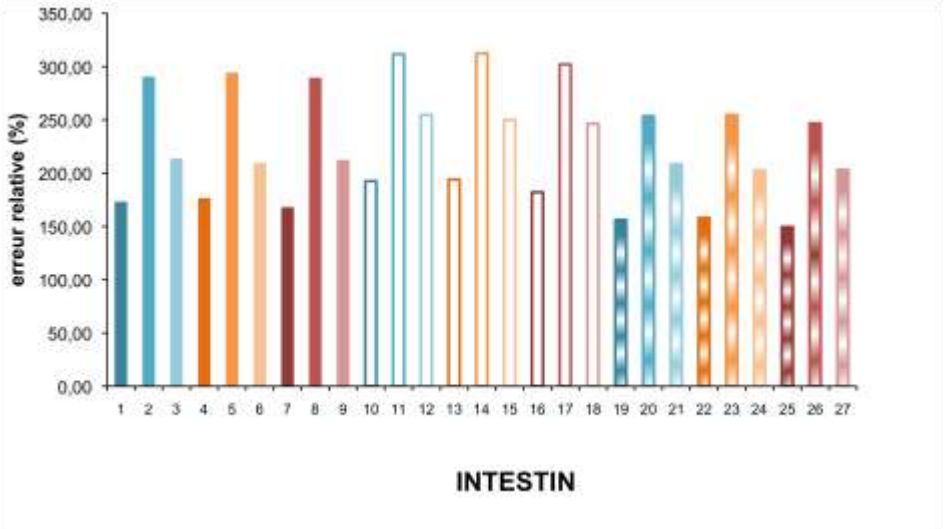

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27
0,00
-5,00
-10,00
-15,00
-20,00
-25,00
-30,00
-35,00
-40,00
-45,00
-50,00
erreur relative (%)
TUMEUR

SOURIS J3

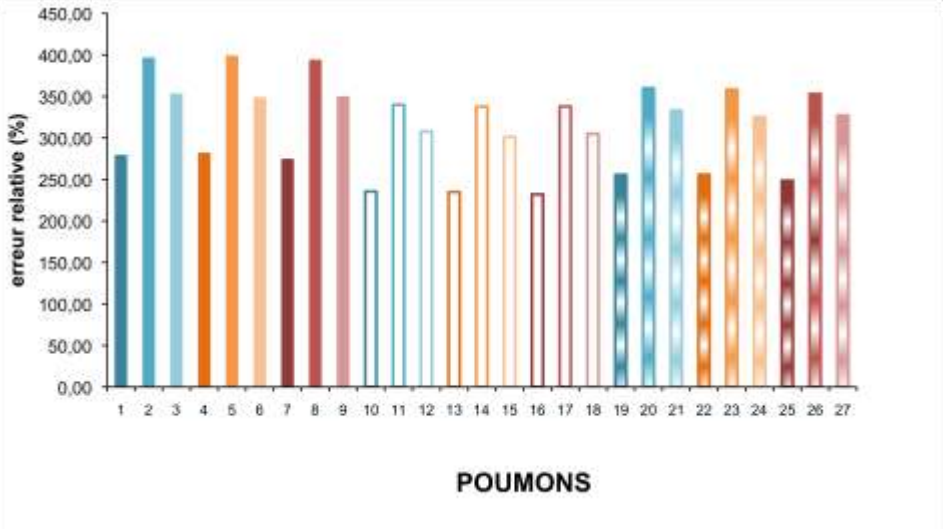

erreur relative (%)
350,00
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27
CERVEAU
erreur relative (%)
180,00
160,00
140,00
120,00
100,00
80,00
60,00
40,00
20,00
0,00
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27
COEUR
erreur relative (%)
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27
ESTOMAC



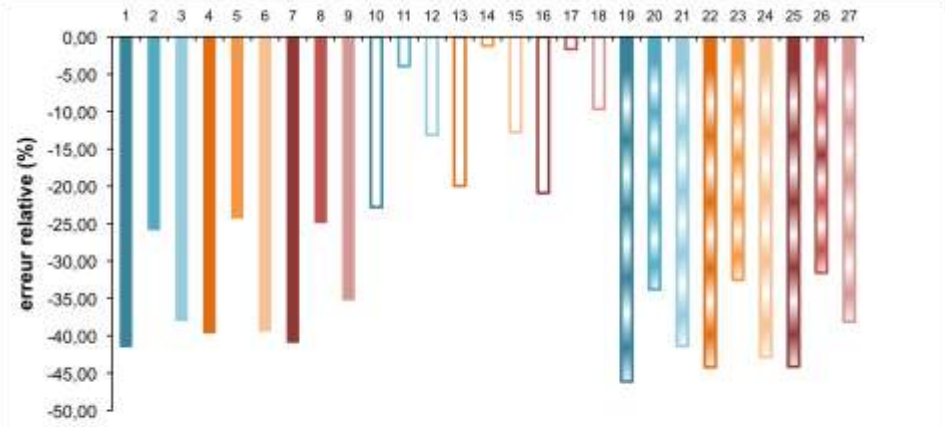
FOIE



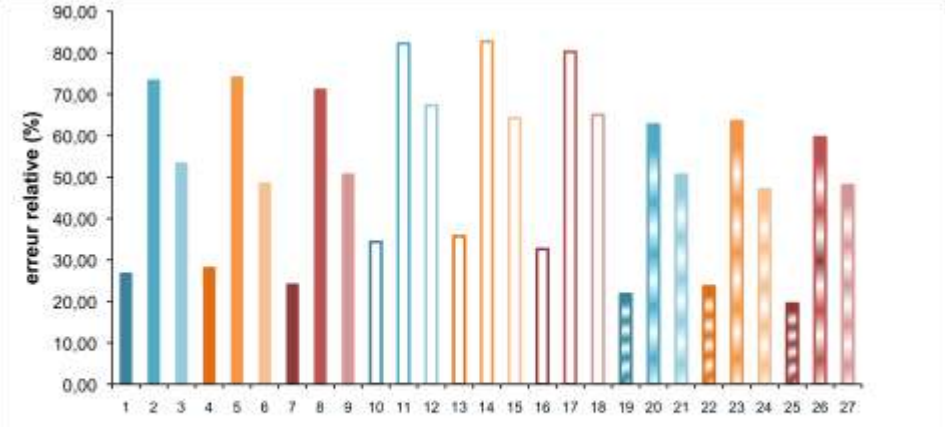
INTESTIN



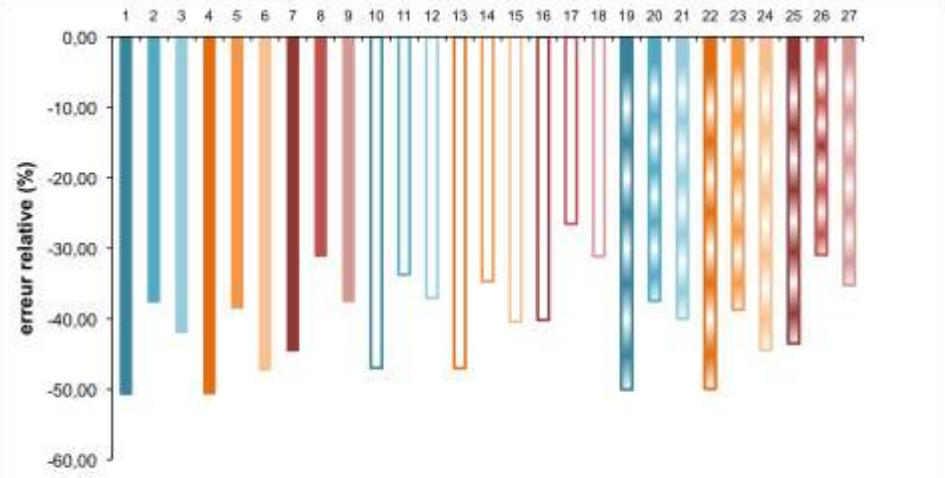
POUMONS



RATE

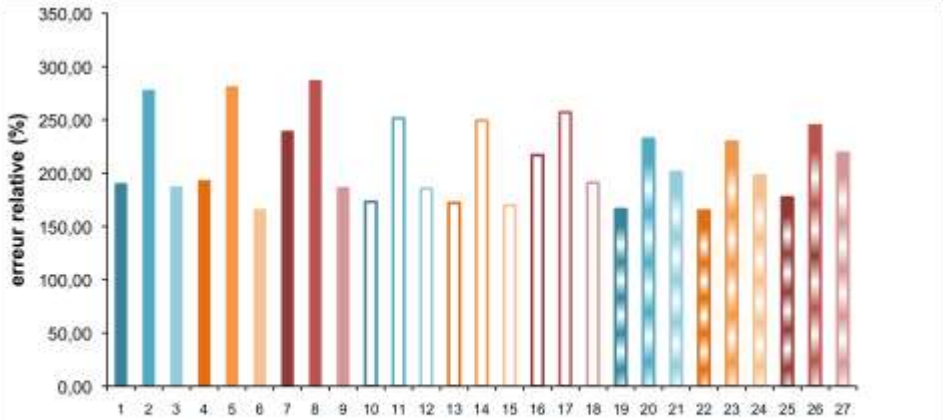


REINS

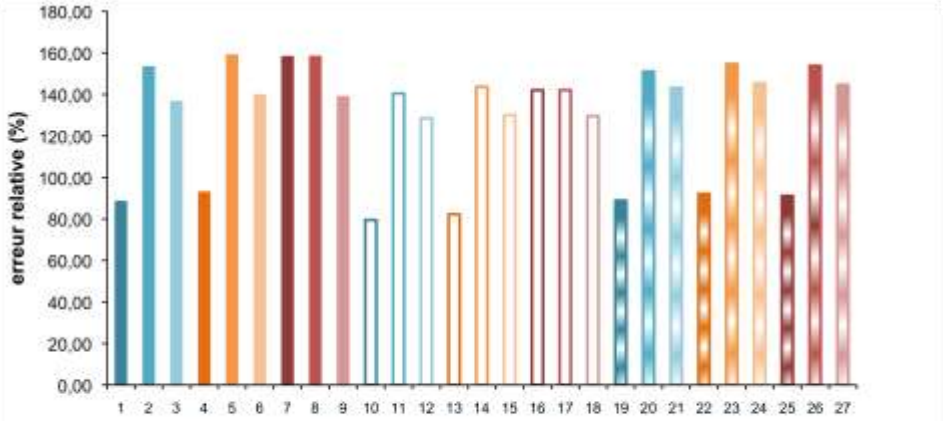


TUMEUR

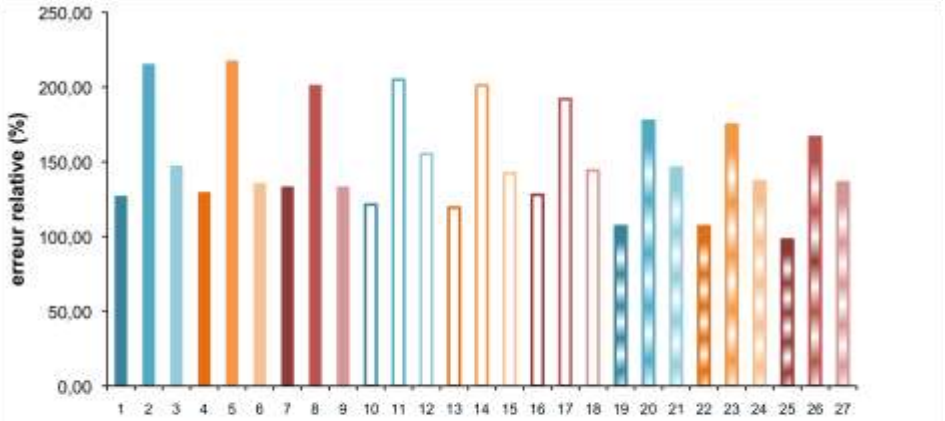
SOURIS J4



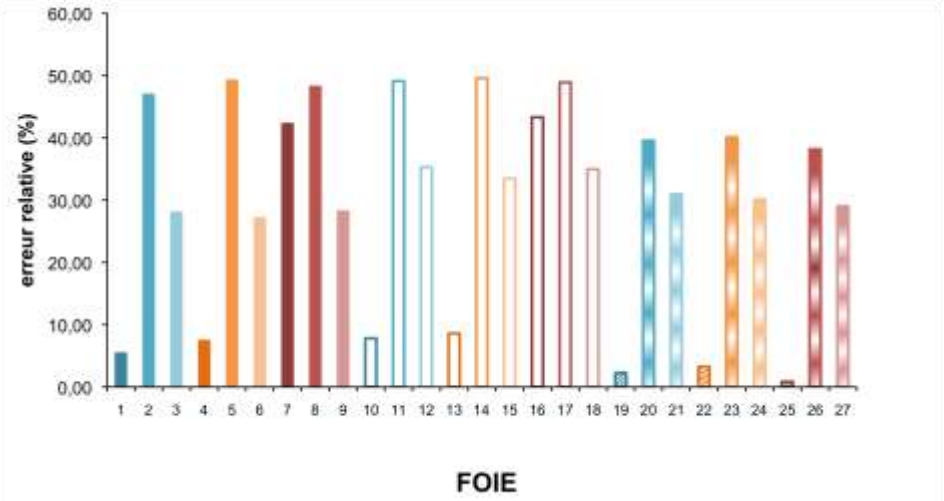
CERVEAU



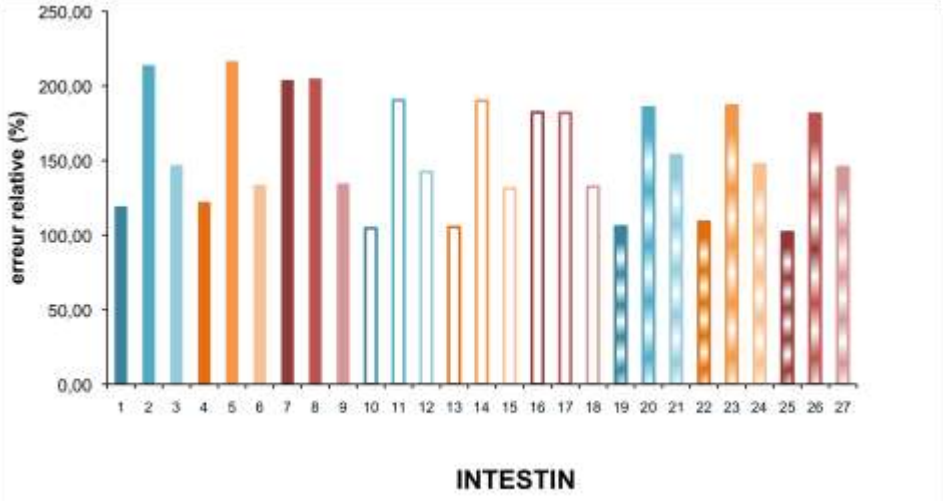
COEUR



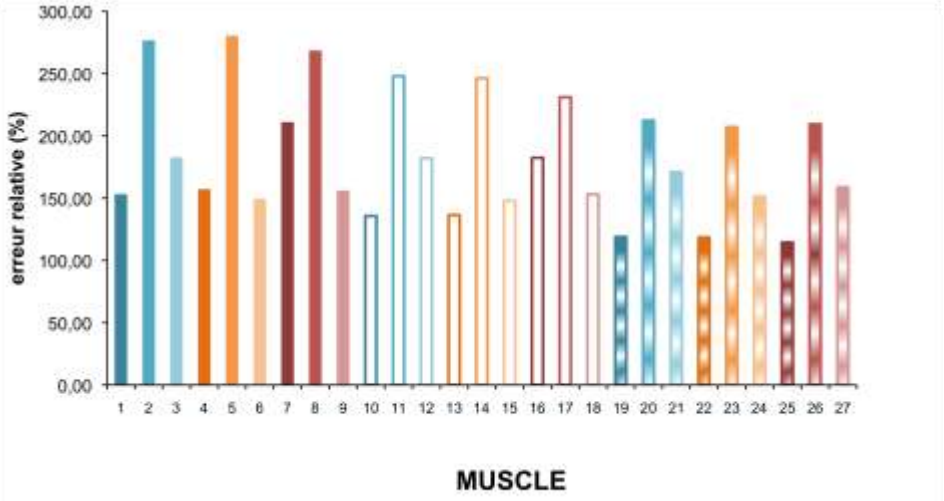
ESTOMAC



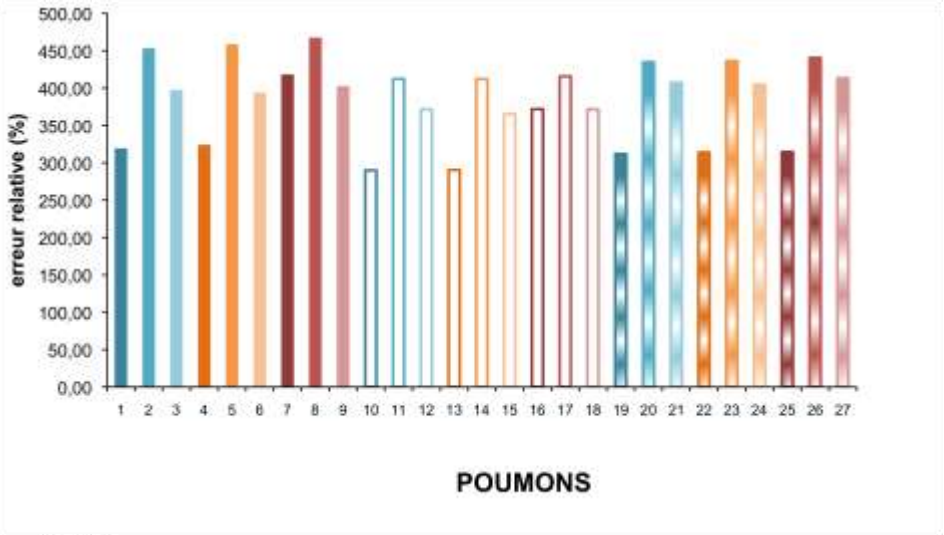
FOIE



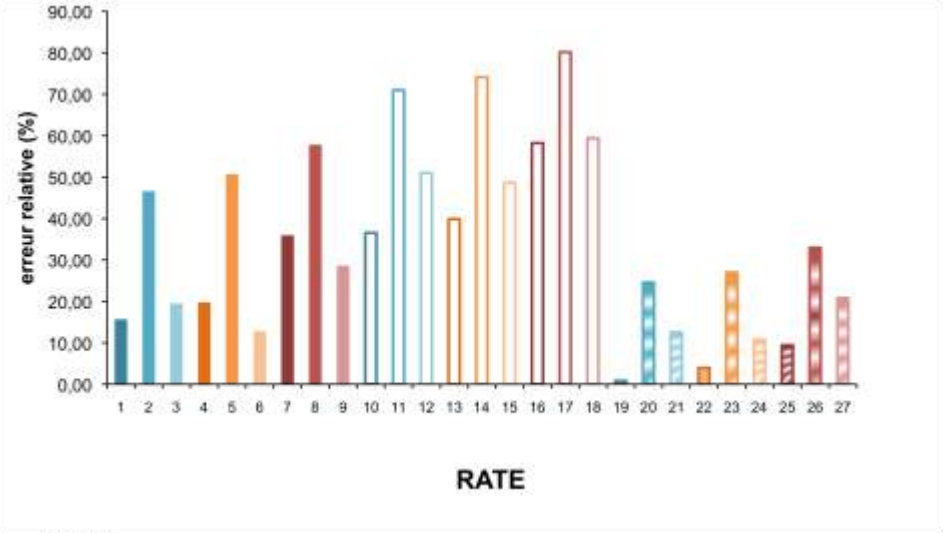
INTESTIN



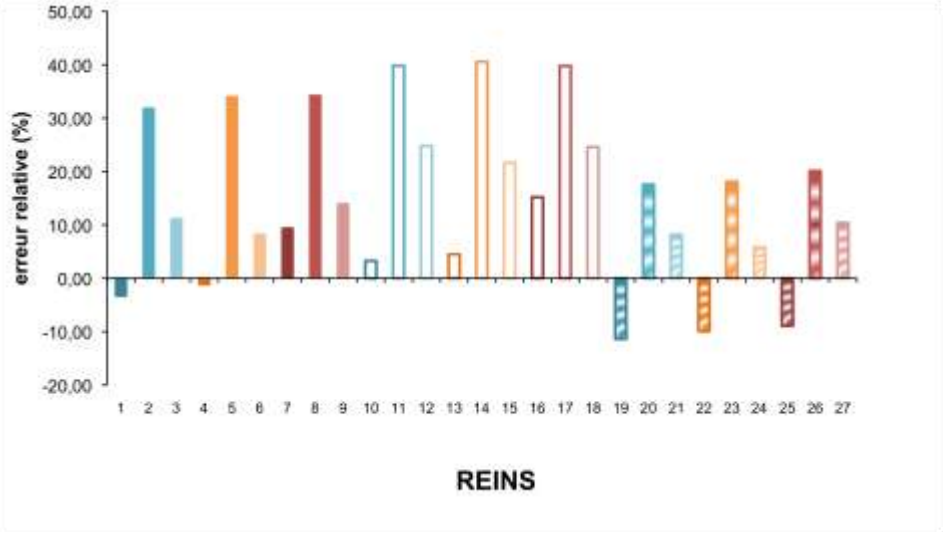
MUSCLE



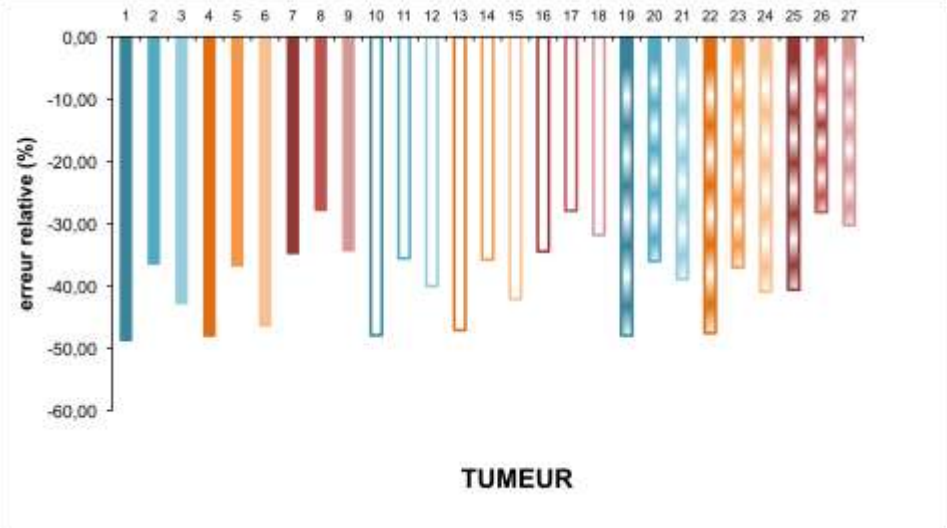
POUMONS



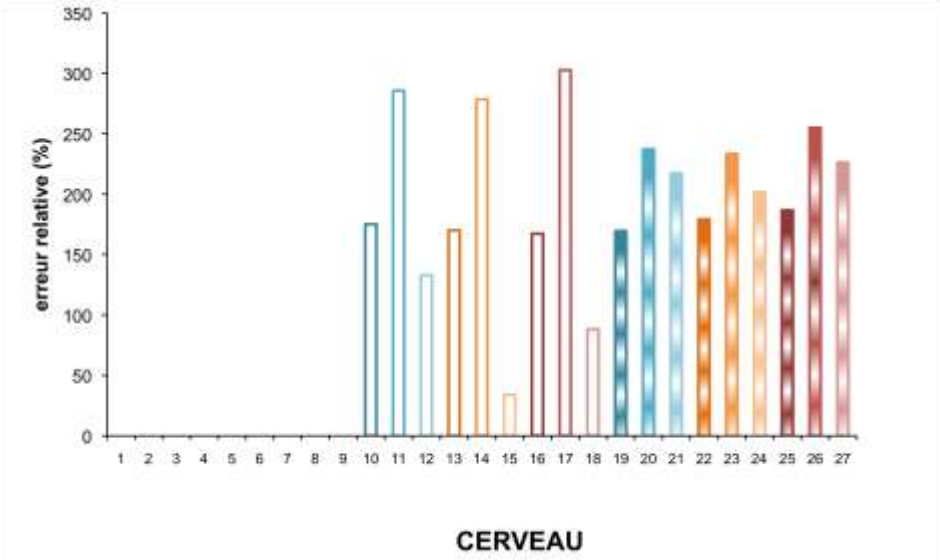
RATE



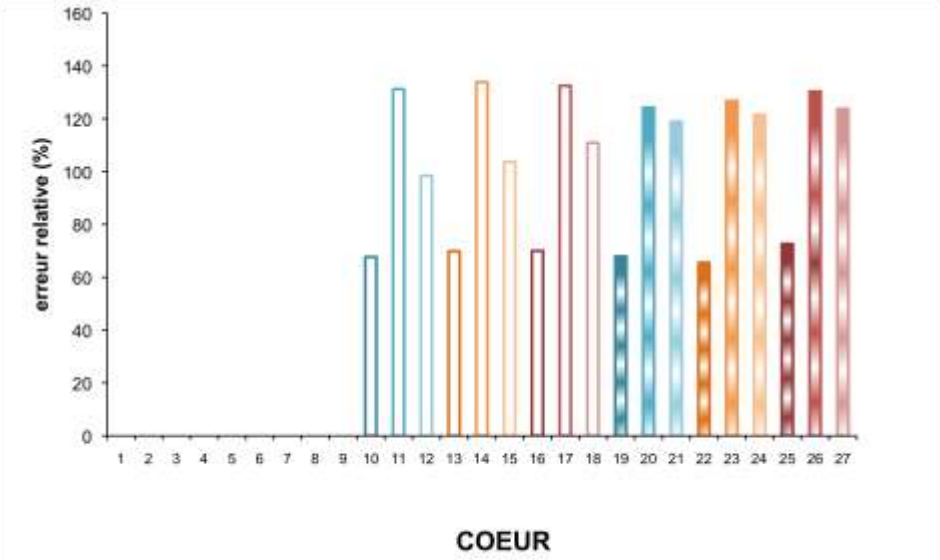
REINS


1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27
0,00
-10,00
-20,00
-30,00
-40,00
-50,00
-60,00
erreur relative (%)
TUMEUR

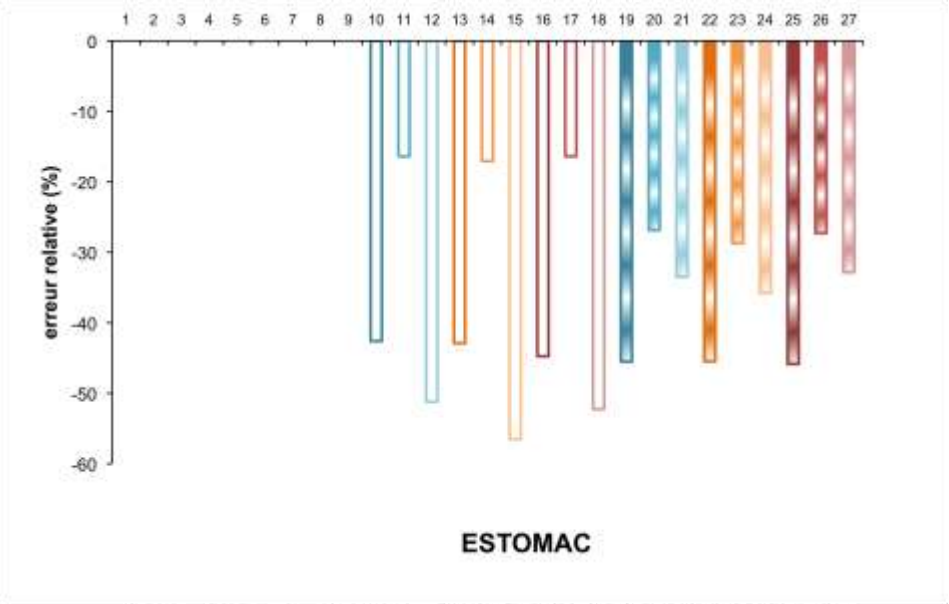
SOURIS J8



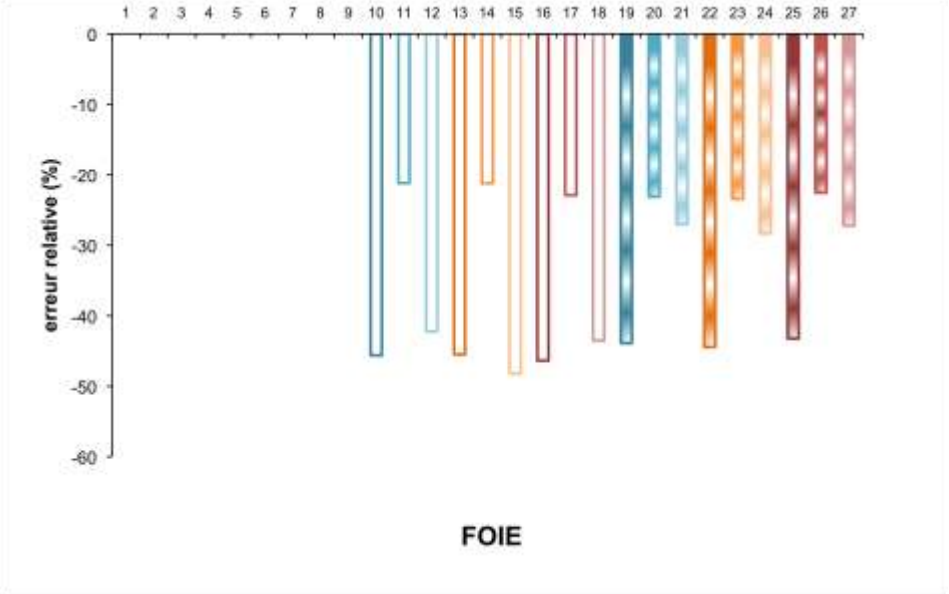
CERVEAU



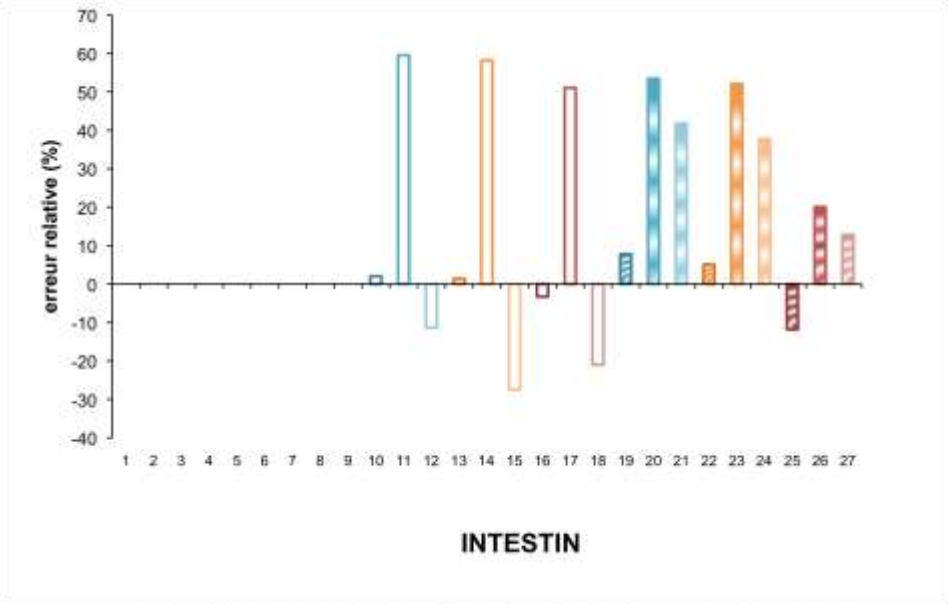
COEUR



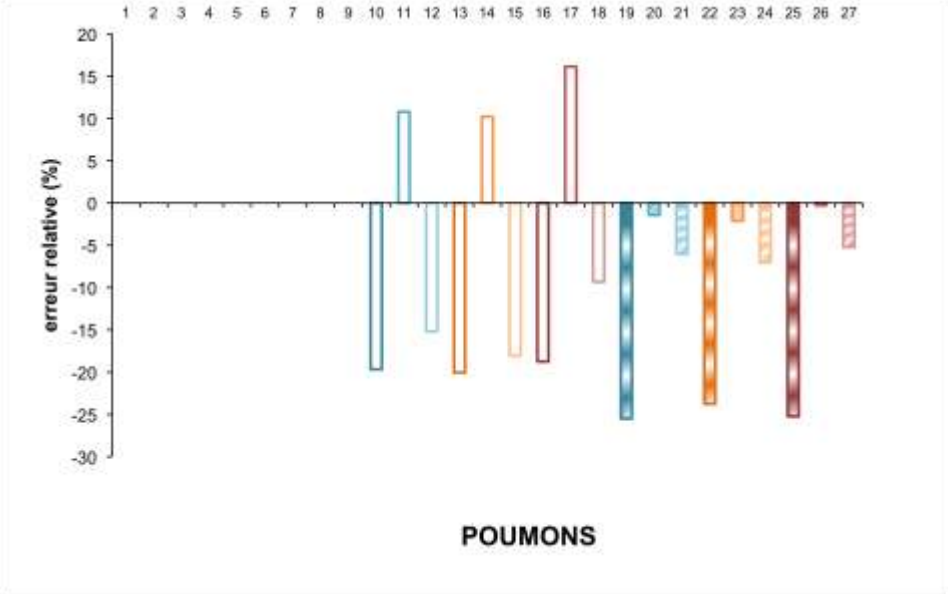
ESTOMAC



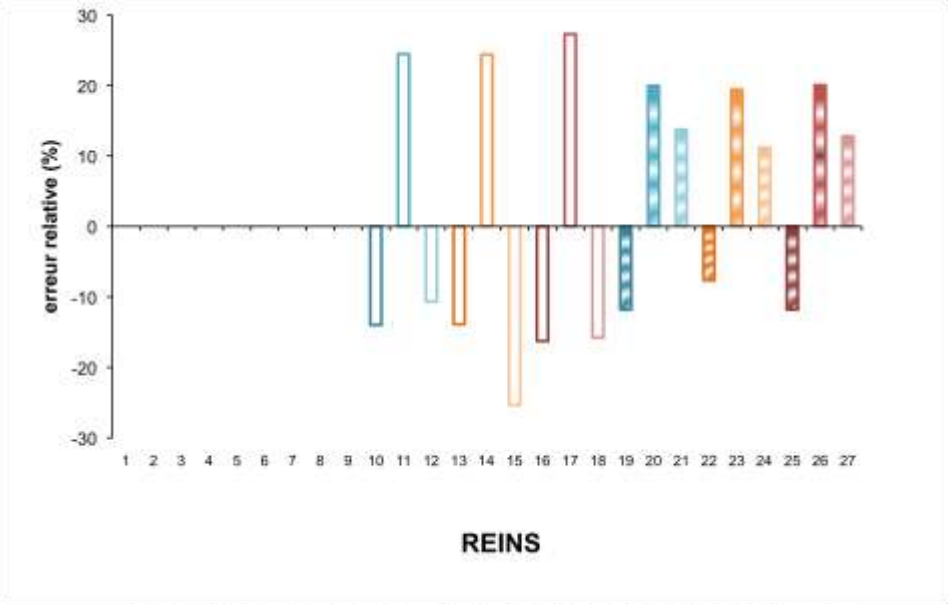
FOIE



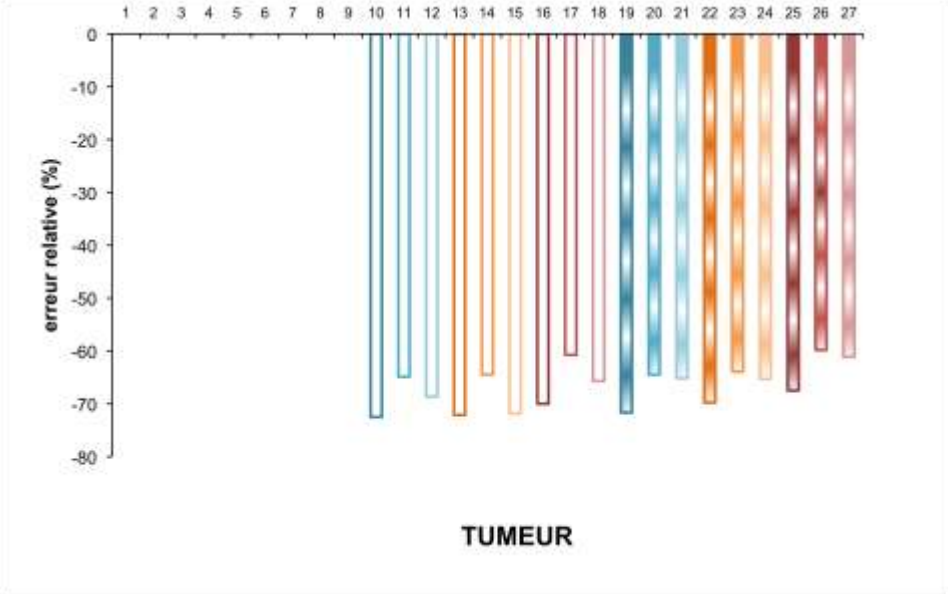
INTESTIN



POUMONS



REINS



TUMEUR

GLOSSAIRE

2DFBP : *2D Filtered BackProjection*
3DRP : *3D Reprojection*
BGO : Germanate de bismuth
CA : Correction d'Atténuation
CAN : Convertisseur Analogique Numérique
CD : Correction des coïncidences Diffusées
CR : Coefficients de Recouvrement
CTN : Convertisseur Temps Numérique
CV : Coefficient de Variation
DFC : Discriminateur à Fraction Constante
EVP : Effet de Volume Partiel
FCγ : Fraction de Coïncidences-γ
FD : Fraction de coïncidences Diffusées
FDP : Fonction de Dispersion Ponctuelle
FORE : *Fourier Rebinning*
GATE : *GEANT4 Application for Tomographic Emission*
GEANT : *GEometry And Tracking*
GPS : *General Particle Source*
GSO : Oxyorthosilicate de gadolinium
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LDR : Ligne De Réponse
LMH : Largeur à Mi-Hauteur
LSO : Oxyorthosilicate de lutétium
MAP : *Maximum A Posteriori*
MLEM : *Maximum Likelihood Expectation Maximization*
NECR : *Noise Equivalent Count Rate*
NEMA : *National Electrical Manufacturers Association*
OSEM : *Ordered Subset Expectation Maximization*
PDA : Photodiodes À Avalanches
Phoswich : *Phosphorescent sandwich*
PM : PhotoMultiplicateur
RD : *Ring Difference*
RIT : RadioImmunoThérapie
RX : Rayon X
SOR : S*pill-Over Ratio*
SSRB : *Single Slice Rebinning*
SSS : *Single Scatter Simulation*
TDM : TomoDensitoMétre
TEMP : Tomographie par Émission MonoPhotonique
TEP : Tomographie par Émission de Positons
UH : Unité Hounsfield
^{18}F-FDG : Fluoro-DéoxyGlucose

LISTE DES FIGURES

Figure I-1 : Principe de détection des photons en TEP 5
Figure I-2 : Désintégration β^+ et réaction d'annihilation 6
Figure I-3 : Effet photoélectrique 8
Figure I-4 : Diffusion Compton 8
Figure I-5 : Principe du photomultiplicateur 11
Figure I-6 : Principe du photomultiplicateur sensible à la position 11
Figure I-7 : Coïncidence vraie 13
Figure I-8 : Coïncidence diffusée 13
Figure I-9 : Coïncidence fortuite 14
Figure I-10 : Réorganisation des projections en sinogramme 14
Figure I-11 : Schéma explicatif du *span* et du RD 15
Figure I-12 : Illustration des artéfacts en étoiles et de leur disparition avec l'augmentation du nombre de projections (1, 3, 4, 16, 32 et 64 projections de B à G) pour une distribution d'activité A (Bruyant 2002) 16
Figure I-13 : Illustration de la méthode de reconstruction itérative pour un exemple simplifié avec 4 pixels (Darcourt et al. 1998) 18
Figure I-14 : Principe du SSRB 21
Figure I-15 : Représentation des résolutions spatiales radiale, tangentielle et axiale 22
Figure I-16 : Distribution du parcours des positons du fluor-18 et de l'oxygène-15 dans l'eau (Levin & Hoffman 1999) 24
Figure I-17 : Illustration de la non colinéarité des photons de 511 keV 26
Figure I-18 : Illustration de l'effet de l'atténuation (Zaidi et al. 2007) 26
Figure I-19 : Courbe de calibration des UH en coefficient d'atténuation à 511 keV (Zaidi et al. 2007) 28
Figure I-20 : Correction des coïncidences diffusées par application de fenêtre en énergie (Meikle & Badawi 2005) 30
Figure I-21 : Exemple de LDR enregistrées avec un photon diffusé (Watson 2000) 31
Figure I-22 : Coïncidence-γ entre un photon-γ et un photon-511 keV d'une même localisation (A), d'une localisation différente (B) et entre deux photon-γ de point d'émission différents (C) 32
Figure I-23 : Image d'un fantôme rempli d'yttrium-96 avec un insert de téflon (a), d'eau (b) et d'air (c) (Buchholz et al. 2003) 33
Figure I-24 : Illustration de l'estimation des coïncidences-γ par modélisation analytique 35
Figure I-25 : Illustration de l'erreur de parallaxe 36
Figure I-26 : Illustration de l'erreur engendrée par la diffusion entre les cristaux 37
Figure I-27 : Illustration de l'effet du temps mort sur un détecteur paralysable et non paralysable 39
Figure I-28 : Effet du temps mort sur le taux de comptage d'un détecteur paralysable et non paralysable 39
Figure I-29 : Coïncidences multiples 40
Figure I-30 : Effet de la convolution gaussienne sur une source uniforme (Soret et al. 2007) 42

Figure I-31 : Effet de l'échantillonnage sur une distribution d'activité (Soret et al. 2007) 42
Figure II-1 : Schéma de détection de l'Inveon 48
Figure II-2 : Illustration du fonctionnement du discriminateur à fraction constante 48
Figure II-3 : Calcul de l'énergie de l'impulsion (McFarland et al. 2007) 49
Figure II-4 : Fantôme pour mesurer le NECR 51
Figure II-5 : Profils de la somme des projections pour chaque coupe du sinogramme pour le calcul du NEC 51
Figure II-6 : Illustration de l'estimation des coïncidences-γ pour le calcul du NECR 52
Figure II-7 : Variation du NECR avec la variation du seuil haut de la fenêtre en énergie (seuil bas fixé à 350 keV) 54
Figure II-8 : Variation du NECR avec la variation du seuil bas de la fenêtre en énergie (seuil bas fixé au seuil optimal déterminé pour chaque fantôme) 54
Figure II-9 : Somme des projections pour les sinogrammes du rat (A) et de la souris (B) acquis avec de l'iode-124 et du fluor-18 55
Figure II-10 : Courbe NECR pour les fantômes rat et souris remplis avec de l'iode-124 et du fluor-18 pour une acquisition [250-750 keV ; 4,7 ns] 56
Figure II-11 : NECR des fantômes souris (A) et rat (B) remplis avec de l'iode-124 56
Figure II-12 : NECR des fantômes rat et souris remplis avec de l'iode-124 pour les faibles activités 57
Figure II-13 : Variation de la sensibilité le long de l'axe radial (A) et axial (B) 60
Figure II-14 : Résolution spatiale radiale, tangentielle et axiale de l'iode-124 et du fluor-18 pour un déplacement radial de la source linéaire 62
Figure II-15 : Fantôme pour l'évaluation de la qualité d'image 63
Figure II-16 : Erreur relative entre l'activité moyenne mesurée dans l'image et l'activité d'iode-124 ou de fluor-18 dans le fantôme, et son coefficient de variation (CV), pour différents paramètres d'acquisition, pour des images reconstruites avec l'algorithme 2DFBP et corrigées de l'atténuation et du diffusé 65
Figure II-17 : Erreur relative et coefficient de variation (CV) pour différents algorithmes de reconstruction avec ou sans correction d'atténuation (CA) et de diffusé (CD) pour le fantôme rempli d'iode-124 ou de fluor-18 66
Figure II-18 : Erreur relative et coefficient de variation pour le fantôme rempli d'iode-124 et reconstruit avec du 2DOSEM (4, 8, 12, 16 et 20 itérations) et du 3DOSEM/MAP (beta de 0,05 ; 0,1 ; 0,5 ; 1,0 et 1,5) 67
Figure II-19 : Image des capillaires remplis d'iode-124 et de fluor-18 68
Figure II-20 : Coefficient de recouvrement (CR) calculés sur des images de capillaires de diamètres variables remplis d'iode-124 et de fluor-18, reconstruites avec différents algorithmes 68
Figure II-21 : Profils des capillaires remplis d'iode-124 et de fluor-18 69
Figure II-22 : Variation du SOR_{eau}(A) et SOR_{air} (B) en fonction de la fenêtre en énergie pour des images reconstruites en 2DFBP sans correction, avec correction d'atténuation seul (CA) et avec correction d'atténuation et de diffusé (CA-CD) 70
Figure II-23 : Variation du SOR_{eau}et du SOR_{air} pour des reconstructions 2DOSEM et 3DOSEM/MAP, corrigées de l'atténuation et du diffusé 71

Figure III-1 : Illustration de l'effet du *adder* sur 2 *hits* dans un cristal et du *readout* sur 2 *pulses* dans un bloc 83
Figure III-2 : Modélisation de la géométrie de l'Inveon 86
Figure III-3 : Schéma de la modélisation de l'Inveon 87
Figure III-4 : Localisation des cristaux dans l'anneau de l'Inveon 89
Figure III-5 : Schéma de conversion des coordonnées GATE en mode-liste QuickSilver™ 90
Figure III-6 : Variation des taux de coïncidences vraies (A), diffusées (B), fortuites (C) et du NECR (D) en fonction du nombre de particules simulées 92
Figure III-7 : Sinogramme des données simulées et expérimentales du fantôme de souris remplis de 40 MBq de fluor-18 93
Figure III-8 : (A) Taux de *raw* avec et sans modélisation du seuil bas à 135 keV. (B) Taux de *singles* avec et sans modélisation du lutétium-176 dans les cristaux 93
Figure III-9 : Taux des *raw* et de *singles* simulés et expérimentaux pour le fantôme souris remplis de fluor-18 sur toute la gamme d'activité (A) et sur les activités inférieures à 20 MBq (B) 94
Figure III-10 : Taux des *raw* et de *singles* simulés et expérimentaux pour le fantôme rat rempli de fluor-18 sur toute la gamme d'activité (A) et sur les activités inférieures à 20 MBq (B) 94
Figure III-11 : Taux de coïncidences simulés et expérimentaux pour le fantôme souris rempli de fluor-18 acquis avec les combinaisons de paramètre [350-650 keV ; 2,8 ns] (A et B) et [250-750 keV ; 4,7 ns] (C et D) 96
Figure III-12 : Taux de coïncidences vraies simulés avec et sans modélisation de l'effet de *pileup* comparés aux données expérimentales 97
Figure III-13 : Taux de coïncidences simulés et expérimentaux pour le fantôme rat rempli de fluor-18 acquis avec les combinaisons de paramètres [350-650 keV ; 2,8 ns] (A et B) et [250-750 keV ; 4,7 ns] (C et D) 98
Figure III-14 : Schéma final de la modélisation de l'Inveon 100
Figure III-15 : Variation du NECR avec la variation du seuil bas en énergie pour le fantôme souris (A) et le fantôme rat (B) 102
Figure III-16 : Taux de coïncidences vraies, fortuites et NECR (A) et taux de coïncidence-γ et diffusées (B) pour le fantôme souris rempli avec de l'iode-124 pour des paramètres d'acquisition [250-750 keV ; 4,7 ns] 103
Figure III-17 : (A) Profils de la somme des projections des sinogrammes des coïncidences vraies, diffusées, fortuites et des *delays*. (B) Méthode d'estimation de ces coïncidences par la norme NEMA NU-4 2008. 105
Figure III-18 : (A) Distribution des coïncidences vraies, diffusées et des vraies-γ dans les sinogrammes de coïncidences simulées (B) Méthode d'estimation de ces coïncidences. 107
Figure III-19 : Distribution spatiale de l'annihilation des positons émis par la source linéaire d'iode-124 (A) et de fluor-18 (B) du fantôme souris 107
Figure III-20 : Spectres en énergie expérimentaux et simulés des *singles* (A) et de coïncidences (B) acquis pour un fantôme souris rempli de fluor-18 110
Figure III-21 : Spectres en énergie pour une simulation avec et sans module *pileup* pour une activité de 170 MBq 111

Figure III-22 : Spectres en énergie expérimentaux et simulés des *singles* (A) et des coïncidences vraies (B) acquis pour un fantôme souris rempli d'iode-124 111
Figure III-23 : Illustration de l'impact du *readout* sur le spectre en énergie des *singles* 112
Figure III-24 : Variation de la sensibilité absolue simulée et expérimentale le long de l'axe radial (A et B) et de l'axe axial (C et D) pour le fluor-18 (A et C) et pour l'iode-124 (B et D) 114
Figure III-25 : Comparaison des normalisations simulée et modélisée 115
Figure III-26 : Distribution de la distance d'annihilation au point source de fluor-18 et d'iode-124 placée dans l'air et dans l'eau 117
Figure III-27 : Résolutions spatiales radiales et tangentielle simulées et expérimentales d'un capillaire placé dans l'air rempli de fluor-18 ou d'iode-124 117
Figure IV-1 : Schéma récapitulatif des géométries modélisées et de l'analyse des données de l'étude sur la distribution spatiale des coïncidences 120
Figure IV-2 : Illustration de la contribution des coïncidences détectées pour la modélisation du fantôme cylindrique uniformément rempli d'iode-124 pour les trois fenêtres en énergie 121
Figure IV-3 : Distribution spatiale des coïncidences dans le sinogramme du fantôme cylindrique rempli d'eau 122
Figure IV-4 : Distribution spatiale des coïncidences sur les images du fantôme uniformément rempli d'eau et les deux fantômes avec des régions sans activité 123
Figure IV-5 : Distribution uniforme estimée sur le profil d'une projection pour les fenêtres en énergie 250-750 keV (A), 250-590 keV (B) et 400-590 keV (C) 125
Figure IV-6 : Erreur relative (A) et coefficient de variation (CV) (B) calculés sur des images non corrigées et corrigées des coïncidences-γ 125
Figure IV-7 : Coefficient de recouvrement pour des images corrigées ou non des coïncidences-γ 126
Figure IV-8 : Variation des SORair (A) et SOReau (B) avec la correction de l'atténuation (CA) et du diffusé (CD) sur les régions sans activité pour des images non corrigées et corrigées des coïncidences-γ 126
Figure IV-9 : Erreur relative (A) et coefficient de variation (CV) (B) sur les mesures faites sur les organes de la souris a J_8 pour 60 min et 30 min 130
Figure IV-10 : Comparaison des images acquises à J_1 et J_8 sur 30 min et 60 min 131
Figure IV-11 : Erreur relative et coefficient de variation (CV) pour différentes fenêtres en énergie calculés sur l'image de la souris acquise à J_2 132
Figure IV-12 : Comparaison des images de souris acquise à J_2, obtenues avec différentes fenêtre en énergie pour la tumeur et l'estomac 133
Figure IV-13 : Erreur relative et coefficient de variation (CV) pour différents algorithmes de reconstruction calculés sur les images de la souris acquise à J_2 134
Figure IV-14 : Comparaison des images reconstruites par les algorithmes 2DFBP, 2DOSEM, 3DOSEM/MAP 134
Figure IV-15 : Erreur relative et coefficient de variation (CV) pour des images non corrigées, corrigées de l'atténuation (CA) et corrigées de l'atténuation et du diffusé (CA-CD) (souris acquise à J_2) 135

Figure IV-16 : Comparaison des images reconstruites sans correction, avec seulement la correction d'atténuation (CA) et avec la correction d'atténuation et de diffusée de la correction du diffusé (CA-CD) (souris acquise à J_3) 136
Figure IV-17 : Erreur relative (A) et coefficient de variation (CV) (B) pour des images corrigées ou non des coïncidences-γ (souris acquise à J_2)..... 137
Figure IV-18 : Images de la tumeur et de l'estomac de la souris acquise à J_2 et reconstruites avec et sans correction des coïncidences-γ 138
Figure IV-19 : Distribution du Syndecan 1 marqué à l'iode-124 au cours du temps pour 6 organes, mesurée avec le compteur-γ et calculée sur des images corrigées ou non des coïncidences-γ..... 140

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I-1 : Propriétés physiques des principaux radioisotopes utilisés en TEP (Cherry et al. 2005) 6
Tableau I-2 : Propriétés physiques des principaux radioisotopes non standard utilisés en TEP 7
Tableau I-3 : Propriétés des principaux scintillateurs utilisés en TEP (Cherry et al. 2005) 10
Tableau I-4 : Caractéristiques des premières caméras TEP dédiées aux animaux 44
Tableau II-1 : Caractéristiques de quelques TEP précliniques actuelles 50
Tableau II-2 : Fraction de coïncidences diffusées (FD) et fraction de coïncidences-γ (FC) pour les fantômes rat et souris remplis à l'iode-124 57
Tableau II-3 : Sensibilité et sensibilité absolue au centre du champ de vue pour l'iode-124 60
Tableau II-4 : Tableau récapitulatif des paramètres d'acquisition les plus adaptés à l'iode-124 73
Tableau III-1 : Fractions de coïncidences diffusées expérimentales et simulées pour le fluor-18 99
Tableau III-2 : Comparaison des taux de coïncidences estimés et des taux réellement présent dans le sinogramme entier et dans la bande [fantôme + 8 mm] ou [± 7mm centrés sur la source linéaire] pour le fluor-18 106
Tableau III-3 : Comparaison des taux de coïncidences estimés et des taux réellement présent dans le sinogramme entier et dans la bande [fantôme + 8 mm] ou [± 7mm centrés sur la source linéaire] pour l'iode-124 108
Tableau III-4 : Sensibilités absolues expérimentales et simulées 113
Tableau IV-1 : volumes *ex vivo* et *in vivo* des organes de la souris J_2 139
Tableau IV-3 : Effet des corrections d'atténuation et de diffusé sur la quantification de l'activité 142

LISTE DES PUBLICATIONS

Article en soumission :

1. **Anizan N**, Carlier T, Hindorf C, Barbet J and Bardiès M, Performance assessment and acquisition optimization of ^{124}I imaging with the Inveon microPET-CT system, dans le *J. Nucl. Med.*

Posters dans des congrès internationaux :

1. **Dartial N**, Carlier T, Fuselier M, Desfontis J-C, Barber J and Bardiès M, Performance evaluation of the Siemens Inveon microPET system. *J Nucl Med.* 2008;49 (Supplement 1):404P.
2. **Dartial N**, Carlier T, Fuselier M, Desfontis J-C, Bardiès M and Hindorf C, Validation of the Inveon small animal PET system model using GATE, 2009, Annual congres of the European association of nuclear medicine.
3. **Dartial N**, Carlier T, Fuselier M, Desfontis J-C, Bardiès M and Hindorf C, Monte Carlo simulation of the Inveon microPET system using GATE. *J Nucl Med.* 2009;50 (Supplement 2):1487.
4. **Anizan N**, Carlier T, Hindorf C and Bardiès M, Optimisation of ^{124}I acquisition parameters for small animal PET imaging, 2010, Workshop "Is there a future for Innovative PET Radionuclides?".
5. **Anizan N**, Carlier T, Hindorf C and Bardiès M, Optimisation of I-124 acquisition parameters with the NEMA NU 4-2008 performances assessment for the Inveon PET system, 2010, Annual congres of the European association of nuclear medicine.
6. Hindorf C, Foster J, **Dartial N**, Rodrigues J, Fusellier M, Bardiès M, Konijnenberg M, Mather S, Flux G, Quality Control procedures for microPET/CT and microSPECT/CT, 2009, TARCC Workshop "advances in targetted radionuclide thérapy ".
7. Hindorf C, Rodrigues J, Boutaleb S, **Dartial N**, Lisbona A, Bardiès M, Total absorbed dose to a mouse during microPET/CT imaging, 2010, Annual congres of the European association of nuclear medicine.

Présentations orales

1. Preclinical validation of immunoPET INVEON : characteristics assessment and modelling with GATE, 2008, Workshop "Quantitative imaging and dosimetry in nuclear medicine".
2. Simulation of Count Rate Performance of the Inveon Small Animal PET System using GATE, 2009, Gate meeting.

Résumé

L'imagerie quantitative TEP à l'iode-124 nécessite l'optimisation des paramètres d'acquisition, et des corrections appropriées à la complexité du spectre d'émission de cet isotope. Une première approche expérimentale établit les performances de la caméra TEP Inveon de Siemens dédiée au petit animal et met en évidence les conséquences des propriétés physiques de l'iode-124 sur les images. Pour adapter ou développer des méthodes de corrections des divers biais démontrés expérimentalement, la caméra TEP Inveon a été modélisée avec la plateforme de simulation Monte-Carlo GATE. La validation du modèle a été réalisée par la comparaison des performances expérimentales et simulées, obtenues pour le fluor-18 et l'iode-124. La simulation d'objets tests placés dans le modèle de la camera Inveon a permis de déterminer la méthode de correction la plus adaptée aux photons simples émis par l'iode-124. L'ensemble des optimisations obtenues sur des objets tests de formes géométriques simples a ensuite été testé expérimentalement dans le cas du petit animal. Les résultats montrent que certains des paramètres optimisés sur les objets tests n'ont pas d'influence sur la quantification de l'activité dans le cas réaliste d'une souris injectée à l'iode-124. Ce travail de thèse démontre la possibilité d'une quantification par imagerie TEP de la distribution d'anticorps monoclonaux marqués à l'iode-124 injectés dans une souris.

Mots-clés : Tomographie par émission de positons, imagerie du petit animal, iode 124, quantification, GATE.

Abstract

Iodine-124 PET quantitative imaging requires the optimisation of acquisition parameters and of corrections adapted to the complex nature of the emission spectrum of that isotope. A first experimental approach establishes the performance of the Inveon, Siemens PET system dedicated to small animal and highlights the consequences of iodine-124 physical properties on images. To adapt or develop correction methods for various biases demonstrated experimentally, the PET camera Inveon was modelled with the Monte-Carlo simulation platform, GATE. Model validation was conducted by comparing simulated and experimental performances obtained for fluorine-18 and iodine-124. The simulation of test object placed in the Inveon system model determined the correction method most suitable for singles photons emitted by iodine-124. All optimisations performed on test objects of simple geometric shapes were tested in the case of small animal. The results show that some parameters optimised on the test objects did not influence the quantification of activity in the realistic case of a mouse injected with iodine-124. This thesis demonstrates the possibility of quantification by PET imaging of the distribution of monoclonal antibodies labelled with iodine-124 injected into a mouse.

Keywords : Positron emission tomography, small animal imaging, iodine-124, quantification, GATE