

**THÈSE DE DOCTORAT DE L'ÉTABLISSEMENT UNIVERSITÉ BOURGOGNE
FRANCHE-COMTÉ**

PRÉPARÉE À L'UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE

École doctorale n°37

Sciences Pour l'Ingénieur et Microtechniques

Doctorat d'instrumentation et informatique de l'image

par

ALAN COURTEAU

Contribution au développement d'un système TEP/IRM simultané pour le
petit animal: validation physique et expérimentale.

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 14 Décembre 2020.

Composition du Jury :

Pierre-Yves MARIE	PU-PH, Nancy	Rapporteur
Alain SERET	Chargé de Cours, Liège	Rapporteur
Dominique GINHAC	PU, Dijon	Examineur, Président
Bruno KASTLER	PU-PH, Paris	Examineur
François BRUNOTTE	PU, Dijon	Directeur de Thèse
Jean-Marc VRIGNEAUD	Physicien Médical, Dijon	Co-encadrant
Paul WALKER	MCU-PH, Dijon	Invité

Avant-propos

Pourquoi la TEP/IRM ?

La TEP/IRM est une technologie novatrice d'imagerie médicale issue du couplage entre l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP). Elle est utilisée dans le domaine médical, et en recherche préclinique pour l'examen des animaux de laboratoire. Son intérêt réside dans la complémentarité des données qu'elle permet d'acquérir, comme illustré en figure 1. En effet, la haute résolution spatiale et temporelle de l'IRM sont des atouts majeurs pour l'acquisition d'images morphologique. Les séquences autorisées par cette modalité permettent de moduler le contraste en fonction de paramètres tels que la densité des protons, les temps de relaxation T_1 , T_2 , T_2^* , et la diffusion de l'eau. Cette manipulation du contraste par le paramétrage des séquences facilite l'identification des tissus et leur contourage, ce qui constitue une supériorité notable par rapport à la tomodensitométrie. Par ailleurs, la résonance magnétique nucléaire (RMN) permet d'accéder à de nombreuses informations fonctionnelles telles que l'oxygénation de l'hémoglobine ou celle des tissus grâce à l'effet du dioxygène sur les temps de relaxation, la perfusion tissulaire, la cinétique cardiaque, ou encore l'activation cérébrale. La spectroscopie et l'étude d'autres noyaux que le proton ^1H permet l'investigation de la biochimie *in vivo*. Un autre avantage de la TEP/IRM par rapport à la TEP/tomodensitométrie (TDM) est la réduction de l'irradiation non négligeable des animaux lors des TDM précliniques.

D'autre part, la diversité des radiopharmaceutiques compatibles avec la TEP, et la sensibilité de cette dernière permettent d'observer un large panel de processus physiologiques et pathologiques. La TEP est également capable de quantifier de façon absolue l'activité radioactive des organes, à condition qu'un étalonnage adéquat ait été préalablement effectué.

Au total, la TEP/IRM préclinique est un outil puissant pour imager des modèles animaux complexes dont on veut acquérir un maximum de paramètres physiologiques en un minimum de temps, pour étudier des agents d'imagerie détectables à la fois en TEP et en IRM, pour réaliser une imagerie dynamique des phénomènes biologiques (perfusion, mouvement cardiaque, fonction cérébrale), ou lorsque l'irradiation doit être minimisée.

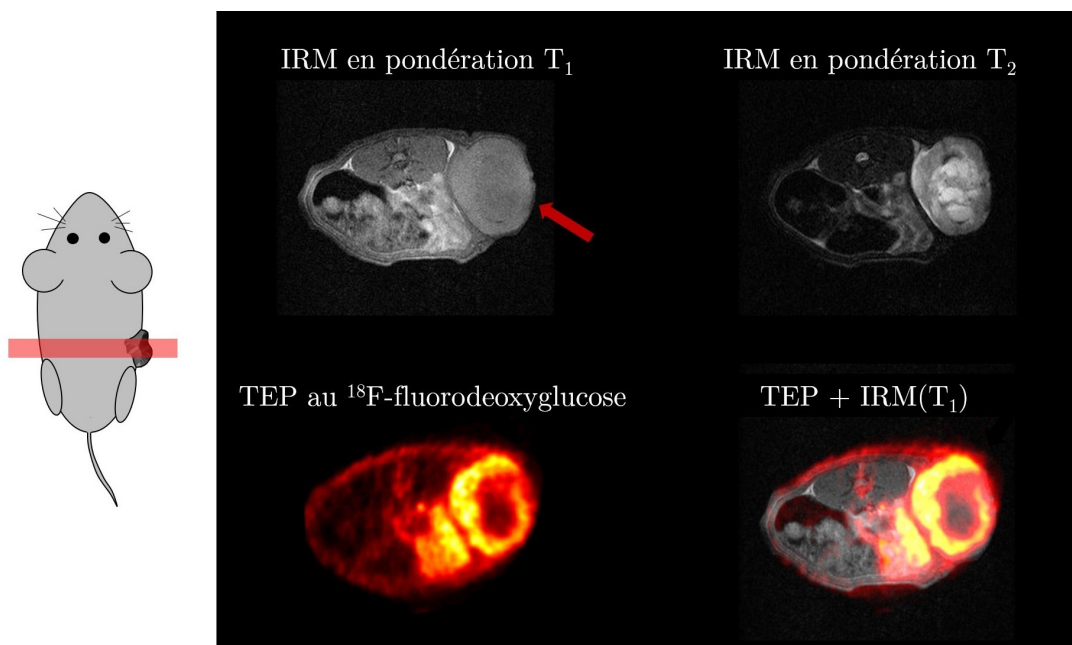


FIGURE 1 – Illustration de la complémentarité des informations apportées par la TEP et l'IRM : exemples de coupes axiales réalisées chez une souris porteuse d'une tumeur solide en position latérale. L'IRM pondérée T_1 (en haut, à gauche) retranscrit avec précision l'anatomie de l'animal. La pondération T_2 (en haut, à droite) met en évidence l'hétérogénéité tumorale. La TEP (en bas, à gauche), réalisée après injection de ^{18}F -fluorodesoxyglucose (^{18}F -FDG) démontre une fixation tumorale majoritairement périphérique. Les données TEP/IRM ont été recalées manuellement pour former l'image située en bas à droite. Examen réalisé sur la Plateforme d'Imagerie et de Radiothérapie Précliniques (PIRP) du Centre Georges François Leclerc à Dijon, sur un système TEP/IRM séquentiel (TEP SiPM et IRM 3T).

Un défi technologique

Les premiers systèmes de TEP et d'IRM ont vu le jour de façon indépendante au cours de la deuxième moitié du vingtième siècle. Il a fallu attendre les années 2000 pour être en capacité de les réunir au sein d'un seul et même instrument et de bénéficier ainsi de la synergie de leurs apports respectifs. Le couplage entre TEP et IRM est intervenu au terme d'un long processus de maturation technologique ayant permis de dépasser leur incompatibilité fondamentale initiale. En effet, dans les TEP *conventionnelles*, encore largement majoritaires aujourd'hui, l'obtention d'un signal est basée sur le transport et la multiplication de particules électriquement chargées. Le signal en IRM naît quant à lui de l'action de champs magnétiques sur les tissus vivants. Or, les particules chargées en mouvement subissent dans un champ magnétique l'action de forces modifiant leur énergie et leur trajectoire. L'action des champs magnétiques de l'IRM sur l'instrumentation de la TEP explique en partie la difficulté de leur couplage. L'utilisation des photodétecteurs basés sur les semiconducteurs en lieu et place des traditionnels photomultiplicateurs TEP a en partie solutionné ce problème. La compatibilité entre TEP et IRM doit être l'objet d'une attention particulière sur tout système de ce type, afin de garantir l'absence de distorsion des données produites. Notamment, la présence des antennes radiofréquence de l'IRM provoque une atténuation non négligeable des photons d'annihilation. Les variations de température des détecteurs TEP causées par le fonctionnement des gradients de l'IRM doivent être prises en compte. De même, la présence de la TEP dans l'aimant peut induire une distorsion du champ magnétique principal et du champ B_1 . Son fonctionnement est de nature à favoriser le bruit des données d'IRM.

Développement de la TEP/IRM

L'offre industrielle en TEP/IRM clinique est restreinte, et l'utilisation en routine hospitalière de cette technologie reste confidentielle. À l'heure actuelle, trois appareils destinés à l'imagerie du corps humain sont commercialisés par les acteurs majeurs du secteur (General Electric, Philips, Siemens). Sur ces trois appareils, deux systèmes *intégrés* permettent l'acquisition simultanée de la TEP et de l'IRM, grâce au chevauchement du champ de vue des deux modalités. Le troisième modèle est un imageur *séquentiel* qui acquiert séparément les deux examens. Contrairement à ce qui pourrait être intuitivement perçu, la littérature disponible révèle que les systèmes TEP/IRM simultanés précliniques ne sont pas les précurseurs de leurs équivalents médicaux. Ces derniers ont émergé autour de 2010 tandis que les systèmes destinés à l'imagerie animale n'étaient pas encore disponibles commercialement. Comme nous le présenterons au Chapitre 3, le marché reste aujourd'hui relativement incertain. Plusieurs groupes de recherche se sont saisis de ce sujet. Certains ont monté des collaborations industrielles. Cependant, la conviction de l'industrie au sujet de l'intérêt de la technique et de sa rentabilité a varié dans le temps. La TEP/IRM préclinique s'est développée sur plusieurs fronts : amélioration des performances, création de systèmes plus compacts relativement faciles à intégrer dans des laboratoires d'imagerie préclinique, développement d'applications spécifiques. Il existe aujourd'hui une grande variété d'aimants, variant par leur taille, leur intensité de champ magnétique, et leur instrumentation, dont les composants majeurs seront exposés au Chapitre 2. Du côté des détecteurs TEP, les SiPMs semblent être de plus en plus privilégiés, pour des raisons que nous détaillerons au Chapitre 1.

IMAPPI, un projet au cœur de l'innovation en TEP/IRM préclinique

Le projet IMAPPI pour *Integrated Magnetic resonance And Positron emission tomography in Preclinical Imaging* est né en 2010 sur la base d'une forte collaboration entre les équipes de recherche dijonnaises et bisontines (publiques et privées) et le désir de la société Bioscan Inc. (dont le siège se situait à Washington, USA) de développer un prototype de TEP/IRM à Dijon. Ce projet s'inscrivait dans la suite logique des efforts menés depuis plusieurs années sous l'impulsion de la société Oncodesign pour le développement d'un centre de pharmaco-imagerie en Bourgogne sous la forme du groupement d'intérêt économique (GIE) Pharmimage. Soutenu par l'Université de Bourgogne (UB), le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), le Conseil Régional de Bourgogne, la communauté urbaine du Grand Dijon, le Conseil général de Côte-d'Or, le Fonds Européen de Développement Régional (FEDER) et l'État. Le montage du projet IMAPPI a été porté par l'Institut de Chimie Moléculaire de l'UB (ICMUB). IMAPPI a été retenu et financé dans le cadre du programme *Équipements d'Excellence* de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR). Initialement prévu pour une durée de dix ans, IMAPPI a été reconduit pour les années 2020 et 2021. Le projet implique l'Université de Bourgogne-Franche-Comté et notamment le laboratoire ImViA (EA-7535), le Centre Hospitalier Universitaire Dijon Bourgogne, le Centre de Lutte Contre le Cancer Georges-François Leclerc (CGFL), le CNRS, l'ICMUB, le Laboratoire Interdisciplinaire Carnot de Bourgogne – UMR CNRS 6303 (ICB), L'Institut Univers Temps-fréquence Interfaces Nanostructures Atmosphère-environnement Molécules (UTINAM, UMR-6213), l'Université de Franche-Comté, la Fondation de Coopération Scientifique (FCS) Bourgogne Franche-Comté, ainsi que les sociétés privées MR Solutions Ltd (Guildford, Royaume-Uni), Chematech, Oncodesign, NVH-Medicinal, SATT-Sayens, et le GIE Pharmimage.

Les objectifs initiaux d'IMAPPI incluait le développement de sondes moléculaires et de nanomatériaux compatibles avec la TEP/IRM et la création des modèles animaux nécessaires à l'évaluation *in vivo* des composés précédemment évoqués. Cependant, au début du projet, l'offre commerciale en TEP/IRM intégrée préclinique était inexistante. IMAPPI a en partie été créé afin de répondre à ce besoin. Les innovations dans le domaine du couplage entre la TEP et l'IRM ont progressé au cours de trois phases successives.

La première phase du couplage TEP/IRM au sein d'IMAPPI a démarré avec l'installation

d'un imageur TEP à photomultiplicateurs conventionnels (*BioPET*, Sedecal, Madrid, Espagne) à proximité d'un aimant d'IRM (MR Solutions Ltd, Guildford, UK) d'une intensité nominale de 1.5 T, puis de 3 T (le système de 1,5 T n'apportant pas une qualité d'image suffisante). À la différence des modèles alors disponibles sur le marché, cet aimant avait la particularité de ne pas contenir d'hélium liquide, réduisant de fait sa masse et ses dimensions, et facilitant son installation. Dans cette configuration, le recalage des images morphologiques et fonctionnelles était facilité par le caractère interchangeable des dispositifs d'imagerie tels que les lits d'examen et les accessoires d'anesthésie, et par l'utilisation de logiciels dédiés à la multimodalité (notamment *VivoQuant*, Invicro, Boston, USA).

Au cours de la deuxième phase du projet, le système TEP précédemment évoqué a été remplacé par un modèle issu des travaux de l'équipe de Roger Lecomte à Sherbrooke (*LabPET4*, Trifoil Imaging, Chatsworth, USA). Cet imageur est basé sur des photodiodes à avalanche (APD), choisies pour leur compatibilité avec les champs magnétiques intenses. Grâce à cette technologie, l'anneau de TEP a pu être accolé à l'aimant d'IRM. Cette association a permis de réaliser les premières acquisitions séquentielles du projet, au cours desquelles l'animal était déplacé d'une modalité à l'autre par un mouvement axial de lit. Ce système a montré certaines limites. Le diamètre interne de l'aimant permettait l'imagerie de la souris mais pas celle du rat. En outre, les APD étaient sensibles aux variations de température (Vrigneaud *et al.*, 2017). Enfin, il n'était pas physiquement possible d'intégrer ce type de détecteur à l'intérieur d'un aimant compact. Il apparut alors nécessaire de redéfinir la phase 2 du projet, et d'envisager un nouveau système incluant un plus large tunnel d'IRM et un nouveau détecteur TEP dont les dimensions soient compatibles avec une intégration au cœur de l'aimant. La deuxième phase des travaux de recherche et développement (R&D) a été marquée par le changement du partenaire industriel chargé du détecteur TEP, Trifoil s'étant retiré du projet au profit de MR Solutions Ltd. En 2014 des modifications profondes de l'aimant 3 T ont été réalisées comprenant le remplacement des bobines de gradient pour un système de diamètre supérieur, ouvrant la possibilité d'imager des rats. MR Solutions Ltd a proposé un nouveau détecteur TEP contenant huit dalles de photodiodes au silicium (SiPM) chacune couplées à une double couche de cristaux LYSO, l'ensemble étant associé séquentiellement à l'aimant de 3 T par un système de fixation facilitant son retrait (*clip on*). La non simultanéité des examens acquis par un imageur hybride séquentiel pose toutefois le problème des variations éventuelles de la physiologie et de la position de l'animal entre l'IRM et la TEP. Par ailleurs, dans le cas spécifique de la préclinique, la durée de l'examen est prolongée ainsi que la durée de l'anesthésie. Une diminution progressive du rapport signal sur bruit des données acquises sur ce système s'est accentuée tout au long de la vie de l'imageur jusqu'à franchir le seuil de la non interprétabilité de certaines images, notamment cardiaques. En outre, le standard du champ magnétique en imagerie préclinique a évolué vers le haut. Pour la troisième phase du projet, la décision fut prise d'opter pour un champ magnétique de 7 T à champ réglable permettant également de travailler à 3 T.

La livraison à l'été 2017 d'un système dans lequel le détecteur TEP est intégré au centre d'un aimant d'IRM de 7 T, a marqué le début de cette troisième phase des études, qui était l'objectif final du projet. Ce système intégré permet la réalisation d'examen TEP/IRM simultanés et limite ainsi drastiquement la durée d'anesthésie de l'animal. Son instrumentation a été conçue pour fournir des performances optimales. Le champ magnétique principal de 7 T améliore le rapport signal sur bruit des données d'IRM par rapport au système de phase 2. L'installation d'un blindage électromagnétique entre la TEP et l'IRM limite les interférences lors des examens simultanés. L'ajout d'un deuxième octogone au détecteur TEP et la refonte de l'électronique associée ont considérablement augmenté la sensibilité du système, ses performances globales, et la qualité de l'imagerie moléculaire *in vivo*.

Les systèmes optimisés dans le cadre du projet ont fait l'objet d'une évaluation de leurs performances physiques (Vrigneaud *et al.*, 2017, 2018, Courteau *et al.*, 2019a, 2021) et d'une validation expérimentale *in vivo* (Vrigneaud *et al.*, 2016, Courteau *et al.*, 2018, 2019b). Par ailleurs des études biologiques et pharmacologiques ont été menées sur la version optimisée du prototype (Tran *et al.*,

2018, Desvaux *et al.*, 2018, Thakare *et al.*, 2019).

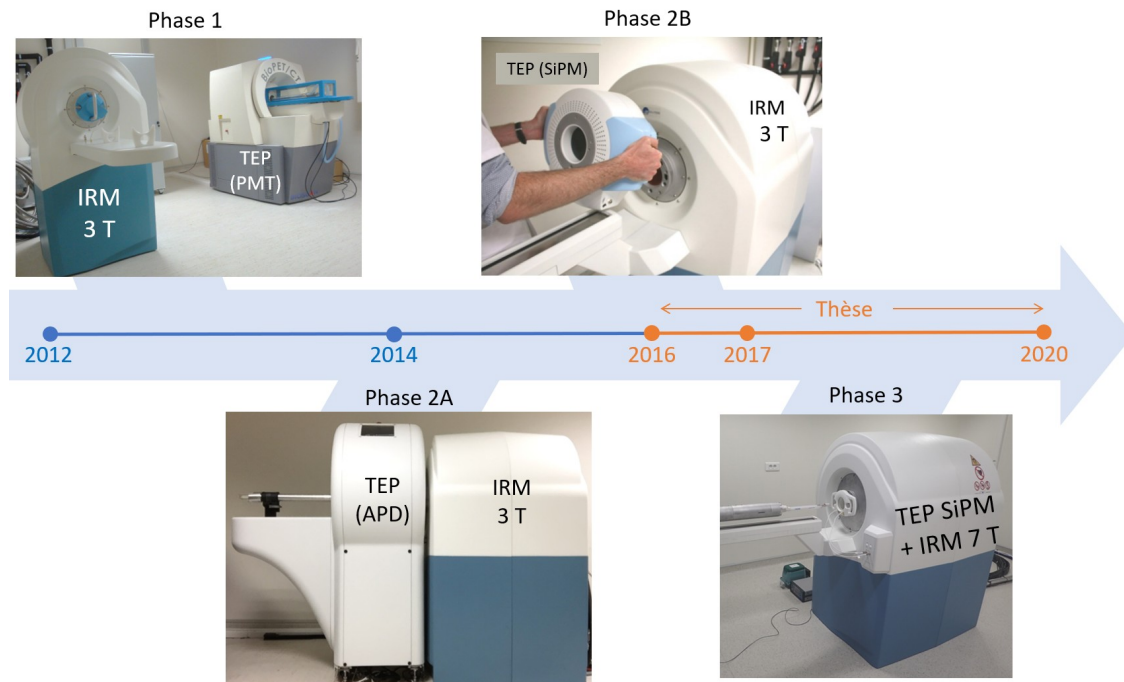


FIGURE 2 – Vue d’ensemble des prototypes du projet IMAPPI. En phase 1, deux systèmes indépendants ont été installés dans la même pièce d’imagerie (TEP : Sedecal, IRM : MR Solutions Ltd). En phase 2A, la TEP (Trifoil Imaging) a été accolée à l’IRM (MR Solutions Ltd) dans la direction axiale. En phase 2B, un *clip on* TEP de MR Solutions Ltd a été utilisé conjointement avec un aimant sec de 3 T (MR Solutions Ltd) pour des imageries séquentielles. En phase 3, entièrement réalisée par MR Solutions Ltd, la TEP a été totalement intégrée à l’IRM pour permettre l’acquisition simultanée des données morphologiques et fonctionnelles.

Objectifs de cette thèse

Les expérimentations décrites dans ce manuscrit ont été menées sur le système simultané de phase 3 du projet IMAPPI¹. L’objectif de ces travaux peut être résumé comme suit :

- étudier, en collaboration avec le constructeur, les performances initiales du prototype de phase 3, puis mettre en oeuvre l’amélioration de ces performances par le biais d’actions sur les composants instrumentales, électroniques, ou logicielles du système,
- contribuer au raffinement des corrections des données propres à la reconstruction TEP,
- évaluer les performances de chaque modalité indépendamment du constructeur du prototype avec un protocole basé sur un standard TEP préclinique international (NEMA, 2008) ou mis en oeuvre dans le cadre de l’étude à partir de documents de référence destinés aux imageurs cliniques (ACR, 2015) et d’articles de référence,
- évaluer leurs interférences réciproques avec un protocole de test créé dans le cadre de l’étude,
- mettre en oeuvre le réglage fin de l’imageur, le recueil du signal électrocardiographique des animaux, et assurer l’optimisation des protocoles d’acquisition *in vivo*.

1. À l’exception d’une étude de cardioTEP/IRM présentée au Chapitre 6, réalisée sur l’imageur de Phase 2.

Organisation du manuscrit

Ce travail ayant été réalisé dans un contexte pluridisciplinaire, au-delà de l'évaluation de performances de l'imageur, qui en est le sujet central, le choix a été fait d'accorder une place importante à l'exposé des bases théoriques de la TEP et de l'IRM, et à la validation de l'utilisation *in vivo* du système. Le contenu du manuscrit est organisé en trois parties relativement indépendantes.

Partie 1. Les premiers chapitres du manuscrit abordent l'évolution technologique de la TEP au **Chapitre 1**, de l'IRM au **Chapitre 2**, et de la TEP/IRM au **Chapitre 3**. Les concepts clés de chaque modalité y sont présentés depuis la naissance du signal jusqu'à la reconstruction de l'image finale. Les Chapitres 1 et 2 sont accompagnés d'une section introductive présentant les bases théoriques utiles à la compréhension des trois premiers chapitres. Ces sections complémentaires ont été placées en **Annexe A** pour la TEP et en **Annexe B** pour l'IRM.

Partie 2. La deuxième partie est consacrée à la description de l'imageur intégré, à la présentation du protocole d'évaluation (**Chapitre 4**) et à l'exposé des résultats (**Chapitre 5**).

Partie 3. La troisième partie aborde le réglage fin de l'imageur et de ses accessoires, et la validation de leur utilisation *in vivo* au travers d'études menées sur l'animal. Le **Chapitre 6** est consacré aux applications de l'appareil dans le domaine de la cardiologie. Le **Chapitre 7** aborde la question des études longitudinales de suivi de la biocinétique de composés radiomarqués, notamment dans le cadre de l'évaluation de l'hypoxie tumorale.

Note de l'auteur

Il a été nécessaire d'intégrer dans ce manuscrit du vocabulaire en anglais lorsqu'il n'existait pas de traduction usuelle pour certains termes techniques, ou lorsqu'une traduction inappropriée d'un terme communément utilisé en anglais risquait de nuire à la clarté du propos. Les mots concernés sont indiqués *en italique*. Les termes traduits sont accompagnés lors de leur première utilisation du terme ou de la locution originale entre parenthèses, et éventuellement de l'acronyme qui leur est substitué dans la suite du texte. Une liste des acronymes est proposée en page 364. Cette liste n'inclut que la première apparition des termes TEP et IRM, dont l'occurrence est trop fréquente pour un recensement exhaustif. Pour les nombres, s'agissant du séparateur décimal, j'ai fait le choix d'appliquer la convention anglo-saxonne utilisant un point en lieu et place de la virgule traditionnellement utilisée en langue française.

Références bibliographiques de l'avant-propos

- ACR. 2015 Magnetic Resonance Imaging quality control manual. American College of Radiology, 2015.
- Courteau A., Walker P. M., Guillemin M., Oudot A., Garipov R., Cochet A., Brunotte F., et Vrigneaud J.-M. Validation of SiPM-based PET imaging for left ventricular volumes measurements in preclinical imaging : comparison with simultaneously-acquired cardiac magnetic resonance at 7T. Volume OP-512, page S168, 31st Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), Dusseldorf, Germany, October 2018.
- Courteau A., McGrath J., Walker P. M., Pegg R., Martin G., Garipov R., Doughty P., Cochet A., Brunotte F., et Vrigneaud J.-M. Design and performance of a compact preclinical scanner for simultaneous PET/MR acquisitions at 7 T. Volume OP-769, page S292, 32st Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), Barcelona, Spain, October 2019a.
- Courteau A., Moreau M., Walker P. M., Guillemin M., Drouet C., Oudot A., Carchon L., Roux S., McGrath J., Garipov R., Cochet A., Brunotte F., et Vrigneaud J.-M. PET/MR, the optimal imaging tool for quantitative biodistribution studies in nanoparticle research. Volume EP-0930, page S817, 32st Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), October 2019b.
- Courteau A., McGrath J., Walker P. M., Pegg R., Martin G., Garipov R., Doughty P., Cochet A., Brunotte F., et Vrigneaud J.-M. Performance Evaluation and Compatibility Studies of a Compact Preclinical Scanner for Simultaneous PET/MR Imaging at 7 Tesla. IEEE Transactions on Medical Imaging, 40(1) : 205–217, January 2021.
- Desvaux E., Courteau A., Bellaye P.-S., Guillemin M., Drouet C., Walker P., Collin B., et Decréau R. A. Cherenkov luminescence imaging is a fast and relevant preclinical tool to assess tumour hypoxia in vivo. EJNMMI Research, 8(1), December 2018.
- NEMA. Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs. NEMA Standards Publication NU 4 – 2008, National Electrical Manufacturers Association, 2008.
- Thakare V., Tran V.-L., Natuzzi M., Thomas E., Moreau M., Romieu A., Collin B., Courteau A., Vrigneaud J.-M., Louis C., Roux S., Boschetti F., Tillement O., Lux F., et Denat F. Functionalization of theranostic AGuIX® nanoparticles for PET/MRI/optical imaging. RSC Advances, 9(43) : 24811–24815, 2019.
- Tran V.-L., Thakare V., Natuzzi M., Moreau M., Oudot A., Vrigneaud J.-M., Courteau A., Louis C., Roux S., Boschetti F., Denat F., Tillement O., et Lux F. Functionalization of Gadolinium Chelates Silica Nanoparticle through Silane Chemistry for Simultaneous MRI/ ⁶⁴ Cu PET Imaging. Contrast Media & Molecular Imaging, 2018 : 1–10, November 2018.
- Vrigneaud J. M., Walker P. M., Camacho A., Courteau A., Oudot A., Guillemin M., et Brunotte F. Implementation of routine sequential PET/MR of the rat heart in an in-line preclinical scanner. Volume OP-250, pages S–78, 29th Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), Barcelona, Spain, October 2016.
- Vrigneaud J. M., Walker P., Barbier B., Camacho A., Oudot A., Collin B., et Brunotte F. Performance evaluation of the PET component of a sequential APD-based micro-PET/MR imaging system. Biomedical Physics & Engineering Express, 3(3) : 035006, May 2017.
- Vrigneaud J. M., McGrath J., Courteau A., Pegg R., Gomis A. S.-P., Camacho A., Martin G., Schramm N., et Brunotte F. Initial performance evaluation of a preclinical PET scanner available as a clip-on assembly in a sequential PET/MRI system. Phys Med Biol, 63(12) : 125007, June 2018.

Table des matières

Avant-propos	5
<hr/>	
I Bases Physiques et Instrumentales de l’Imagerie TEP/IRM	17
<hr/>	
1 Tomographie par émission de positons	19
1.1 Détection des rayonnements	20
1.2 Électronique associée aux détecteurs TEP	37
1.3 Acquisition des données en TEP	47
1.4 Correction des données brutes en TEP	49
1.5 Reconstruction d’images en TEP	58
2 Imagerie par résonance magnétique	71
2.1 Acquisition d’images en IRM	71
2.2 Séquences d’acquisition du signal en IRM	80
2.3 Instrumentation en IRM	85
3 Imagerie TEP/IRM	99
3.1 Intérêt de la TEP-IRM	99
3.2 Sources d’interférence entre les systèmes TEP et IRM	100
3.3 Vue d’ensemble des systèmes TEP/IRM	106
3.4 Correction d’atténuation en TEP-IRM	113
<hr/>	
II Évaluation de Performance	123
<hr/>	
4 Description du système et protocole d’évaluation	125
4.1 Description du système évalué	126
4.2 Évaluation de la modalité TEP	138
4.3 Évaluation de la modalité IRM	158
5 Caractérisation du système	171
5.1 Évaluation de la modalité TEP	171
5.2 Évaluation de la modalité IRM	183
5.3 Discussion	192
5.4 Publication relative aux résultats de l’évaluation de performance	205

III Applications de la TEP/IRM Préclinique	219
<hr/>	
6 Mise en oeuvre de l'imagerie cardioTEP/IRM	221
6.1 Vue d'ensemble des expérimentations de cardio TEP/IRM	222
6.2 Notions d'anatomie et physiologie cardiaque	223
6.3 Première étude : conception du protocole et étude de faisabilité	227
6.4 Deuxième étude : imagerie cardiaque TEP/IRM simultanée	247
6.5 Troisième étude : suivi de dysfonction cardiaque par TEP/IRM simultanée	256
6.6 Discussion des résultats et conclusions de l'étude	265
7 Utilisation du prototype de TEP/IRM pour des études biologiques	271
7.1 Généralités sur les médicaments radiopharmaceutiques	271
7.2 Intérêt de l'imagerie TEP/IRM en R&D pharmaceutique	272
7.3 Préparation d'une étude de biodistribution de composé pharmaceutique	273
7.4 Exemples de suivi de composés radiomarqués	275
7.5 Imagerie de l'hypoxie cellulaire	292
7.6 Autres exemples d'examens TEP/IRM précliniques	304
Conclusion et perspectives	309
Production scientifique de l'auteur	313
Remerciements	317
<hr/>	
Annexes	319
<hr/>	
A Éléments de physique nucléaire	321
A.1 Particules élémentaires et forces fondamentales	321
A.2 Structure de l'atome et du noyau atomique	322
A.3 Interactions des rayonnements avec la matière	328
A.4 Effet Cerenkov	336
B Bases théoriques de la résonance magnétique nucléaire	341
B.1 Complémentarité des descriptions quantiques et classiques	341
B.2 Notion de <i>spin</i>	341
B.3 Aimantation nette d'un échantillon	342
B.4 Effet d'un champ magnétique \vec{B}_1 normal à \vec{B}_0	343
B.5 Résonance du système	344
B.6 Aspects <i>quantiques</i> de la résonance magnétique nucléaire	345
B.7 Spectroscopie du proton	348
B.8 Équations de la relaxation des protons et constantes de temps associées	353
B.9 Mesures de temps de relaxation	355
Liste des acronymes	364
Liste des figures et tableaux	365

**Contribution au développement d'un système
TEP/IRM simultané pour le petit animal :
validation physique et expérimentale.**

Alan Courteau

Sous la direction de François Brunotte et Jean-Marc Vrigneaud.

PREMIÈRE PARTIE

BASES PHYSIQUES ET INSTRUMENTALES DE L'IMAGERIE TEP/IRM

Chapitre 1

Tomographie par émission de positons

Sommaire

1.1	Détection des rayonnements	20
1.1.1	Généralités sur la détection des rayonnements	20
1.1.2	Détecteurs basés sur l'ionisation d'un gaz	21
1.1.3	Scintillateurs	23
1.1.4	Tubes photomultiplicateurs	24
1.1.5	Photodiodes couplées à un scintillateur	25
1.1.6	Photodiodes non couplées à un scintillateur	37
1.2	Électronique associée aux détecteurs TEP	37
1.2.1	Circuit de préamplification du signal	38
1.2.2	Circuit d'amplification du signal	40
1.2.3	Circuit d'analyse de l'amplitude d'impulsion	40
1.2.4	Gestion des impulsions concomitantes sur un même détecteur	42
1.2.5	Comptage et horodatage des impulsions	42
1.2.6	Analyse spectrométrique	45
1.2.7	Dimensionnement de l'électronique TEP	46
1.3	Acquisition des données en TEP	47
1.3.1	Principe de la détection en coïncidence	47
1.3.2	Types de coïncidences détectées	47
1.3.3	Temps de vol	49
1.3.4	Organisation des données en sinogramme	49
1.4	Correction des données brutes en TEP	49
1.4.1	Correction de normalisation	50
1.4.2	Correction d'atténuation	52
1.4.3	Correction des événements diffusés	53
1.4.4	Correction des coïncidences aléatoires	55
1.4.5	Correction du libre parcours moyen du positon	56
1.4.6	Correction du temps mort de détection	56
1.4.7	Effet des corrections sur la quantification d'activité	57
1.5	Reconstruction d'images en TEP	58
1.5.1	Principe général des méthodes de reconstruction tomographiques en TEP	58
1.5.2	Reconstructions analytiques	58
1.5.3	Reconstructions itératives	62
1.5.4	Reconstructions TEP 3D	65

Ce premier chapitre est destiné à décrire les éléments de la chaîne de mesure d'un système de tomographie par émission de positons. Une introduction aux concepts fondamentaux de la radioactivité et de la détection des particules est proposée en Annexe A. Les éléments constituant la TEP sont ici décrits dans un ordre reflétant la chronologie de l'acquisition et de la reconstruction des données d'imagerie. En plus d'un tour d'horizon des technologies existantes, ce chapitre introduit la composition du détecteur et les méthodes de reconstruction et de correction de données associées au prototype de TEP/IRM simultanée du projet IMAPPI.

1.1 Détection des rayonnements

1.1.1 Généralités sur la détection des rayonnements

La détection des particules est un domaine étendu faisant appel à des concepts avancés d'instrumentation et de radiophysique. Dans cette section, seuls les détecteurs utilisés en imagerie nucléaire seront détaillés. On classera ici ces détecteurs en trois catégories.

- Les détecteurs basés sur l'ionisation d'un gaz. Bien qu'ils ne soient pas utilisés en TEP, leur place dans l'histoire de la détection des rayonnements est importante et leur présentation permet d'introduire des concepts-clés de cette discipline.
- Les détecteurs basés sur le phénomène de scintillation (les scintillateurs étant couplés à un PMT ou à une photodiode).
- Les photodétecteurs, tels que les PMTs et les photodiodes, généralement couplés aux scintillateurs pour l'imagerie TEP (sauf dans le cas, rare, de certaines photodiodes).

Le tableau 1.1 rassemble les définitions de plusieurs caractéristiques importantes des détecteurs de rayonnement décrits dans la suite de ce manuscrit.

Notion	Définition
Bruit de fond ou mouvement propre	Taux de comptage en l'absence du phénomène étudié, du à la radioactivité intrinsèque du détecteur et à la radioactivité naturelle.
Efficacité de détection	Quotient du nombre de particules détectées sur le nombre de particules émises.
Volume sensible	Région du détecteur pour laquelle son efficacité est supérieure à un seuil prédéfini.
Durée de vie	Nombre d'impulsions pouvant être enregistrées avant sa dégradation sous l'effet des rayonnements.
Sélectivité	Capacité à détecter un type de particule parmi un ensemble complexe.
Résolution en énergie d'un spectromètre	Quotient de la largeur à mi hauteur d'une distribution à l'énergie moyenne correspondante. En pratique : largeur à mi hauteur d'un pic photoélectrique sur l'énergie réelle du rayonnement ayant donné naissance à ce pic.
Temps de latence	Durée écoulée entre le passage de la particule et la détection effective de celle-ci.
Temps mort	Durée d'inactivité du détecteur suite à une détection.

Temps de montée de l'impulsion	Durée nécessaire à l'impulsion pour atteindre son maximum d'amplitude.
Temps de restitution	Durée écoulée entre deux impulsions de hauteur normale (les impulsions intermédiaires étant de hauteur inférieures).
Courant d'obscurité	Courant résiduel d'un photodétecteur en l'absence de stimulation lumineuse.
Rémanence	Persistance de charges résiduelles après la fin de la stimulation lumineuse.

Tableau 1.1 – Quelques définitions relatives à l'instrumentation des détecteurs de rayonnements, utiles dans la suite de ce manuscrit. Adapté de [Blanc \(1997, p. 88\)](#).

1.1.2 Détecteurs basés sur l'ionisation d'un gaz

Principe général des détecteurs à gaz

Ces détecteurs contiennent un gaz confiné entre deux électrodes de charge électrique opposées générant entre elles un champ électrique élevé. Le passage des rayonnements ionisants dans le gaz génère des ions immédiatement attirés par l'électrode de charge électrique opposée. On recueille ainsi un courant d'ionisation momentané, détecté sous la forme d'une impulsion électrique ou *pulse*. L'utilisation des détecteurs à gaz est très minoritaire en imagerie nucléaire du fait de leur mauvaise efficacité de détection des rayonnements de moyenne énergie ([Dahlbom et al., 2017, p. 21](#)). Une section leur est ici consacrée car ils sont les premiers à avoir été conçus et leur perfectionnement a bénéficié aux détecteurs solides. En outre, ils sont largement utilisés en médecine nucléaire pour d'autres applications. Ainsi, le principe de la chambre d'ionisation appliqué à une géométrie de comptage cylindrique est à la base des activimètres. Ces appareils permettent notamment, après étalonnage, de déduire l'activité d'une source à partir du courant d'ionisation créé par cette source. Les activimètres sont utilisés pour l'étalonnage croisé des imageurs TEP.

Régime de fonctionnement des détecteurs à gaz

L'intensité du champ électrique au sein du détecteur va conditionner son régime de fonctionnement, c'est à dire la relation entre la tension entre ses électrodes et la hauteur de l'impulsion générée par les particules parvenant aux électrodes. ([Blanc, 1997, p. 84](#)). Les faibles tensions favorisent les recombinaisons entre ions de charges opposées, et réduisent de fait le nombre de particules chargées atteignant les électrodes. Les fortes tensions majorent la création de paires d'ions conduisant à une amplification des charges ou *avalanche de Townsend*, illustrée en figure 1.1. ([Cherry et al., 2012, p. 91](#)). Parmi tous les régimes de fonctionnement possibles, trois se distinguent par leur utilité expérimentale. Ces trois régimes sont présentés en figure 1.2. Il s'agit, par ordre croissant d'intensité de champ électrique, du régime de saturation (des chambres d'ionisation), du régime proportionnel (pour les compteurs proportionnels), et du régime Geiger-Muller (utilisé dans les compteurs du même nom). Le régime proportionnel des détecteurs gazeux s'applique également aux détecteurs solides de types photodiodes à avalanche, comme décrit en section 1.1.5.4. Le régime Geiger-Muller est quant à lui mis à profit dans un type particulier de photodiodes à avalanche (*photodiodes à avalanche Geiger-Muller*), elles aussi décrites en section 1.1.5.4.

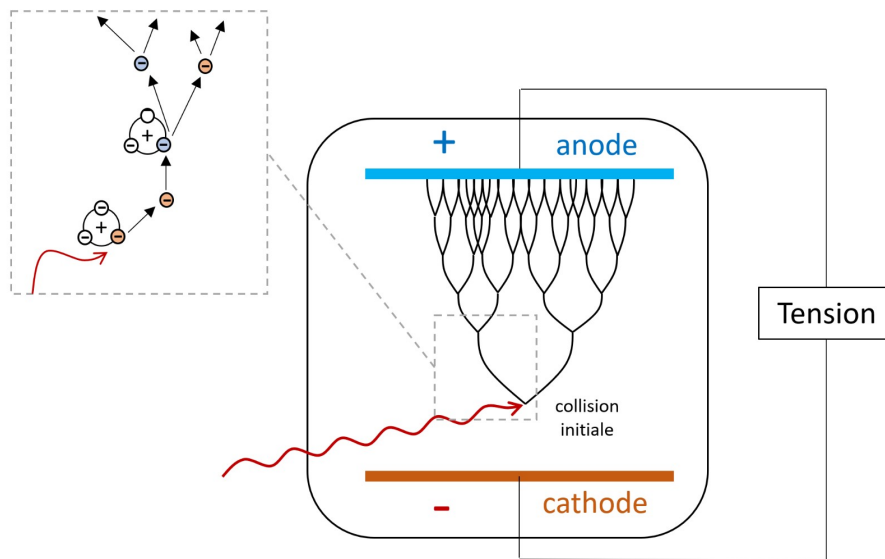


FIGURE 1.1 – Représentation schématique de l'avalanche de Townsend. Le photon initial provoque l'ionisation d'un atome, et par conséquent la création d'une paire de charges, l'une positive (cation), et l'autre négative (électron éjecté). L'électron éjecté devient particule secondaire, et est accéléré vers l'anode sous l'effet du champ électrique. Il provoque l'expulsion des électrons rencontrés sur sa trajectoire, qui à leur tour subissent des collisions. Les recombinaisons entre charges opposées ne sont pas représentées sur le schéma.

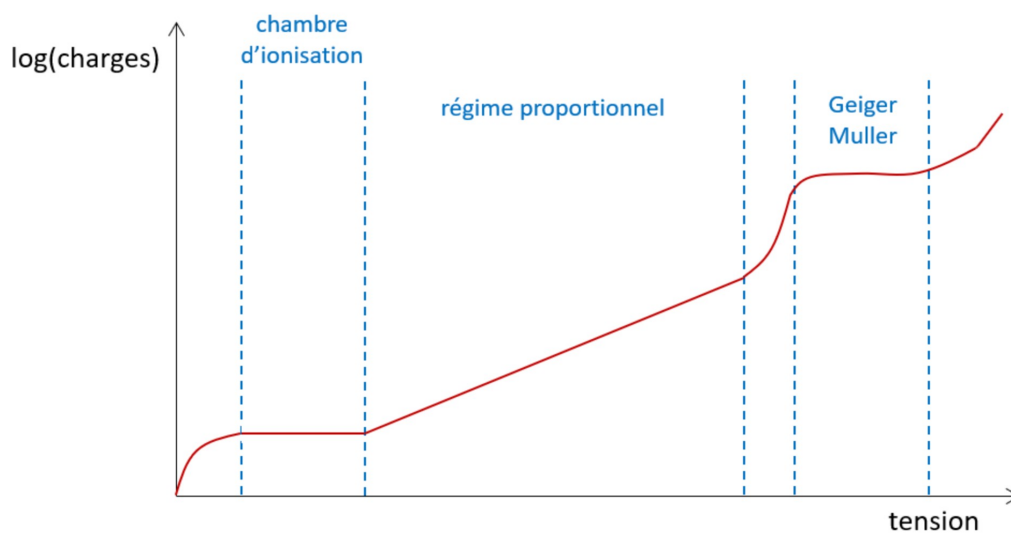


FIGURE 1.2 – Schéma récapitulatif des différents régimes de fonctionnement des détecteurs gazeux. Seuls les trois régimes exploités dans les détecteurs ont été annotés : le régime de la chambre d'ionisation (pas d'amplification des charges), le régime proportionnel (amplification mineure des charges), et le régime Geiger-Muller (amplification majeure des charges).

Chambre d'ionisation, compteurs proportionnels, compteurs Geiger-Muller

La chambre d'ionisation fonctionne avec un voltage relativement faible, ce qui limite le nombre de particules atteignant les électrodes. Ainsi, la chambre d'ionisation ne permet pas de mesurer individuellement des événements, mais plutôt la quantité totale de courant la traversant. Pour ce faire, elle est associée à un électromètre.

Les compteurs proportionnels permettent grâce aux avalanches de Townsend de récolter un signal électrique beaucoup plus important suite à un évènement initial, ce qui leur permet, contrairement aux chambres d'ionisation, de compter individuellement les évènements. De plus, l'amplitude de l'impulsion mesurée sera proportionnelle à l'énergie initialement déposée par la particule incidente. Ils sont particulièrement utilisés pour des applications liées aux particules α et β .

Enfin, les compteurs Geiger-Müller (GM) sont polarisés avec une tension supérieure à leur tension de claquage, tension pour laquelle le gaz devient conducteur électrique. Cette propriété implique plusieurs conséquences. D'une part, la multiplication des charges y est sensiblement plus importante que dans les compteurs proportionnels. D'autre part, une fois l'impulsion détectée, l'avalanche doit être modérée afin de pouvoir détecter l'impulsion suivante. Enfin, les détecteurs GM fonctionnent *en saturation* : toutes les impulsions générées ont la même amplitude. Il n'est donc pas possible de déduire l'énergie de la particule incidente à partir de la forme de l'impulsion mesurée.

1.1.3 Scintillateurs

Un matériau scintillateur agit comme un convertisseur de longueur d'onde. Il absorbe un rayonnement ionisant (X , γ) et émet en retour un rayonnement lumineux dont l'intensité est globalement proportionnelle à l'énergie initialement déposée. Il existe deux grandes familles de scintillateurs.

- Les scintillateurs organiques, tels que les polymères, sont utilisés dans des détecteurs non destinés à de l'imagerie (Cherry *et al.*, 2012, pp. 97 et 106).
- Les scintillateurs inorganiques, constitués de solides cristallins dopés avec des atomes d'un autre élément, sont utilisés en imagerie nucléaire.

Dans le cas des cristaux inorganiques, le dopage aux impuretés active le phénomène de scintillation. Dans la formule chimique d'un scintillateur, le dopant est souvent donné entre parenthèses. Par exemple, l'iodure de sodium dopé au thallium, est noté NaI(Tl). Le cristal scintillateur est enveloppé dans un matériau opaque, dont les faces internes sont réfléchissantes, à l'exception de celle en contact avec le PMT ou la photodiode. L'ensemble est scellé de façon étanche, certains cristaux étant sensibles à l'humidité. Le couplage entre le cristal et le PMT est généralement assuré par de la graisse optique. Les photons X ou γ interagissent avec les atomes du cristal par effet photoélectrique ou par diffusion Compton, ce qui conduit aux phénomènes de réarrangements électroniques décrits à la section A.2 (p. 323), et *in fine* à l'émission de photons lumineux. Il existe un lien de proportionnalité entre l'énergie déposée dans le cristal par le photon initial et le nombre de photons lumineux produits (Dahlbom *et al.*, 2017, p.21). Les scintillateurs sont couplés avec des PMTs ou des photodiodes, convertissant le signal lumineux en un signal électrique.

En plus des considérations de coût et de fabrication, plusieurs facteurs conduisent au choix d'un cristal scintillateur en imagerie. En premier lieu, il doit être transparent à sa propre lumière et le numéro atomique de l'élément qui le compose doit favoriser l'effet photoélectrique, afin d'obtenir une absorption optimale des photons dans un volume de matière raisonnablement faible. En effet, le gain en efficacité de détection consécutif à l'augmentation de l'épaisseur de cristal se ferait au détriment de la résolution spatiale du détecteur (voir la section 4.2.1 consacrée à la résolution spatiale en page 138).

L'efficacité absolue de scintillation (EAS)¹, souvent notée η dans la littérature, est une autre caractéristique majeure de ces cristaux. On la définit comme le quotient de l'énergie totale émise sous forme de rayonnement lumineux E_p à l'énergie déposée par les rayonnements ionisants E_{RI} (relation 1.1). Cet indice est généralement donné pour un dépôt d'énergie de 1 MeV dans le détecteur. (Sysoeva *et al.*, 2002). L'efficacité absolue de scintillation affecte la résolution en énergie et la résolution spatiale des détecteurs d'imagerie nucléaire, celles-ci s'améliorant avec la quantité produite de photons lumineux. (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 22).

1. *Absolute light yield* en anglais.

$$\eta = \frac{E_p}{E_{RI}} \quad (1.1)$$

Lors de l'irradiation d'un cristal scintillateur, l'émission de photons lumineux s'accroît de façon très rapide, puis décroît de façon exponentielle à l'arrêt de l'irradiation. La constante de temps associée à cette décroissance exponentielle est propre à chaque cristal et varie entre la ns et la μ s pour les plus lents. Cette propriété du cristal est une composante importante du temps mort des détecteurs utilisant les matériaux scintillateurs. Elle doit être suffisamment faible pour éviter le phénomène d'empilement d'impulsion² (Dahlbom *et al.*, 2017, p.22). Enfin, l'indice de réfraction du scintillateur doit tendre vers 1.5 pour une transmission optimale des photons lumineux du cristal au photomultiplicateur (PMT). Le tableau 1.2 rassemble les propriétés de quelques scintillateurs inorganiques souvent rencontrés en imagerie nucléaire.

Scintillateur	NaI(Tl)	BGO	GSO(Ce)	LSO(Ce)	LYSO(Ce)	LuYAP(Ce)
Formule	NaI(Tl)	$\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$	Gd_2SiO_5	Lu_2SiO_5	$(\text{Lu}_{0.9}\text{Y}_{0.1})_2\text{SiO}_5$	LuAlO_3
Densité	3.7	7.13	6.7	7.4	7.1	8.34
Indice de réfraction	1.85	2.15	1.89	1.81	1.82	1.94
Num. atomique effectif	51	75	59	66	63	65
Longueur d'onde (nm)	415	480	430	420	420	365
Constante de temps (ns)	230	300	60	40	40	18
EAS (Photons/keV)	40	8.2	8.5	26	26-30	11.3

Tableau 1.2 – Comparaison des propriétés de quelques scintillateurs inorganiques utilisés en imagerie médicale. Données extraites des travaux de Valais *et al.* (2008). Le GSO, à base de gadolinium, ne peut être utilisé en TEP/IRM du fait de l'effet de susceptibilité magnétique qu'il peut induire. On note la supériorité de l'efficacité absolue de scintillation du LYSO sur celle du LSO.

En comparant ces données, il apparaît que l'efficacité absolue de scintillation du LYSO est très supérieure à celle des autres cristaux, et sa constante de temps est inférieure, les autres paramètres physico-chimiques étant relativement comparable. De plus, sa haute densité permet d'envisager une pixellisation du cristal. Ces propriétés du LYSO expliquent sa présence importante dans les dernières générations de détecteurs TEP précliniques. Pour être exploitable en imagerie, le signal lumineux émis par le cristal scintillateur doit ensuite être converti en signal électrique par un tube PMT ou une photodiode dont les caractéristiques sont compatibles avec le cristal en présence.

1.1.4 Tubes photomultiplicateurs

Le PMT, illustré en figure 1.3 a pour rôle la conversion des photons lumineux créés dans le cristal en signal électrique. Les électrons créés sur la cathode sont accélérés par une différence de potentiel croissante créée entre les dynodes du PMT grâce à un pont diviseur de tension. Pour ce faire, les photons en sortie de cristal vont interagir avec une fine photocathode et en arracher des électrons. Une couche de graisse optique permet le couplage cristal-PMT. Le signal produit de PMT est proportionnel à l'énergie déposée dans le cristal. A chaque dynode, un nombre croissant d'électrons est arraché, si bien qu'un seul électron arraché sur la cathode peut conduire au recueil de plusieurs dizaines de millions d'électrons sur l'anode. Le gain du PMT est défini comme le nombre d'électrons collectés sur l'anode pour un électron créé sur la cathode. Le gain des PMT est très élevé, ce qui en fait le photodétecteur de référence en médecine nucléaire. En revanche, leur

2. *Pulse pileup.*

fonctionnement basé sur le mouvement de particules chargées proscrit toute utilisation à proximité d'un champ magnétique (à l'exception de certains modèles de TEP décrits au Chapitre 3, p. 109).

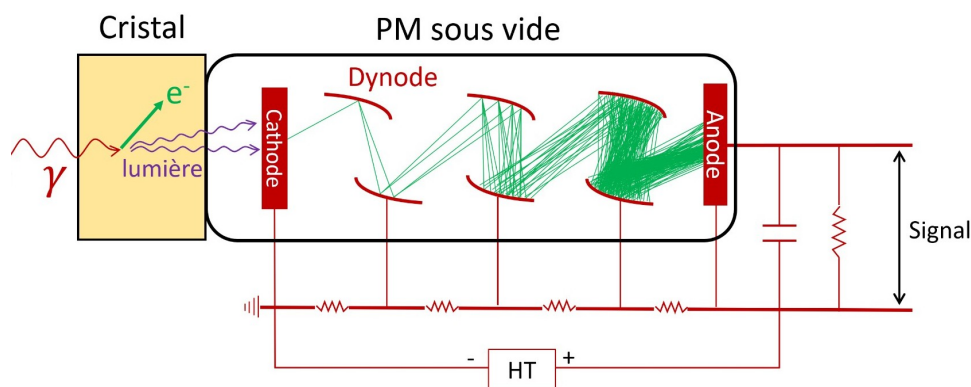


FIGURE 1.3 – Schéma simplifié du fonctionnement d'un tube PMT. La haute tension (HT) appliqué est de l'ordre de 1000 V (elle est d'autant plus haute que le nombre de dynodes est important). Seules trois dynodes ont été représentées sur le schéma. Un véritable PMT de système TEP en compte une dizaine. Pour simplifier, la trajectoire des électrons entre les dynodes a été représenté par une ligne droite.

1.1.5 Photodiodes couplées à un scintillateur

1.1.5.1 Généralités sur les semi-conducteurs

Selon le principe d'exclusion de Pauli, l'énergie des électrons atomiques ne peut prendre qu'un nombre fini de valeurs lorsque l'atome est isolé (cf. page 323 et suivantes). En revanche, lorsque deux atomes sont suffisamment proches, ils peuvent partager des électrons de leur bande de valence, et le nombre d'état d'énergie possibles est alors augmenté.

Un cristal est un réseau de molécules ou d'atomes agencés en un *maillage* régulier au sein duquel les distances interatomiques sont faibles. Dans un réseau cristallin contenant N atomes, il existe pour chaque électron N niveaux d'énergie possibles. Si N est très grand, ces niveaux sont regroupés en une gamme continue de valeurs appelée *bande*. Certaines bandes sont *permises*, d'autres sont *interdites*. Le diagramme de bandes simplifié de l'atome de silicium est donné en figure 1.4. Sa plus haute bande d'énergie est appelée *bande de conduction*, la bande d'énergie immédiatement inférieure est la *bande de valence*.

Les bandes d'énergie d'un cristal conditionnent sa conductivité (figure 1.5). Lorsque la bande interdite est très large, les électrons situés sur la bande de valence ne peuvent atteindre la bande de conduction et le matériau est un isolant électrique. Au contraire, si la bande interdite est assez faible, des électrons peuvent rejoindre la bande de conduction sous l'effet d'une perturbation ou de l'agitation thermique. Il y a alors formation de *trous* électropositifs dans la bande de valence. Ces trous peuvent être comblés par des électrons des bandes de valence des atomes voisins du cristal, et il y a ainsi déplacement de charges de proche en proche, et création d'un courant sous l'action d'un champ électrique appliqué. Ce type de matériau est dit semi-conducteur. Un semi-conducteur est un matériau dont la conductivité est intermédiaire entre un isolant et un conducteur électrique (figure 1.5). La conductivité d'un semi-conducteur augmente de façon non linéaire avec la température de ce dernier.

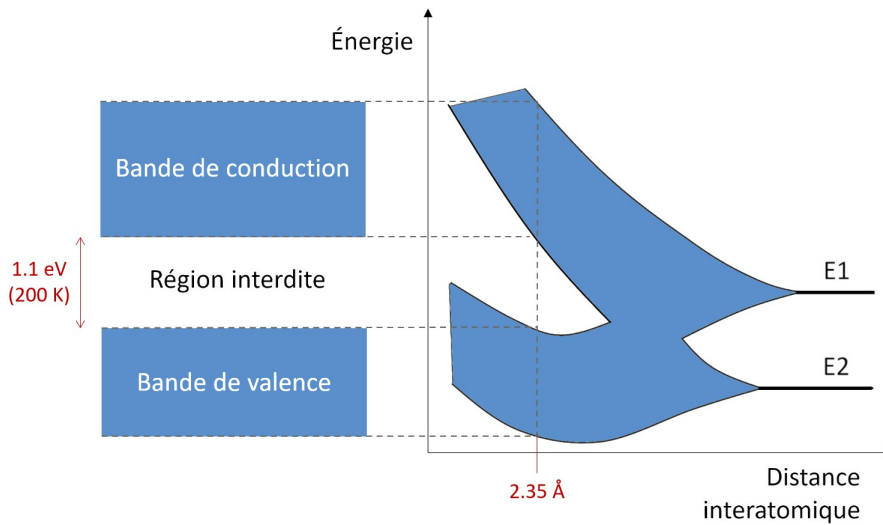


FIGURE 1.4 – Diagramme de bandes simplifié de l'atome de silicium. Seuls les deux états de plus hautes énergies (E1, E2) sont représentés. L'extrémité droite du diagramme correspond à deux atomes isolés. Les bandes d'énergie de l'atome de silicium en réseau cristallin (distance interatomique de 2.35 Å) sont illustrées à droite de l'axe des ordonnées. Pour un température de 200 K, la largeur de la bande interdite représente 1.1 eV. Un Ångström (Å) équivaut à 10^{-10} mètres.

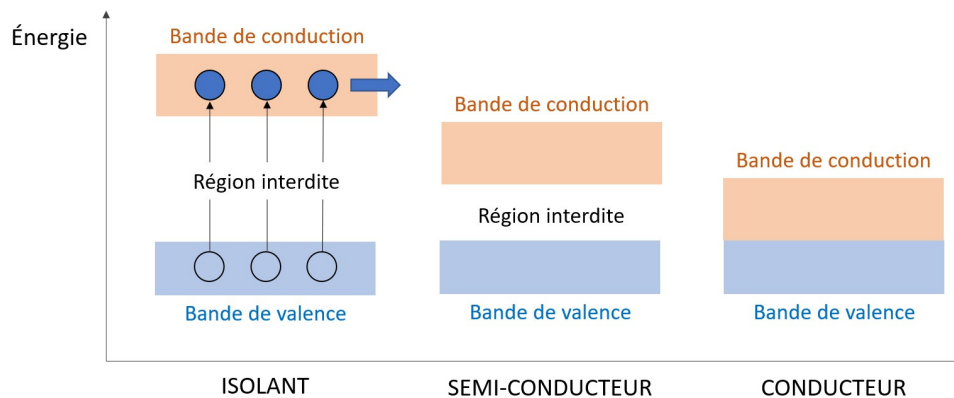


FIGURE 1.5 – Schéma simplifié des diagrammes de bandes d'un isolant, d'un semi-conducteur, et d'un conducteur. Les semi-conducteurs sont caractérisés par une bande interdite de largeur raisonnablement faible, permettant aux électrons de gagner la bande de conduction au passage des rayonnements. La région interdite du silicium représente 1.12 eV.

La règle de Klechkowski, ou règle de Madelung, nommé ainsi en hommage à Vsevolod Kletchkovski (1900-1972) et Erwin Madelun (1881-1972), permet de connaître l'organisation en couches et en sous-couches d'un atome. Cette organisation est exprimée sous la forme d'une séquence de termes formés par une lettre entourée de deux chiffres. Le premier chiffre indique un numéro de couche. La lettre qui suit correspond à la sous-couche au sein de cette couche, qui peut être de type *sharp* (*s*), *principal* (*p*), *diffuse* (*d*), ou *fine* (*f*), en fonction du nombre d'électrons qu'elle contient (à savoir respectivement 2, 8, 18, et 32 électrons). Par extension, les sous-couches suivantes sont notées *g*, *h*, *i*,... Le troisième chiffre, noté en exposant, indique le nombre d'électrons présents sur chaque sous couche. Le diagramme de Klechkowski (figure 1.6) permet de déterminer facilement cette séquence pour un atome donné.

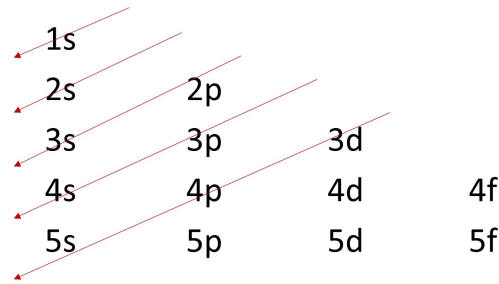


FIGURE 1.6 – Diagramme illustrant la règle de Klechkowski. Le sens de lecture du diagramme est donné par les flèches rouges.

Pour le silicium, de numéro atomique $Z = 14$, le diagramme de Klechkowski donne la séquence :

$$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^2. \quad (1.2)$$

La troisième et dernière couche électronique de l'atome de silicium, dite *couche de valence* contient donc 4 électrons qui dans le cristal sont mis en commun avec ceux des atomes voisins de manière à ce que chaque atome possède huit électrons sur sa couche externe. La structure d'un tel atome est proche de celle d'un gaz noble, ce qui lui confère une grande stabilité chimique.

Le dopage, dont l'intérêt dans le présent contexte est développé à la section suivante, consiste à introduire au sein du cristal des impuretés sous la forme d'atomes dont la bande de valence est remplie différemment de celle du silicium (figure 1.7). Lorsque les atomes des impuretés contiennent cinq électrons sur leur couche externe, le matériau dopé est donneur d'électrons, ou semi-conducteur de type *N*. Dans les semi-conducteurs de type *N*, les électrons sont les porteurs de charge majoritaires. Au contraire, lorsque les impuretés contiennent trois électrons sur leur couche externe, le matériau dopé est accepteur d'électrons ou semi-conducteur de type *P*. Dans les semi-conducteurs de type *P*, les vacances électroniques (ou *trous*) sont les porteurs de charge majoritaires.

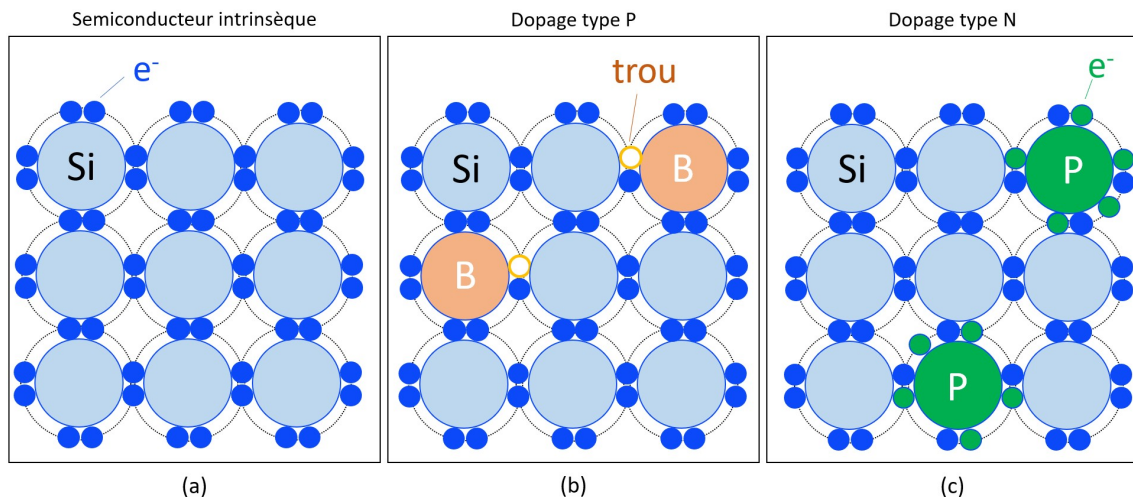


FIGURE 1.7 – (a) Semi-conducteur intrinsèque ne contenant que des atomes de silicium. (b) Semi-conducteur de type *P* dopé au bore. Présence de trous excédentaires. (c) Semi-conducteur de type *N* dopé au phosphore. Dans cette situation, les électrons sont majoritaires.

L'avènement du transistor dans les années 1950 a conduit à des progrès rapides dans le domaine de l'électronique, et à l'exploitation massive des semi-conducteurs. Les études de recherche et développement menées sur certains de ces matériaux (germanium et silicium, en particulier)

ont conduit à un transfert de technologie vers la détection des rayonnements. Ni les matériaux isolants, ne conduisant pas le courant, ni les matériaux conducteurs, conduisant trop de charges même en l'absence de rayonnement, ne pourraient être utilisés pour cet usage. Les photodiodes à base de semi-conducteurs possèdent des propriétés qui les rendent particulièrement adaptées à la détection des rayonnements : leur résolution en énergie est excellente, leur réponse peut être linéaire en fonction de l'énergie, le temps de montée d'une impulsion en sortie de détecteur est court, leur pouvoir d'arrêt est important pour les photons lumineux, et la plupart sont utilisables à température ambiante. (Blanc, 1997, pp. 197-198).

1.1.5.2 Principe général de la photodiode

Le principe de fonctionnement des photodiodes est basé sur celui de la jonction PN (pour positif-négatif) ou diode. La jonction PN est un assemblage de deux structures semi-conductrices (P et N), chacune contenant le même élément, par exemple du silicium, dopé avec un type différent d'impuretés. Lorsque ces deux structures sont assemblées, les électrons excédentaires de la région N diffusent vers la région P , et inversement. Lors de leur diffusion, les charges opposées qui se rencontrent s'annulent. Il se crée ainsi à l'interface entre les matériaux de types P et N une zone de déplétion, dans laquelle les porteurs de charge sont minoritaires du fait de ces recombinaisons. La présence (même minoritaire) des porteurs de charges dans la zone de déplétion constitue une barrière de potentiel intrinsèque à la jonction PN (figure 1.8).

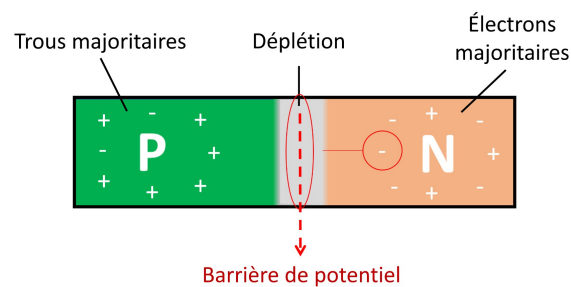


FIGURE 1.8 – Schéma de principe de la jonction PN. La migration des charges majoritaires d'une région vers la région opposée crée au centre de la diode une zone de déplétion dans laquelle les porteurs de charge sont minoritaires. L'accumulation de porteurs de charge aux extrémités de la zone de déplétion crée une barrière de potentiel qui empêche la diffusion des charges de la région N à la région P .

Le principe de la photodiode est de mettre à profit la zone de déplétion pour détecter les rayonnements. En effet, le passage des photons va créer dans cette zone des charges positives et des charges négatives, qu'il va falloir recueillir sur les électrodes de la diode pour constituer un signal électrique. En l'état, le faible champ électrique intrinsèque de la jonction PN ne permet pas à ces charges de traverser la barrière de potentiel pour atteindre les électrodes situées aux extrémités externes de chaque région P et N . Les charges créées par les photons sont piégées localement avant d'atteindre les électrodes.

Le champ électrique de la diode et sa barrière de potentiel peuvent être modulés en appliquant une force électromotrice sur les électrodes. Lorsque la borne positive de cette force électromotrice est reliée au matériau de type P , et la borne négative au type N , la polarisation de la diode est dite directe. Si le voltage appliqué est supérieur à la barrière de potentiel intrinsèque de la diode, les porteurs majoritaires de chaque région migrent vers l'électrode de signe opposé, et un courant électrique circule dans la diode. Dans ces conditions la zone de déplétion est très réduite, ce qui ne permet pas l'emploi de ce dispositif pour une détection de rayonnement. Une solution consiste à polariser en inverse la diode (figure 1.9b), ce qui revient à introduire une tension positive du côté N et négative du côté P . Les électrons, majoritaires du côté N , sont attirés par la cathode chargée

positivement, et inversement pour les trous de la région P, attirés par l'anode. La zone de déplétion est alors très étendue par rapport à la polarisation en direct. La barrière de potentiel est élevée, et la diode s'oppose au passage du courant. La diode devient alors compatible avec la détection de photons. (Dahlbom *et al.*, 2017, pp. 75-76).

Dans sa version la plus basique, une photodiode peut être comparée à une chambre d'ionisation dont le volume sensible serait solide, et non gazeux (Cherry *et al.*, 2012, p. 96). Cette particularité leur confère un bon pouvoir d'arrêt pour les photons lumineux, et en conséquence une bonne efficacité de détection, à condition que les rayonnements émis par le scintillateur possèdent une énergie suffisamment importante pour permettre le passage des électrons du semi-conducteur de la bande de valence jusqu'à la bande de conduction. Le gain des premières photodiodes, défini comme le nombre de charges collectées par la diode suite à la création d'une charge dans son volume sensible au passage d'un photon, était unitaire. Les photodiodes ont progressivement évolué pour offrir des gains de plus en plus proches de ceux des PMTs, photodétecteurs de référence en imagerie nucléaire.

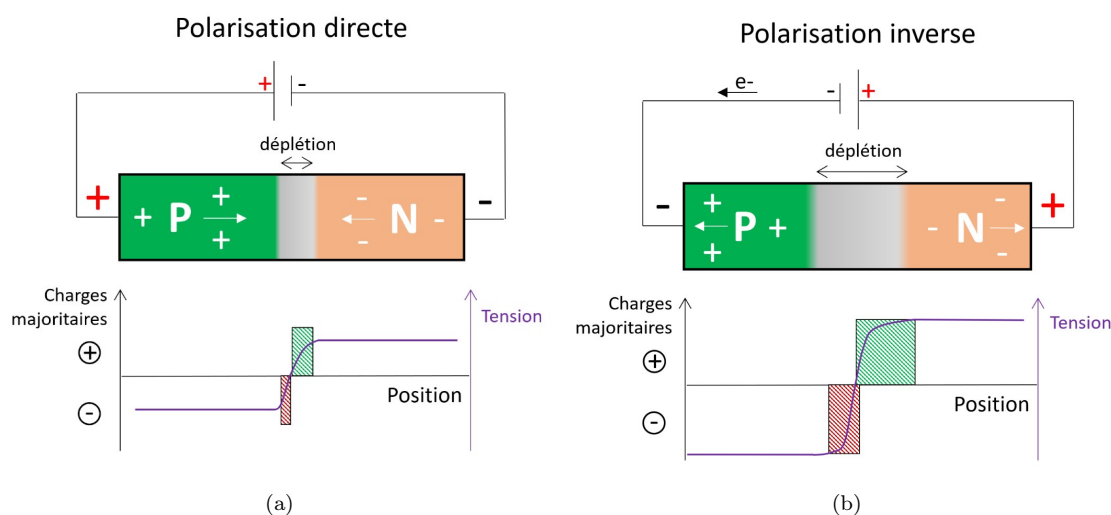


FIGURE 1.9 – Représentation schématique de deux jonctions PN. (a) Jonction PN polarisée en direct. Cette configuration réduit la zone de déplétion et la barrière de potentiel associée, et autorise la circulation du courant dans la diode. (b) Jonction PN polarisée en inverse. Les électrons du côté N sont attirés par la cathode (borne +) et réciproquement, ce qui augmente sensiblement le volume de la zone de déplétion et la barrière de potentiel. La diode polarisée en inverse s'oppose au passage du courant.

On classera ici les photodiodes en deux familles. Celle, très majoritaire, des diodes couplées à un cristal scintillateur (diodes à conversion indirecte) regroupe les diodes PIN (section 1.1.5.3), de gain unitaire, les photodiodes à avalanches et les PMTs au silicium, dont le régime de fonctionnement permet l'amplification des charges dans leur volume sensible. La deuxième famille regroupe les photodiodes capables de transformer directement les rayonnements ionisants en signal électrique (diodes à conversion directe). Ces photodiodes sont minoritaires en imagerie nucléaire. Globalement, elles ne sont pas adaptées à l'imagerie TEP du fait de l'énergie des photons d'annihilation. En effet, en l'absence de cristal, le signal n'est produit que par l'interaction des photons de 511 keV sur les quelques micromètres de milieu solide de la diode. Il existe cependant quelques exemples de prototypes TEP basés sur cette technologie (voir section 1.1.6 page 37).

Les photodiodes présentent des avantages par rapport aux tubes PMTs. Leurs propriétés physiques et leur mode de fonctionnement les rendent compatibles avec la proximité d'un champ magnétique intense tel qu'un aimant d'IRM. Leur surface est faible, ce qui rend leur usage par-

ticulièrement intéressant dans le domaine préclinique où une grande compacité des systèmes est nécessaire (Wernick et Aarsvold, 2004, p. 261). Enfin, leur efficacité de détection est supérieure aux PMTs car les charges ne s'échappent pas physiquement d'une surface pour contribuer au signal (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 75).

Les premières versions de photodiodes à conversion indirecte présentaient des inconvénients importants. En premier lieu, dans les diodes (en particulier celles au germanium) une part importante du courant était produit par l'agitation thermique au sein du détecteur et non par le passage des rayonnements ionisants. Cette particularité imposait le refroidissement des détecteurs. La présence d'impuretés dans les semi-conducteurs était également très défavorable à l'efficacité de détection de ces dispositifs. Enfin, le gain des diodes était initialement unitaire, et donc très inférieur à celui d'un PMT. Ces problèmes ont été résolus par plusieurs avancées technologiques. Les diodes au silicium, capables de mesurer à température ambiante, ont été préférées au germanium (toujours utilisé pour des applications spécifiques de spectrométrie). Le problème des impuretés a été résolu par le dopage *volontaire* des cristaux avec des atomes donneurs ou accepteurs d'électrons, qui compensent l'effet des autres impuretés. Quant au gain des diodes, il est nettement supérieur dans les nouveaux types de semi-conducteurs à avalanche.

1.1.5.3 Photodiodes de type PIN

La jonction PIN, conçue par Jun'ichi Nishizawa (1926-2018) dans les années 1950, est à la base de la plus simple des photodiodes. Son gain est unitaire, et elle doit de ce fait être associée avec une électronique générant un très faible bruit (Cherry *et al.*, 2012, p. 100). Dans la jonction PIN, une zone dite *intrinsèque* (I) très faiblement dopée N est intercalée entre des zones $P+$ et $N+$ fortement dopées. Cette zone intrinsèque quasiment dénuée de porteurs de charge permet de limiter les recombinaisons électrons-trous et d'augmenter la vitesse des porteurs de charge. La zone intrinsèque peut être de l'ordre du dixième de millimètre d'épaisseur pour une diode polarisée en inverse. Un inconvénient majeur de la jonction PIN est le très faible rapport signal sur bruit (RSB) qu'elle offre. (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 76). La photodiode PIN est schématisée en figure 1.10.

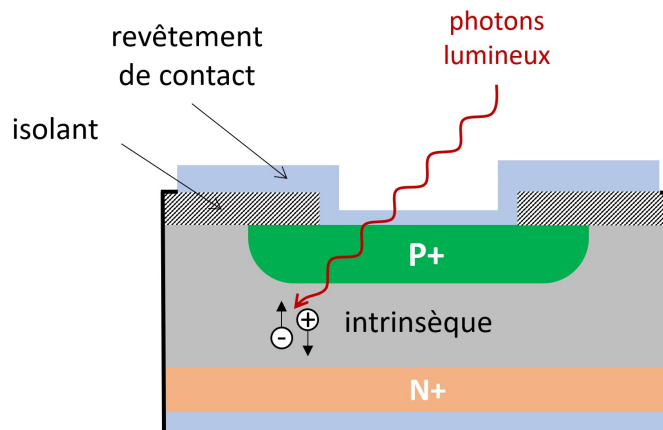


FIGURE 1.10 – Représentation schématique de la coupe transversale d'une photodiode PIN. Les zones $P+$ et $N+$ sont fortement dopées, respectivement en trous et en électrons. Le gain de la photodiode PIN est unitaire du fait de l'absence d'amplification des charges. Il existe plusieurs design possibles pour ce type de photodiodes.

1.1.5.4 Photodiodes à avalanche (APD, GM-APD)

La photodiode à avalanche (*avalanche photodiode*, APD, ou encore *single photon avalanche diode*, SPAD) est une version améliorée de la photodiode PIN. L'APD possède un substrat de

silicium (*silicon* en anglais) au sein duquel la répartition des impuretés est plus complexe que dans la diode PIN. On peut par exemple y trouver, parmi plusieurs formes possibles, une région P+ associée à une région P localisée entre une région intrinsèque faiblement dopée et une région fortement dopée N+. Il résulte de cette répartition particulière des variations locales de la densité des porteurs de charges positives et négatives. Cette répartition, associée à une polarisation en inverse, est la cause d'une modulation du champ électrique au sein de la diode comme illustré en figure 1.11.

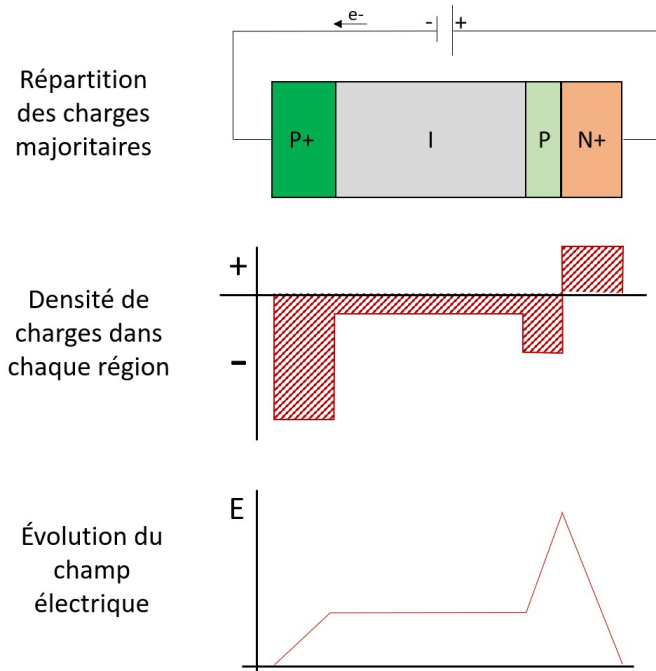


FIGURE 1.11 – Répartition des charges majoritaires dans une diode à avalanche, et champ électrique associé. La lettre *I* désigne la zone intrinsèque, dans laquelle les porteurs de charge sont minoritaires. Le symbole + est utilisé pour les parties fortement dopées.

Cette configuration est dite de *reach-through APD* (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 77). La modulation du champ électrique dans la diode permet d'y créer deux zones fonctionnelles visibles en figure 1.12.

- La zone de dérive des charges est la région dans laquelle les photons lumineux vont créer des paires électrons-trous. Dans cette zone, le champ électrique est optimisé pour favoriser une dérive rapide des charges afin d'améliorer le temps de réponse du détecteur.
- La zone d'amplification des charges, fine et proche de la cathode, assure l'avalanche expliquant le gain élevé de ce type de photodétecteur. Le champ électrique y est plus élevé que dans la zone de dérive. Le principe de l'amplification des charges a été décrit pour les détecteurs gazeux dans la section 1.1.2 en page 22.

Le silicium est largement utilisé dans les photodiodes à avalanche. Ce choix est justifié par le fait qu'avec cet élément, le taux d'ionisation par impact (*impact ionization rate*) dû aux électrons est très majoritaire par rapport à celui causé par les trous. Grâce à cette propriété, l'avalanche ne se produit que dans un sens, ce qui permet d'éviter d'endommager la diode, et améliore son rapport signal sur bruit (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 77).

Le gain des APDs (typiquement 50 à 200) est plus faible que celui des PMTs ($> 10^6$), mais bien plus important que celui des PIN (unitaire). Le gain G d'une APD pour une position x dans la zone d'amplification des charges peut être modélisé par la relation 1.3. Dans cette relation, w est l'épaisseur de la zone d'amplification des charges, α et β sont les taux d'ionisation des électrons

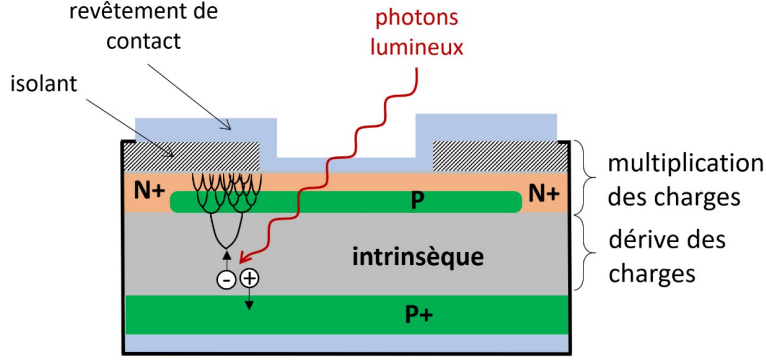


FIGURE 1.12 – Schéma de fonctionnement d’une diode à avalanche. Dans certaines APDs, la surface d’entrée des photons est située côté P+.

(α) et des trous (β). α et β , eux-même dépendant du champ électrique, sont ici exprimés sous forme intégrée pour une épaisseur de matière.

$$G(x) = \frac{\exp[-\int_x^w (\alpha - \beta) dx']}{1 - \int_0^w \alpha \exp[-\int_{x'}^w (\alpha - \beta) dx''] dx'} \quad (1.3)$$

Le gain d’une APD est d’autant plus important que le champ électrique appliqué est élevé. La relation semi-empirique 1.4 exprime le gain G d’une APD en fonction de la tension de polarisation V appliquée aux bornes de la diode, de la tension de claquage V_c (c’est à dire de la tension à partir de laquelle le détecteur passe en régime Geiger-Muller), et d’un facteur k propre à chaque diode. (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 78).

$$G(V) = \frac{1}{1 - \left(\frac{V}{V_c}\right)^k} \quad (1.4)$$

En plus des facteurs décrits dans les équations 1.3 et 1.4, le gain d’une APD est également modulé par sa température interne. Il peut être réduit de plusieurs pourcents pour chaque degré Celsius gagné par le détecteur (Dahlbom *et al.*, 2017, pp. 78-79). Or, l’amplitude du signal de sortie est justement modulé par le gain de la photodiode en régime proportionnel. Il est donc capital de corriger le signal émis des variations induites par la température du détecteur. Cette correction est particulièrement importante en imagerie TEP/IRM, car les gradients de l’IRM peuvent induire un échauffement significatif des détecteurs TEP. Cette correction peut être opérée par plusieurs méthodes. Globalement, il s’agit de maintenir le gain constant grâce à un rétrocontrôle continu de la tension aux bornes de la diode (ou *bias voltage*), indexé sur la température du détecteur. (Kataoka *et al.*, 2006).

Les diodes à avalanche requièrent une électronique à faible bruit du fait de leur gain relativement limité. Elles peuvent être utilisées avec une tension encore plus importante pour atteindre un régime de fonctionnement de type Geiger-Muller (GM-APD). On peut définir la tension de polarisation V d’une GM-APD comme la somme de la tension de claquage V_c , tension définissant le passage du régime proportionnel au régime Geiger-Muller, et de la tension de survoltage V_{sur} (relation 1.5). C’est cette tension additionnelle V_{sur} , directement proportionnelle au gain, qui va être modulée en fonction des variations de température, afin de maintenir le gain des GM-APD constant (Schumacher *et al.*, 2016).

$$V = V_c + V_{sur} \quad (1.5)$$

Le gain des GM-APD tend vers celui des PMTs, le signal obtenu est ample, indépendant de l’énergie de la particule qui lui a donné naissance, et indépendant du nombre de charges produites au passage du rayonnement. Le rapport signal sur bruit est amélioré par rapport aux APDs

conventionnelles. Grâce au gain élevé des GM-APD, un signal lumineux faible suffit à produire une impulsion, ce qui les rend particulièrement utiles dans des applications où la lumière mesurée est d'intensité faible. De plus, les GM-APD permettent de réduire le délai d'obtention du pulse. Cette propriété est mise à profit en imagerie clinique pour des applications de type *temps de vol*.

1.1.5.5 Photomultiplicateurs au silicium

Les GM-APD possèdent de nombreux avantages. En revanche, le signal qu'ils produisent ne permet pas de remonter à l'énergie déposée dans le détecteur par les rayonnements le traversant. Cette limite a été dépassée par l'assemblage matriciel d'APD fonctionnant en régime Geiger-Muller. Ces matrices d'APD, d'apparition récente, sont appelées PMTs au silicium (*silicon photomultipliers*, SiPM), *solid-state photomultiplier* (SSPM), ou encore *multiplexed photon counter* (MPPC).

Structure des SiPMs

Les SiPMs consistent en un réseau de GM-APD de faibles dimensions, appelées cellules ou microcellules, indépendantes les unes des autres. Lorsqu'un très grand nombre de microcellules est couplé avec un scintillateur, la probabilité de récupérer à un instant t plus d'un photon par microcellule devient faible. Chacune des microcellules émet un signal d'amplitude équivalente lorsqu'elle récupère un photon (c'est le principe du régime Geiger-Muller). La somme des signaux émis par chaque microcellule, récupérée par une résistance commune, est donc globalement proportionnelle au nombre de photons absorbés par la diode, et indirectement à l'énergie déposée. Les SiPMs permettent donc, à la condition d'un étalonnage préalable, de retrouver l'énergie déposée dans le détecteur. (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 80). Les photodiodes de type SiPM combinent les avantages des photodiodes à avalanche et ceux des tubes PMTs :

- compacité (ce qui se révèle particulièrement utile en imagerie préclinique),
- haute efficacité de détection,
- faible sensibilité aux champs magnétiques,
- gain équivalent à celui d'un tube PMT (grâce au mode GM),
- rapidité de réponse (résolution temporelle pouvant descendre jusqu'à la picoseconde si couplage avec un cristal scintillateur adapté).

Un SiPM se présente sous la forme d'un carré de 1 mm à 6 mm de côté. Il peut contenir, selon les modèles, de 100 à 10000 microcellules par mm^2 (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 81). Les SiPMs peuvent eux-même être assemblés sous la forme d'une *dalle*, pour augmenter la surface de détection. La structure d'une microcellule est proche de celle de la photodiode à avalanche présentée en figure 1.12. La principale différence avec cette dernière réside dans la présence d'une zone de multiplication de charges de très faible dimension (environ $1 \mu\text{m}$) incluse dans une zone de déplétion elle-même très réduite en comparaison des APDs conventionnelles. La petite taille de la zone de multiplication de charges permet de générer un champ électrique important ($> 10^5 \text{ V/mm}$) tout en appliquant une tension relativement faible (quelques dizaines de Volts). La figure 1.13 illustre une configuration possible de SiPM.

Condition de linéarité du signal des SiPMs

Il est nécessaire de freiner le phénomène d'avalanche après la détection d'une impulsion, afin de permettre la détection d'un nouvel événement. Cette action est nommée *quenching*. Le *quenching* peut être réalisé passivement grâce à l'implantation d'une résistance, reliée en série à chaque photocellule, et assurant par ailleurs le comptage des impulsions. Cette résistance permet de réduire le champ électrique en fin d'avalanche. L'efficacité du *quenching* passif est lié au produit de la valeur de la résistance par la capacitance de la diode (c'est à dire sa capacité à contenir les charges électriques à ses bornes). Il va déterminer la capacité de la diode à conserver sa linéarité en présence

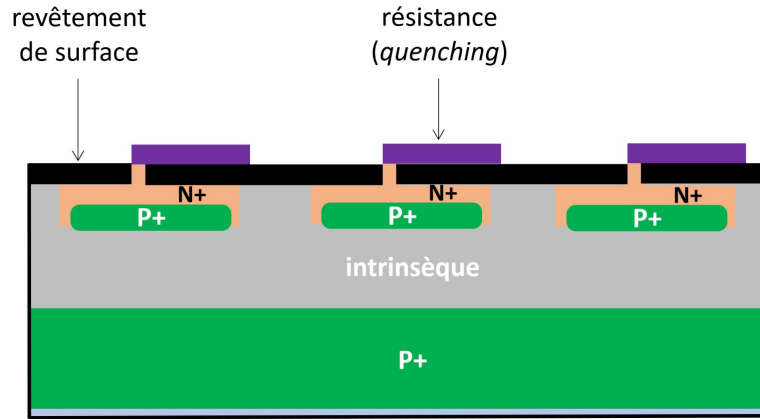


FIGURE 1.13 – Représentation schématique de trois microcellules d'un SiPM. La résistance colorée en violet permet d'assurer le *quenching* nécessaire en fin d'avalanche.

de taux de comptage importants. Il existe aussi des mécanismes de *quenching* actif. La résistance est alors remplacée par un circuit plus complexe. Par ailleurs, les SiPMs souffrent de plusieurs inconvénients.

Le signal émis par un SiPM est la somme des signaux de toutes ses microcellules. Si l'amplitude des signaux émis est identique pour toutes les microcellules, et s'il existe au sein du SiPM un très grand nombre de microcellules permettant de diminuer la probabilité que plusieurs photons heurtent au même instant une même microcellule, alors le signal de sortie du SiPM est directement proportionnel au nombre de photons détectés, et il doit être possible de remonter à l'énergie déposée. En réalité, le comportement des SiPMs n'est pas linéaire. Il existe plusieurs causes à cette non-linéarité (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 84).

La première tient au fait que le nombre de microcellules des SiPMs n'est pas toujours en adéquation avec le nombre de photons reçus, notamment lorsque le flux de photons devient très important. Le signal de sortie d'un SiPM est proportionnel au nombre de microcellules ayant subi une décharge GM, mais pas forcément au nombre de photons reçus, si ce dernier est supérieur au nombre de microcellules. Ceci limite de fait la dynamique de réponse des SiPMs (Garutti, 2011). Cet effet est illustré en figure 1.14 pour des SiPMs de la marque SensL.

Le nombre de cellules effectivement disponibles lors de l'irradiation dépend par ailleurs de la durée de l'impulsion lumineuse (τ_{lum}) émise par le cristal et de la durée de *recharge* ($\tau_{recharge}$) d'une cellule suite à une décharge GM. Ainsi le nombre de cellules N_{cell} effectivement disponibles correspond au nombre total de cellules pondéré d'un facteur tenant compte de l'adéquation entre ces deux durées (SensL Technical Note, Auteurs non communiqués, 2012).

$$N_{cell} = N_{total} \times \frac{\tau_{lum}}{\tau_{recharge}} \quad (1.6)$$

En outre, toutes les microcellules irradiées ne subissent pas de décharge GM. L'équation 1.7 décrit la relation entre le nombre N_{GM} de microcellules subissant la décharge GM, l'efficacité de détection des photons (EDP) du SiPM, le nombre de microcellules disponibles N_{cell} , et le nombre de photons incidents $N_{photons}$ (Stewart *et al.*, 2008).

$$N_{GM} = N_{cell} \left[1 - e^{-EDP \frac{N_{photons}}{N_{cell}}} \right] \quad (1.7)$$

Or, on peut réaliser l'approximation suivante :

$$e^{-x} \approx (1 - x) \text{ lorsque } x \ll 1. \quad (1.8)$$

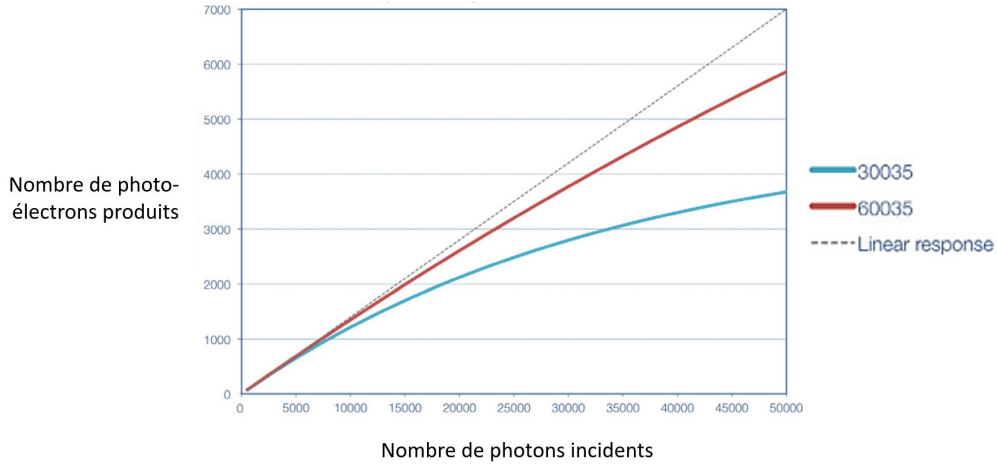


FIGURE 1.14 – Dynamique de la réponse des SiPMs SensL de 3 mm (courbe bleue) et 6 mm (courbe rouge) de côté. On constate la non linéarité de la réponse pour les flux de photons importants, en particulier pour les SiPMs de plus petite dimension. Données extraites de la note technique de SensL relative à la linéarité des SiPMs ([SensL Technical Note, Auteurs non communiqués, 2012](#))

En conséquence, lorsque N_{cell} devient très important devant le facteur $EDP \times N_{\text{photons}}$, le terme en exponentielle tend vers 0, et la relation 1.7 devient linéaire :

$$N_{GM} = EDP \times N_{\text{photons}} \quad (1.9)$$

On serait donc tenté d'augmenter le nombre de microcellules, afin d'améliorer la linéarité des SiPMs. L'effet indésirable de cette hausse serait la baisse du facteur de remplissage (*fill factor*), que l'on définit comme le quotient de la surface utile des microcellules à leur surface totale. En effet, plus un SiPM contient de microcellules plus son facteur de remplissage est faible, car l'espace mort entre les cellules n'est pas infiniment compressible. Le facteur de remplissage typique des SiPMs varie entre 0.2 et 0.8. La baisse du facteur de remplissage entraînerait, par ricochet, la baisse de l'EDP, car ces deux grandeurs sont liées par la relation 1.10 ([Dahlbom et al., 2017, p. 83](#)), dont les termes sont définis ci-après. Cette relation met en évidence le fait que l'efficacité de détection des photons d'un SiPM est sous la dépendance de facteurs liés à son instrumentation et à sa tension de survoltage.

$$EDP = EQ \times f \times P_{GM} \quad (1.10)$$

- EQ est l'efficacité quantique, quantifiant le nombre de photon détectable pour une longueur d'onde donnée.
- f est le facteur de remplissage du SiPM.
- P_{GM} est la probabilité qu'un porteur de charges de la zone active d'une microcellule déclenche une décharge GM. La probabilité P_{GM} augmente avec le survoltage.

Donc, plus le survoltage augmente, plus l'EDP augmente. L'EDP est proportionnelle au survoltage lorsque ce dernier est situé quelques volts au dessus de la tensions de claquage ([Kolb et al., 2010](#)). Il paraît en premier lieu intéressant d'augmenter le survoltage pour favoriser l'efficacité de détection. Mais en réalité, la hausse de l'EDP augmente de fait le numérateur inclus dans l'exponentielle de l'équation 1.7, ce qui accentue la non-linéarité de réponse ([Roncali et Cherry, 2011](#)).

Enfin, il est à noter que le champ électrique fluctue légèrement entre plusieurs microcellules. Le gain et le bruit ne sont donc pas identiques entre elles ([Lecomte, 2009](#)). De plus, la température des SiPMs modifie leur tension de claquage. Enfin, la configuration matricielle des SiPMs, constitués

de milliers d'APD induit une contamination réciproque des microcellules, dont les signaux de sortie sont idéalement souhaités indépendants. (Lecomte, 2009).

Étalonnage des SiPMs

Les défauts des SiPMs, décrits dans les paragraphes précédents, peuvent être compensés par des étalonnages adaptés. En premier lieu, l'effet de la température des SiPMs sur leur tension de claquage peut être compensé par un rétrocontrôle opéré sur leur tension de polarisation (Kolb *et al.*, 2010), comme celui présenté pour les APDs. D'autre part, la réponse R du système formé par le couple scintillateur-SiPM peut être modélisée par la relation 1.11, dans laquelle E est l'énergie du photon et k une constante propre au SiPM (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 84).

$$R \sim E [1 - e^{-kE}] \quad (1.11)$$

La linéarité de cette relation est conditionnée par le facteur k , lié au nombre de microcellules du SiPM et aux facteurs précédemment décrits. La réponse d'un SiPM a tendance à être *compressée* pour les hautes valeurs de E , ce qui dégrade la résolution en énergie et rend difficile la détermination de l'énergie des photons interagissant avec le détecteur (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 84). La figure 1.15, adaptée de Kolb *et al.* (2010), décrit l'évolution de la réponse d'un SiPM en fonction de l'énergie des photons détectés.

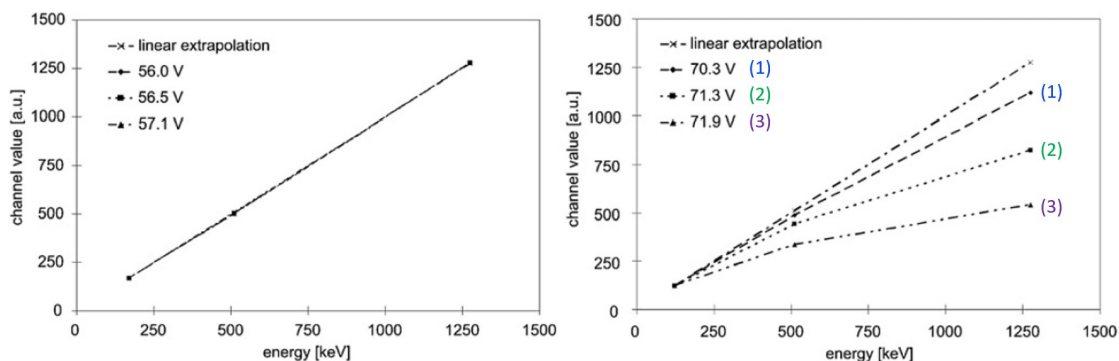


FIGURE 1.15 – Résultats obtenus par Kolb *et al.* (2010). Réponse d'un SiPM (graphe de gauche) contenant 8100 microcellules et d'une dalle de 3×3 SiPM (graphe de droite) contenant chacun 3600 microcellules, en fonction de l'énergie des photons incidents. L'axe des ordonnées représente les intervalles de l'analyseur multicanaux associé au couple scintillateur-SiPM (voir en section 1.2.3 p. 41). Plusieurs tensions de polarisation ont été testées au delà de la tension nominale. A droite, le trop faible nombre de microcellules de chaque SiPM de la dalle conduit à un effet de saturation de la réponse pour les hautes énergies, en particulier lorsque la tension de polarisation augmente.

Comme illustré dans cette figure, le choix d'un SiPM et de sa tension de polarisation est critique pour que le détecteur offre une réponse fiable et linéaire pour la gamme d'énergies de photons et de températures rencontrées. Autrement dit, un SiPM convient à un contexte précis de mesure. Il est cependant possible de linéariser artificiellement la courbe de la réponse du détecteur grâce à un étalonnage préalable avec des sources étalon, ce qui revient à corriger le facteur k en fonction de l'énergie du photon.

L'imageur TEP/IRM intégré du projet IMAPPI, présenté en section 4.1.2 p. 127, contient une nouvelle génération de SiPMs de haute efficacité (*J-Series*, SensL, Cork, Ir), dont le gain est proportionnel à la température (Du *et al.*, 2019). La réponse de ce détecteur prend en compte l'énergie du rayonnement par le biais d'un étalonnage équivalent à celui qui vient d'être décrit

(figure 1.15). Cet étalonnage *d'usine* est réalisé par le constructeur. En outre, le système utilise la mesure en continu de la température des SiPMs pour exercer un rétrocontrôle sur la tension de polarisation des photodiodes. Cette action permet de moduler continuellement le gain des SiPMs, qui est sous la dépendance de la tension de polarisation (Marrocchesi *et al.*, 2009). Ainsi, les données acquises sont corrigées de la température du détecteur.

1.1.5.6 SiPM entièrement numériques (dSiPM)

Il existe un dernier type de photodiodes utilisables en imagerie TEP. Il s'agit d'un type particulier de SiPM, appelés *digital silicon photomultiplier* ou dSiPM. Dans un dSiPM, chaque microcellule possède sa propre électronique de lecture et son circuit de quench. Chaque microcellule fonctionnant en mode binaire, le signal de sortie d'un dSiPM est directement numérique et comprend les informations de position et de datation des signaux détectés (Frach *et al.*, 2009). Les dSiPMs offrent plusieurs avantages :

- meilleur rapport sur bruit que les SiPMs conventionnels, grâce à la possibilité de shunter certaines microcellules dont la réponse en l'absence de lumière (*dark count*) est trop importante ;
- moindre échauffement du détecteur ;
- bonne résolution en énergie (10% pour Dege *et al.* (2009)) ;
- excellente résolution temporelle, de l'ordre de 150 ps (Dege *et al.*, 2009, van Dam *et al.*, 2013).
- En outre, la numérisation précoce apporte une certaine stabilité au dispositif en rendant le signal moins dépendant des variations de l'électronique et de l'environnement. Le système nommé *Digitep* est basé sur cette technologie (Weissler *et al.*, 2014).

1.1.6 Photodiodes non couplées à un scintillateur

Les photodétecteurs à conversion directe doivent posséder un numéro atomique élevé afin de favoriser l'effet photoélectrique (Wernick et Aarsvold, 2004, p. 266). C'est le cas par exemple du tellure de cadmium (CdTe) et du tellure de cadmium zinc (CdZnTe), qui ont l'avantage d'offrir une bonne résolution spatiale et une bonne résolution en énergie de l'ordre de 2% à 511 keV (Lecomte, 2009). Des développements instrumentaux et électroniques ont permis de rendre ces détecteurs compatibles avec la détection de photons de 511 keV. Cependant, ces détecteurs souffrent d'une mauvaise résolution temporelle. Leur usage en imagerie TEP est très limité (Nakhostin, 2017), mais il existe quelques prototypes précliniques basés sur cette technologie (Vaska et Cao, 2013, Ishii *et al.*, 2007).

1.2 Électronique associée aux détecteurs TEP

Les cristaux scintillateurs et les photodétecteurs sont associés dans le système d'imagerie TEP à une électronique chargée de collecter et de traiter les impulsions (ou *pulses*) produites par ces détecteurs. Les impulsions émises par les détecteurs TEP se caractérisent par les propriétés suivantes. Leur forme est celle d'une croissance rapide suivie d'une décroissance exponentielle. Leur amplitude est limitée par l'impédance naturelle des détecteurs TEP, c'est à dire leur résistance au passage du courant. Leur niveau de bruit est élevé. Au delà de ces caractéristiques générales, chaque détecteur produit une forme de pulse qui lui est propre, en fonction du cristal et des photodétecteurs qui le constituent. Les circuits électroniques décrits dans cette section ont pour mission de comptabiliser un évènement si l'impulsion analysée répond à un certain nombre de critères, et de déduire de cette impulsion l'énergie déposée dans le détecteur par le rayonnement qui lui a donné naissance.

Dans les détecteurs analogiques (de loin les plus fréquemment rencontrés) c'est un analyseur d'amplitude d'impulsion (*pulse height analyser*, PHA) qui évalue l'aire sous la courbe de l'impulsion pour en déduire la quantité d'énergie déposée dans le détecteur associé. Le PHA se compose

généralement de trois éléments : le circuit de préamplification, le circuit d'amplification, et l'analyseur multicanaux (MCA). Dans une électronique TEP analogique, le circuit de préamplification permet de maintenir, voir d'amplifier le signal initial en sortie de détecteur, qui est généralement bruité et de faible intensité. Le rehaussement du signal est poursuivi par le circuit d'amplification, qui est aussi chargé de donner une forme Gaussienne à l'impulsion préamplifiée (étape du *pulse shaping*). La hauteur de cette Gaussienne est proportionnelle à l'énergie déposée dans le détecteur par le rayonnement. Cette nouvelle impulsion est ensuite traitée par des comparateurs logiques et par l'analyseur multicanaux afin de comptabiliser ou de rejeter un événement, et d'associer à l'impulsion une quantité d'énergie (analyse spectrométrique). (Cherry *et al.*, 2012, pp. 107-112). En effet, dans un imageur TEP, la quantité d'énergie déposée par les particules primaires et secondaires dans un détecteur peut être déduite de la forme de l'impulsion émise par ce détecteur. Ceci, à la condition qu'un étalonnage adéquat ait été initialement effectué, avec une source étalon dont l'énergie est proche de celle qui sera mesurée par la suite. (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 91).

1.2.1 Circuit de préamplification du signal

Le circuit de préamplification a pour but de maintenir ou d'amplifier le signal issu du détecteur et d'adapter la forme du signal avant son traitement. Il est également chargé d'appliquer une impédance intermédiaire entre le détecteur et le circuit d'amplification. Une trop grande variation d'impédance entre les éléments d'une chaîne de mesure peuvent en effet produire des interférences et dégrader le signal. Un préamplificateur doit être placé au plus près du détecteur afin de maximiser le rapport signal sur bruit. Il peut être sensible au voltage, ou sensible à la charge. L'amplification du signal est modulée par le *gain* du préamplificateur. Ce gain est adapté au détecteur (jusqu'à 10^4 pour les semi-conducteurs, de 1 à 20 pour les tubes PMTs). Les hauts gains de préamplification favorisent le bruit et l'instabilité de la relation température-signal. Ce problème peut être compensé par l'utilisation de transistors à effet de champ. (Cherry *et al.*, 2012, pp. 107-110).

Préamplificateurs sensibles au voltage

Les préamplificateurs sensibles au voltage amplifient toute différence de potentiel appliqué à leurs bornes. Ils contiennent un composant d'amplification A associé à deux résistances R_1 et R_2 comme indiqué sur la figure 1.16.

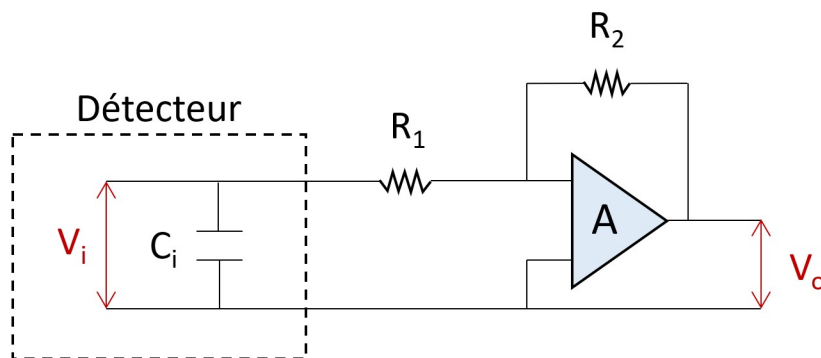


FIGURE 1.16 – Schéma d'un préamplificateur sensible au voltage. V_i et V_o désignent respectivement les tensions de sortie du détecteur et du préamplificateur. Le composant d'amplification est noté A . C_i désigne la charge du détecteur. R_1 et R_2 désignent les résistances du circuit de préamplification. Illustration adaptée de Dahlbom *et al.* (2017).

Le voltage d'entrée V_i du préamplificateur est donné par le quotient de la charge Q émise par le détecteur à sa capacitance intrinsèque C_i . Comme indiqué par la relation 1.12, il existe pour les détecteurs fonctionnant en régime proportionnel (défini en section 1.1.2, page 21) une relation

linéaire entre la tension d'entrée V_i et la charge Q , elle même proportionnelle à l'énergie déposée dans le détecteur par le rayonnement.

$$V_i = \frac{Q}{C_i} \quad (1.12)$$

La tension de sortie V_s du préamplificateur peut être estimée par la relation 1.13 dans laquelle le signe négatif signale l'inversion de polarité du pulse.

$$V_s = -\frac{R_2}{R_1}V_i \quad (1.13)$$

L'utilisation des préamplificateurs sensibles au voltage se révèle problématique avec les semi-conducteurs, les variations de température de ces détecteurs provoquant une modification de leur capacitance (celle-ci étant inversement proportionnelle à la tension de polarisation de la diode). Les préamplificateurs sensibles à la charge, exposés dans la section suivante, permettent de dépasser ce problème.

Préamplificateurs sensibles à la charge

Dans les préamplificateurs sensibles à la charge, une capacitance C_f permet d'intégrer directement la charge délivré par le détecteur, produisant comme l'indique la relation 1.14 une tension de sortie V_s indépendante de la capacitance propre du détecteur. Le schéma général d'un préamplificateur basé sur la charge est donné en figure 1.17.

$$V_s = -\frac{Q}{C_f} \quad (1.14)$$

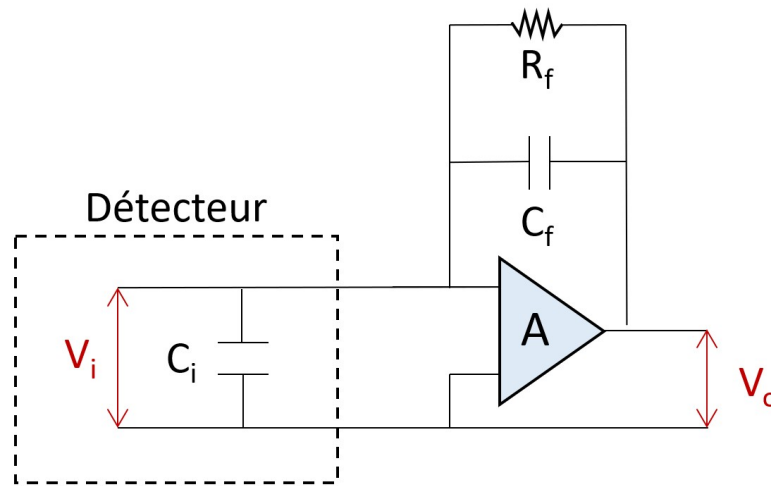


FIGURE 1.17 – Schéma d'un préamplificateur sensible à la charge. V_i et V_o désignent respectivement les tensions de sortie du détecteur et du préamplificateur. Le composant d'amplification est noté A . C_i désigne la charge du détecteur. R_f et C_f désignent la résistance et la capacitance du circuit de préamplification. Illustration adaptée de [Dahlbom et al. \(2017\)](#).

La charge collectée par la capacitance C_f est transmise à la résistance R_f , ce qui provoque une baisse rapide de la tension de sortie du préamplificateur, tel que l'indique la relation 1.15, dans laquelle le produit $R_f \times C_f$ représente la *constante de temps* caractéristique du circuit.

$$V(t) = V_0 e^{-\frac{t}{R_f C_f}} \quad (1.15)$$

1.2.2 Circuit d'amplification du signal

Le circuit d'amplification du signal permet d'amplifier le signal émis par le préamplificateur et d'affiner la forme de l'impulsion reçue afin de limiter l'empilement des pulses (figure 1.18).

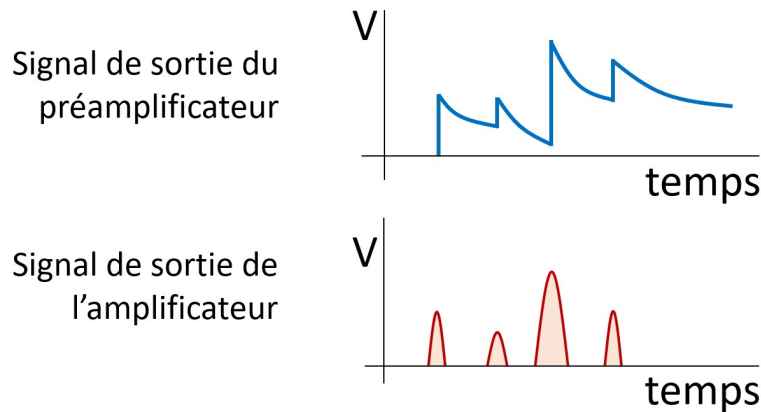


FIGURE 1.18 – Effet de l'amplificateur sur la forme des impulsions émises par le préamplificateur. Le signal du préamplificateur, de constante de temps longue, décroît lentement. La version transformée de ce signal, émis par l'amplificateur, consiste en une série d'impulsions brèves, de montée en amplitude rapide, d'amplitude proportionnée par rapport au signal initial. Illustration adaptée de Dahlbom *et al.* (2017).

La modification de la forme des impulsions ne doit altérer ni leur amplitude ni leur temps de montée en amplitude, afin de ne biaiser ni la linéarité amplitude-énergie ni l'horodatage de l'impulsion. Le gain des amplificateurs est fortement modulable (de $\times 1$ à $\times 1000$), permettant ainsi de s'adapter au couple détecteur-préamplificateur associé et de calibrer au mieux la relation entre l'amplitude du pulse et l'énergie déposée dans le détecteur (Cherry *et al.*, 2012, p. 110).

Les amplificateurs sont essentiellement basés sur un circuit de différentiation constitué par l'association d'une résistance et d'une capacitance (circuit R-C ou C-R). La principale différence entre le circuit R-C d'un préamplificateur et celui d'un amplificateur est la constante de temps $R \times C$, qui est beaucoup plus faible pour ce dernier. En fonction du type de circuit choisi, les impulsions émises peuvent revêtir différentes formes. Une impulsion possédant une importante composante négative dans sa partie terminale est dite *bipolaire*, tandis qu'une impulsion dont la partie terminale est légèrement négative ou nulle est dite *unipolaire*. Les impulsions unipolaires favorisent la résolution en énergie du détecteur. Les impulsions bipolaires permettent de limiter la perte d'événements dans les applications impliquant de forts taux de comptages (Cherry *et al.*, 2012, pp. 110-112).

Par ailleurs, les amplificateurs sont chargés de filtrer l'impulsion issue du détecteur, initialement très bruitée, avant son intégration. Le filtrage ne doit en aucun cas changer l'intégrale de l'impulsion. Lors du dimensionnement de l'électronique, un compromis doit être trouvé entre le taux d'échantillonnage utilisé pour la numérisation du signal et le filtrage. Un taux d'échantillonnage élevé demande une technologie plus avancée et plus coûteuse. À l'inverse un taux d'échantillonnage bas, technologiquement plus simple, demande un plus gros effort de filtrage afin que les fluctuations du signal analogique ne biaisent pas son équivalent numérique (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 94).

1.2.3 Circuit d'analyse de l'amplitude d'impulsion

Comme démontré dans les sections précédentes, il existe pour les compteurs fonctionnant en régime proportionnel un lien entre l'amplitude de l'impulsion que ces détecteurs produisent et l'énergie de la particule qui a donné naissance à cette impulsion. L'analyseur d'amplitude d'impulsion

(PHA) a pour but d'associer l'amplitude d'un pulse à l'énergie déposée par le rayonnement dans le détecteur. Le PHA situe l'amplitude de l'impulsion dans un intervalle appelé canal. A chaque canal est ensuite associé un nombre d'impulsions. Il existe des analyseurs simple-canal (simple-channel analyser, SAC) et d'autres multicanaux (multi-channel analyser, MCA). Cette fonction est à la base de l'analyse spectrométrique décrite en section 1.2.6 en page 45. Le PHA permet ainsi de distinguer une composante *utile* de l'énergie comptabilisée d'une composante *diffusée* dégradant la qualité des données acquises. (Cherry *et al.*, 2012, p. 113-114).

Analyseur simple-canal

Un analyseur simple-canal se compose de trois composants : un discriminateur de seuil bas (*low-level discriminator*, LLD), un discriminateur de seuil haut (*upper-level discriminator*, ULD) et un circuit logique (figure 1.19). Le LLD émet un pulse lorsque l'amplitude initiale émise par l'amplificateur (assimilable à une tension) dépasse la tension appliqué à ses bornes. De même, l'ULD émet un pulse si la tension qu'il reçoit de l'amplificateur est supérieure à sa propre tension. Finalement, un comparateur logique envoie ces impulsions au circuit logique uniquement si le pulse du LLD est présent sans celui de l'ULD. Ce dernier pulse ne peut être utilisé dans un but d'analyse spectrométrique. L'analyseur simple-canal permet uniquement de compter des impulsions dont l'amplitude est incluse dans une fenêtre prédéfinie. Pour certaines applications (mesure de débit par exemple), il est possible de n'utiliser que le seuil bas de la fenêtre en amplitude.

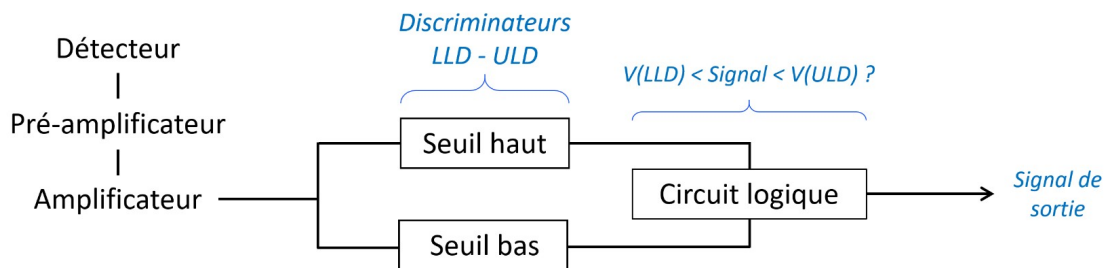


FIGURE 1.19 – Constitution de l'analyseur simple-canal, dont les éléments sont encadrés sur le schéma. L'amplitude du signal (en V) émis par l'amplificateur est comparée aux tensions de fonctionnement du discriminateur à seuil bas (LLD) et du discriminateur à seuil haut (ULD). Lorsque l'amplitude du signal de l'amplificateur est inclus entre ces deux tensions, le circuit logique comparatif déclenche une impulsion de sortie.

Analyseur multicanaux

L'analyseur multicanaux permet de sélectionner plusieurs fenêtres d'amplitude de pulse, et donc plusieurs fenêtres en énergie. Il est composé d'un ou plusieurs convertisseurs analogique-numérique (CAN) chargés de trier toutes les impulsions entrantes en fonction de leur amplitude. Ce dispositif permet de classer les impulsions en un grand nombre d'intervalles (là où le SAC n'en permettait qu'un seul). Le CAN converti le signal analogique en un signal numérique, consistant en un numéro de canal. Un nombre d'impulsions est ainsi associé à chaque canal et ce nombre est gardé en mémoire par l'analyseur. Il existe deux principales méthodes de comptage d'impulsion : le comptage par convertisseur rampe, et la méthode des approximations successives.

Le convertisseur rampe (ou convertisseur Wilkinson) consiste à utiliser l'impulsion émise par l'amplificateur pour charger un condensateur relié au CAN. L'amplitude de cette impulsion (et donc l'énergie déposée dans le détecteur) est proportionnelle à la charge du condensateur. A la fin de l'impulsion, le condensateur se décharge dans une résistance. La constante de temps du circuit C-R ainsi formé est longue. La décharge du condensateur active la production d'une série

d'impulsions à intervalles réguliers par un oscillateur. Lorsque la décharge du condensateur est achevée, le nombre d'impulsions émises par l'oscillateur est comptabilisé et permet de remonter à l'énergie déposée dans le détecteur.

La méthode des approximations successives consiste à comparer le voltage de l'impulsion issue de l'amplificateur avec une succession de voltages. La comparaison se fait par dichotomie. Le voltage V_{AMP} du pulse issu de l'amplificateur est d'abord comparée avec V_1 , la moitié de la valeur maximale de l'échelle de tension (V_{Comp}). Si $V_{AMP} > V_1$, la valeur 1 est écrite dans le premier bit du signal numérique de sortie du CAN. Dans le cas contraire, la valeur 0 y est écrite. Puis, V_{AMP} est comparée à la moitié ou au double de (V_{Comp1}), et le deuxième bit est écrit. Le nombre binaire final contient ainsi l'information sur l'amplitude de l'impulsion issue de l'amplificateur.

1.2.4 Gestion des impulsions concomitantes sur un même détecteur

Deux phénomènes compliquent le traitement électronique du signal : l'empilement des impulsions et la modification de leur ligne de base. Ce dernier effet est du à une légère composante négative apparaissant sur le signal en fin d'impulsion (Cherry *et al.*, 2012, p. 112). Une restauration de ligne de base (*baseline restoration.*) peut être opérée par un circuit électronique supplémentaire intégré au système pour corriger cet effet. Pour une estimation au plus précis de l'énergie déposée dans le détecteur lors d'un événement, il est nécessaire d'intégrer la totalité de l'impulsion, depuis sa montée en amplitude jusqu'à son retour à l'origine. Une plus grande quantité de porteurs de charges mise en jeu dans la détection et une plus longue durée d'intégration de l'impulsion résultante améliorent la statistique de comptage. Cependant, une longue durée d'intégration augmente la probabilité de survenue d'une impulsion concomitante. L'empilement de pulses qui en résulte provoque une distorsion du signal. Le système est alors induit en erreur et perd des événements, ce qui constitue une composante électronique au temps mort des détecteurs. Ce phénomène intervient pour de forts débits d'impulsions parvenant au préamplificateur ou à un circuit logique programmable (*field-programmable gate array*, FPGA). La perte d'événements peut être réduite par l'application d'une fenêtre temporelle limitant la durée d'intégration et interdisant l'enregistrement d'une nouvelle impulsion durant un temps donné. Une impulsion qui survient avant le retour du pulse à sa ligne de base, mais après la fenêtre temporelle de détection, peut alors être comptabilisée, au prix d'une imprécision sur l'énergie déposée dans le détecteur.

Des techniques plus avancées de traitement du signal permettent de changer la forme de l'impulsion afin d'optimiser le compromis entre le nombre d'impulsions comptabilisées et l'énergie délivrée dans le détecteur. Ceci explique les différences importantes pouvant être observées entre le nombre d'impulsions *brutes* obtenues avant application de la fenêtre en énergie, et celui bien plus faible finalement conservé par le système.

1.2.5 Comptage et horodatage des impulsions

Critère d'enregistrement d'une impulsion

Lorsque l'amplitude de la Gaussienne formée par l'amplificateur dépasse un certain seuil, ou est incluse dans une fenêtre d'amplitude prédéfinie, la paire de comparateurs logiques du PHA valide l'enregistrement d'une impulsion. La version intégrée de cette impulsion est ensuite stockée par le système, soit de façon systématique, soit de façon restreinte après avoir sélectionné des éléments par l'application d'une fenêtre en énergie. Dans le cas des systèmes à cristaux double-couche permettant la compensation de la profondeur d'interaction, cette sélection en énergie est plus complexe. Une solution consiste à considérer la somme des impulsions émises par les deux couches et à y appliquer la sélection en énergie. (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 92).

D'autres systèmes transfèrent continuellement l'impulsion obtenue par le préamplificateur au FPGA chargé de l'intégrer. La numérisation du signal par un convertisseur analogique-numérique (CAN) peut être réalisée avant l'intégration du pulse, ou après celle-ci. Enfin, un processeur est

chargé de transmettre le flux de données à un espace de stockage pour un traitement ultérieur. Ce processeur peut être interne au FPGA, ou autonome, par exemple sous la forme d'un programme externe de type *firmware*.

Horodatage d'une impulsion

Simultanément à l'enregistrement de l'impulsion, un système de déclenchement (*trigger system*) enregistre sa date de survenue (*time point*). La détermination de la date de l'impulsion est en général basée sur l'analyse de sa pente ascendante (*leading-edge timing method*). Le PHA déclenche le pulse de sortie après un certain temps T_D écoulé suite au franchissement par l'impulsion du seuil du LLD. L'inconvénient majeur de cette méthode réside dans le fait que deux pulses d'amplitude différente ne seront pas détectés à la même date, même s'ils atteignent leur maximum au même instant. Ce phénomène, appelé *time walk* et illustré à la figure 1.20, nécessite une correction adaptée. (Cherry *et al.*, 2012, p. 114-116).

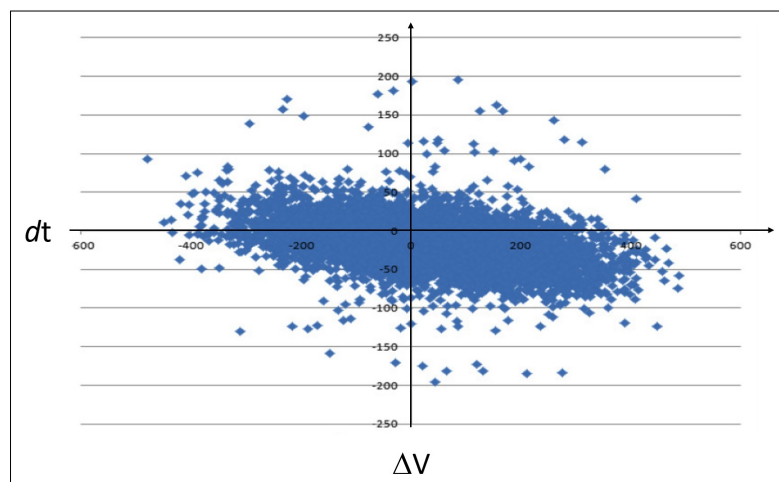


FIGURE 1.20 – Nuage de points représentant les différences de temps dt associées aux différences d'amplitude d'impulsion détectées ΔV (en unités arbitraires). La détermination de la pente de la régression linéaire du nuage de points permet de mettre en oeuvre la correction de *time walk* pour un système donné. Illustration adaptée de la documentation technique de SensL (SensL User Manual, Auteurs non communiqués, 2012, p. 56)

L'effet de *time walk* peut être évité en employant des impulsions bipolaires (définies en section 1.2.2, page 40). Dans ce cas, le pulse du PHA est déclenché au moment où la polarité de l'impulsion s'inverse. Il peut également être corrigé grâce à la connaissance de la distribution des amplitudes de pulses (et donc des énergies) associées aux différences temporelles, ce qui améliore la précision de l'horodatage de l'évènement (figure 1.21).

Détection d'un évènement en coïncidence

Lorsqu'une impulsion répond au critère d'amplitude fixé par le PHA, celui-ci l'indique aux autres composants du système. Ce procédé permet la détection d'un *évènement en coïncidence* propre à l'imagerie TEP et décrite plus en détail à la section 1.3.1 en page 47. Le terme *évènement en coïncidence* fait référence à la détection dans un très court intervalle de temps, de deux impulsions produites dans deux régions diamétralement opposés d'une couronne de détecteurs TEP. L'une des missions du système d'imagerie TEP, détaillée dans la suite de ce chapitre, est de déterminer si ces deux impulsions proviennent d'une seule et même annihilation de positon dans le champ de vue, sans diffusion Compton des photons entre le lieu d'annihilation et les détecteurs.

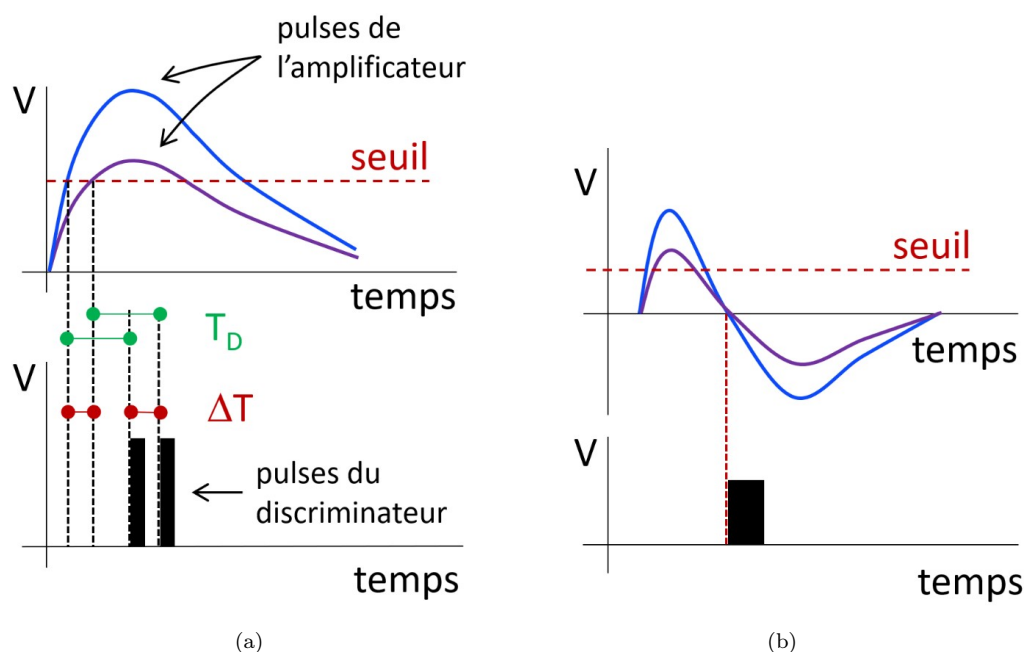


FIGURE 1.21 – Horodatage d'un évènement et effet de *time walk*. (a) On constate que la montée en amplitude plus rapide du pulse le plus ample lui permet de franchir le seuil de détection du LLD plus tôt. ΔT correspond à la différence de temps (*time walk*) entre les deux pulses reçus simultanément par le PHA. La durée T_D correspond au temps mis par le PHA pour produire le pulse de sortie suite à la détection d'une impulsion supérieure au LLD. (b) L'utilisation de pulses bipolaires et d'une méthode d'horodatage basée sur l'annulation du pulse ($V = 0$) permet de s'affranchir de l'effet de *time walk*. Illustration adaptée de [Dahlbom et al. \(2017\)](#).

Un circuit logique en coïncidence, dont le principe de fonctionnement est illustré en figure 1.22, assure cette fonction. Le comptage d'un évènement en coïncidence peut être réalisé sur une base analogique ou numérique. Dans le cas d'une détection analogique, un discriminateur analyse la somme des amplitudes des deux impulsions sur une même échelle de temps. L'évènement en coïncidence n'est comptabilisé que si la somme des impulsions dépasse un certain seuil fixé par le discriminateur. Quant à la détection numérique, elle est basée sur l'analyse de l'horodatage des deux évènements. ([Cherry et al., 2012, p. 121](#)).

Distribution des différences temporelles entre deux impulsions

Il est possible de mesurer la distribution des différences de temps entre deux impulsions survenues sur des détecteurs opposés. Cette différence temporelle permet d'estimer si deux impulsions sont originaires de la même annihilation. Le recueil de ces données est réalisé par un convertisseur temps-amplitude (CTA), qui produit une impulsion d'amplitude proportionnelle à la durée écoulée entre les impulsions de sortie de deux PHA. Techniquement, le CTA est basé sur l'utilisation d'un condensateur se chargeant de façon linéaire au cours du temps. On obtient ainsi une relation de proportionnalité entre le voltage aux bornes de ce condensateur et la différence de temps entre les impulsions. Un MCA associant une amplitude à une différence de temps peut ensuite produire un histogramme de ces données, qui est à la base de la détermination de la résolution temporelle en TEP ([Cherry et al., 2012, p. 118](#)).

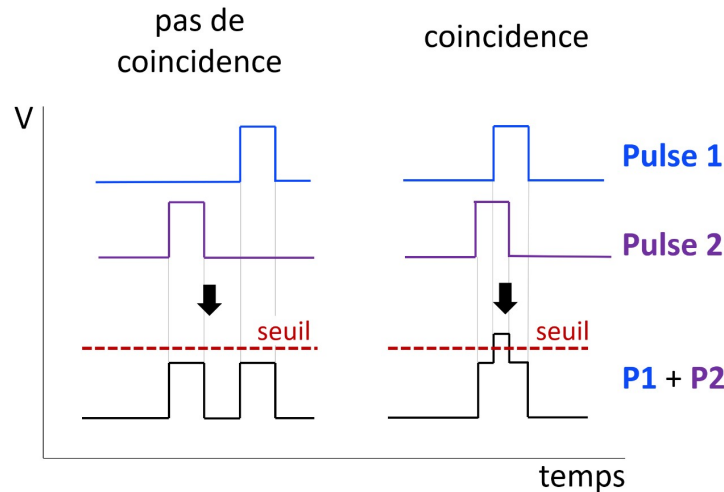


FIGURE 1.22 – Méthode de détection d'un évènement en coïncidence. La coïncidence est validée par le circuit logique lorsque la somme des impulsions reçues sur des détecteurs diamétralement opposés dépasse un seuil prédéterminé.

1.2.6 Analyse spectrométrique

L'analyse de l'amplitude du pulse permet de déduire l'énergie du rayonnement ayant atteint le détecteur. Cette fonctionnalité n'est possible qu'avec les détecteurs émettant un signal dont l'amplitude est proportionnelle à l'énergie du rayonnement incident. Il est possible, par ce procédé, de classer les évènements en fonction de l'énergie du rayonnement qui leur a donné naissance, et ainsi de construire un spectre en énergie des évènements acquis.

Formation d'un spectre en énergie

La forme du spectre en énergie recueilli sera fonction du rayonnement émis par la source détectée et du type d'interaction subie par ce rayonnement dans le détecteur. Les particules β ou α interagissent par collision ou radiation, tandis que les photons interagissent essentiellement par effet photoélectrique et diffusion Compton (décrits en sections A.3.2 et A.3.3, pages 331 et 334). En imagerie TEP, une très large majorité de détecteurs est pourvue d'un cristal scintillateur, dans lequel la trajectoire des particules chargées est courte. Les particules chargées transfèrent donc potentiellement toute leur énergie dans le cristal. Il existe alors une relation de proportionnalité entre l'énergie des particules incidentes et l'amplitude du signal produit. En revanche, une fraction non négligeable des photons atteignant le détecteur s'en échappent sans déposer l'intégralité de leur énergie. Dans ce cas de figure, l'amplitude du signal produit reflète uniquement la fraction d'énergie déposée dans le détecteur par le photon incident. (Cherry *et al.*, 2012, 141). Dans un détecteur idéal, un faisceau monoénergétique de photons d'énergie inférieure au seuil de création de paires va interagir avec le cristal par effet photoélectrique et diffusion Compton. Les interactions photoélectriques, qui conduisent à l'absorption du photon, produisent sur le spectre en énergie un photopic fin et ample à la position E_γ correspondant à l'énergie du photon incident. Les diffusions conduisent en revanche à l'apparition sur le spectre en énergie d'une distribution continue de valeurs, appelée région Compton. La région Compton s'étend d'une valeur d'énergie minimale tendant vers 0 MeV (faible transfert d'énergie) à une valeur maximale donnée par l'équation 1.16 dans laquelle les énergies sont exprimées en MeV. L'extrémité supérieure de la région Compton est nommée front Compton.

$$E_{\text{Compt}} = \frac{E_\gamma^2}{(E_\gamma + 0.2555)} \quad (1.16)$$

La résolution en énergie du détecteur, traitée en détail en section 4.2.6 (page 155), permet de rendre compte de la capacité du système à générer un faible taux de variations statistiques dans le signal de sortie, permettant ainsi un photopic fin et ample. La résolution en énergie imparfaite du détecteur se traduit par un élargissement du photopic. La présence de milieu diffusant autour de la source augmente l'amplitude de la région Compton et diminue la hauteur relative des photopics. Un fort taux de comptage favorise l'apparition d'empilement d'impulsions, conduisant à des erreurs d'estimation de l'énergie déposée et *in fine* à un élargissement du photopic. Il peut aussi survenir un décalage du photopic vers les basses énergies du fait de la modification de la ligne de base de l'impulsion sous l'effet de cet empilement.

Une grande épaisseur de cristal favorise l'absorption des photons et des particules secondaires, ce qui augmente l'amplitude du photopic et diminue l'amplitude relative de la région Compton. L'augmentation de l'épaisseur du cristal dégrade en revanche la résolution spatiale du système. Un exemple de spectre en énergie de système TEP est donné dans la figure 1.23.

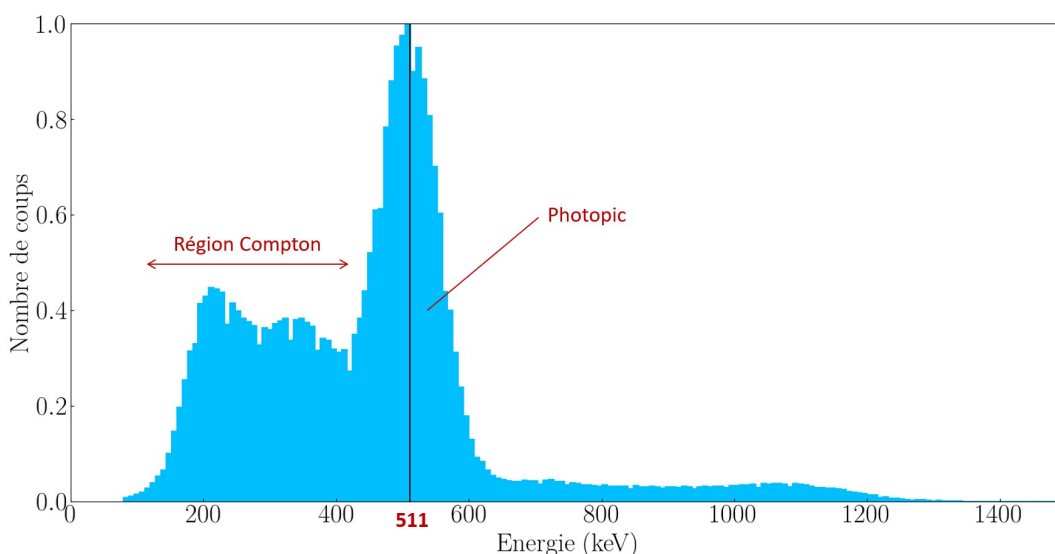


FIGURE 1.23 – Exemple de spectre en énergie (normalisé au maximum) obtenu sur un des seize détecteurs TEP de l'imageur intégré d'IMAPPI. Acquisition d'une minute avec une source ponctuelle de ^{22}Na de 1 MBq centré dans le champ de vue. La position 511 keV est ici matérialisé par une ligne verticale.

1.2.7 Dimensionnement de l'électronique TEP

L'électronique de comptage d'un détecteur TEP est dimensionnée en tenant compte de nombreuses contraintes telles que le type de détecteur associé, le type et la taille des données produites, l'espace de stockage mobilisable, la puissance requise et de la production de chaleur associée, la taille des composants, ou encore la présence d'un champ magnétique. Le multiplexage du détecteur consiste en la sommation de signaux issus de plusieurs détecteurs ou composants de même nature. Le multiplexage a pour but de limiter le flux de données transitant entre le cristal et les photodiodes. Cette méthode améliore la vitesse de traitement de l'information portant sur l'énergie ou la position des événements au sein d'une matrice de détecteurs (SiPM, APD, PMT). L'inconvénient du multiplexage est, de fait, la perte de données qu'il engendre. La majorité des détecteurs est analogique. Il doit cependant être noté qu'il existe des détecteurs totalement numériques, nécessitant une électronique adaptée. Ces détecteurs (voir en section 1.1.5.6 p. 37) émettent directement un signal numérique, qui est récupéré par un processeur sans conversion analogique-numérique préalable (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 91).

1.3 Acquisition des données en TEP

1.3.1 Principe de la détection en coïncidence

La tomographie par émission de positon ne peut être utilisée qu'avec les isotopes émetteurs de particules bêta plus, aussi appelées positons. La TEP est basée sur la détection simultanée des deux photons émis dans deux directions diamétralement opposées lors de l'annihilation du positon. Les détecteurs TEP sont disposés en couronne ou en polygone de façon à pouvoir détecter ces deux photons émis à 180° . Ils sont spécialement dimensionnés pour optimiser la détection de photons de 511 keV. Deux détecteurs diamétralement opposés sont virtuellement joints par un *tube de réponse*. A l'intérieur de chacun de ces tubes existe plusieurs lignes de réponse possibles (*line of response*, LOR). À chaque pulse enregistré par un détecteur est associé un horodatage connue avec une précision de l'ordre de la nanoseconde. Puis un processeur examine ces données pour chaque paire de détecteurs diamétralement opposés. Lorsque deux photons d'annihilation parviennent à deux détecteurs d'une même paire pendant une certaine fenêtre temporelle et dans une fenêtre en énergie préalablement définie, on parle de détection d'annihilation en coïncidence. Cette fenêtre temporelle permet de tenir compte du délai de traitement de la coïncidence. Elle prend aussi en considération les fluctuations statistiques du signal inhérentes au détecteur et à l'électronique associée. L'application d'une fenêtre temporelle en TEP permet de limiter le comptage d'impulsions non issues d'une seule et même annihilation. Cette *collimation électronique* permet de se passer d'une collimation physique, c'est à dire de l'interposition de composants massifs absorbant les photons diffusés en amont du détecteur. Cette absence de collimation physique contribue pour beaucoup à la haute sensibilité des systèmes TEP.

1.3.2 Types de coïncidences détectées

Évènement simple

Un évènement simple ou *single* est l'enregistrement d'une impulsion isolée, c'est à dire non associé à une autre impulsion dans la fenêtre temporelle fixée par le système. Les évènements simples sont par définition inexploitable pour la formation de l'image mais sont utiles à la définition du temps mort du système.

Coïncidence vraie

Le cas idéal de détection en TEP est celui de la coïncidence vraie. Il s'agit du cas où deux photons issus d'une même annihilation sont détectés en coïncidence sans avoir préalablement subi de changement de direction ou de perte d'énergie. En réalité, la grande majorité des photons émis en paires sont détectés de manière isolée et le signal est toujours entaché d'une certaine erreur due aux coïncidences aléatoires, diffusées, et multiples.

Coïncidence aléatoires ou fortuites

Les coïncidences aléatoires ou fortuites se produisent lorsque deux photons issus d'annihilations différentes atteignent deux détecteurs diamétralement opposés sur la couronne de détection durant l'intervalle de temps correspondant à la fenêtre temporelle de détection. Soient N_1 et N_2 les taux de comptage des photons individuels en coups par seconde pour une paire de détecteurs diamétralement opposés. Soit τ la durée du signal produit lorsqu'un photon est absorbé dans le détecteur. Le taux de coïncidences aléatoires N_R est donné par l'équation 1.17.

$$N_R = 2\tau N_1 N_2 \quad (1.17)$$

Coïncidences diffusées

Les coïncidences diffusées sont celles obtenues lorsque l'un des photons d'annihilation subit une diffusion Compton. Dans ce cas, des détecteurs non diamétralement opposés peuvent être atteints et le système commet alors une erreur dans l'estimation de la position du lieu d'interaction. Plusieurs détecteurs peuvent être stimulés au cours d'une même fenêtre temporelle. Ce phénomène conduit à une ambiguïté sur les lignes de réponse. Ce sont les coïncidences multiples.

Somme des coïncidences

Le terme anglais *prompt coincidences* désigne la somme des coïncidences vraies, diffusées et fortuites, comptées à la fois dans la fenêtre en énergie et dans la fenêtre de coïncidence par le système TEP. Il est nécessaire d'estimer quelle fraction des coïncidences prompts provient d'événements diffusés ou aléatoires pour chaque ligne de réponse afin de pouvoir soustraire ces taux pour obtenir le taux net de coïncidence vraie pour chaque ligne de réponse. La figure 1.24 résume les différents types de coïncidences pouvant survenir.

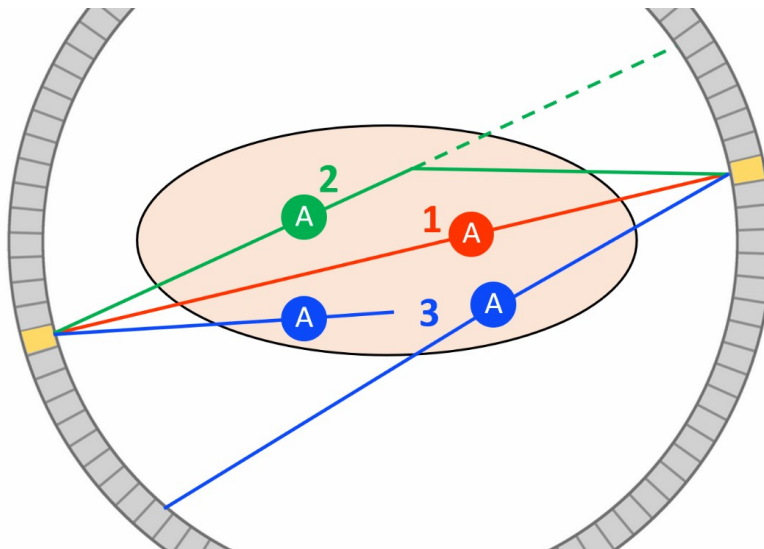


FIGURE 1.24 – Types de coïncidences pouvant survenir dans le sujet imagé. Les lieux d'annihilation sont matérialisés par la lettre A. (1) Coïncidence vraie. (2) Coïncidence diffusée. (3) Coïncidence aléatoire ou fortuite.

Enregistrement des données brutes

Les données brutes issues des systèmes TEP sont des fichiers qui permettent, après reconstruction, d'associer un nombre d'événements à une coordonnée spatiale. L'ensemble des coordonnées spatiales exploitables est appelé champ de vue du système. Les données brutes peuvent être enregistrées sous forme de fichier *mode-liste* consistant en un enchaînement d'horodatages d'événements sous une forme exploitable par les algorithmes de reconstruction disponibles sur le système. Une alternative à l'écriture de fichiers mode-lite consiste à accumuler les événements dans une matrice appelée sinogramme et représentant la projection des événements sur la couronne de détecteurs. Le principe de l'acquisition de sinogrammes est détaillé dans la section 1.5 consacrée à la reconstruction d'image (page 58).

1.3.3 Temps de vol

Dans les systèmes cliniques, il est en théorie possible de déterminer le lieu d'interaction du positon sur une ligne de réponse, en mesurant le temps écoulé entre la détection des deux photons sur les deux détecteurs d'une même paire. Cette méthode est appelée temps de vol (*time of flight*, TOF). La distance Δd entre le lieu de l'annihilation et le centre géométrique de la ligne de réponse est donnée par l'équation 1.18.

$$\Delta d = \frac{\Delta t \times c}{2} \quad (1.18)$$

Dans cette équation c est la vitesse de la lumière dans le vide et Δt est la différence de temps entre la détection des deux photons. La technique du temps de vol permet d'associer à chaque point de la ligne de réponse (celle joignant les deux détecteurs) une probabilité d'occurrence de l'annihilation. Après reconstruction, les images temps de vol bénéficient d'un meilleur rapport signal sur bruit. Le temps nécessaire à l'émission de lumière par les scintillateurs et à l'analyse du signal électrique qui en résulte est une limite à cette technique (Cherry *et al.*, 2012, p. 309).

En préclinique, le diamètre de la coupe axiale d'une source imagée (fantôme, animal) est typiquement de l'ordre de quelques centimètres, contre plusieurs dizaines de centimètres en clinique. Ainsi, du fait de la faible distance entre le centre géométrique du champ de vue et le bord externe de la source, la largeur à mi-hauteur de la distribution des différences de temps entre les événements détectés est beaucoup plus faible qu'en clinique, et requière une résolution temporelle difficilement atteignable avec la technologie actuelle. La technique du temps de vol est encore au stade de l'étude de faisabilité en imagerie du petit animal, bien qu'il soit aujourd'hui possible de traiter des différences de temps de l'ordre de la picoseconde (Bandi *et al.*, 2018). C'est la raison pour laquelle cet aspect n'est pas abordé dans la partie consacrée à la reconstruction d'images.

1.3.4 Organisation des données en sinogramme

Soit un plan axial d'une source radioactive 3D au centre de l'imageur. La distribution de l'activité au sein de cette source 2D peut s'exprimer sous la forme d'une fonction $f(x, y)$ continue dans l'espace, x et y étant des coordonnées cartésiennes. Une projection de cette source sur le détecteur est formée par la somme des événements comptabilisés sur chaque ligne de réponse du système. Une projection peut s'exprimer sous la forme d'une fonction $p(r, \phi)$, r étant la distance radiale du centre de la projection et ϕ l'angle formé par celle-ci avec le référentiel propre du détecteur. Cette situation est illustrée sur la figure 1.25. Le changement de référentiel entre la source et le système tomographique est donné par les relations 1.19. (Cherry *et al.*, 2012, pp. 255-256).

$$\begin{cases} r &= x \cos \phi + y \sin \phi \\ s &= y \cos \phi - x \sin \phi \end{cases} \quad (1.19)$$

Le sinogramme d'une acquisition TEP est une matrice regroupant l'ensemble des projections d'une acquisition. Ce terme provient de la forme du signal visible sur le sinogramme d'une source ponctuelle non centrée dans le champ de vue transaxial. L'écriture de sinogramme est une alternative aux fichiers mode-liste pour le stockage des données TEP. A chaque ligne du sinogramme correspond un angle de projection ϕ , et à chaque colonne correspond une position r dans le référentiel propre du système.

1.4 Correction des données brutes en TEP

La correction des données brutes est nécessaire pour tenir compte des imperfections des détecteurs et pour améliorer les aspects qualitatifs et quantitatifs des images reconstruites. Les corrections sont appliquées lors des reconstructions itératives (section 1.5, page 58).

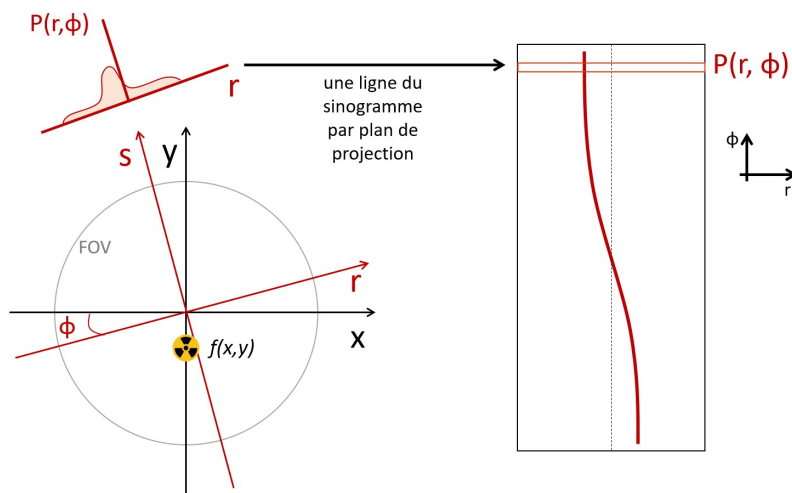


FIGURE 1.25 – Schéma illustrant le remplissage d'un sinogramme projection d'une source $f(x,y)$ sur une ligne $P(r,\phi)$.

1.4.1 Correction de normalisation

Dans un système TEP idéal soumis à une irradiation uniforme, toutes les paires de détecteurs enregistreraient le même nombre de coups, aux fluctuations statistiques près. Dans un système réel, les paires de détecteurs enregistrent un nombre de coups différent du fait des imperfections des cristaux et de leurs positions respectives dans le détecteur. La correction de normalisation permet de prendre en considération la non uniformité de la sensibilité des LORs en coïncidence, afin de limiter sa répercussion sur l'image produite (Badawi et Marsden, 1999a).

Causes la non uniformité de la sensibilité des LORs dans un système TEP

La non uniformité de la sensibilité des LORs est due en premier lieu à des variations aléatoires de l'efficacité intrinsèque des éléments des cristaux et à des variations systématiques (amplitude et durée) des impulsions lumineuses émises suite à leur excitation par un photon d'annihilation. Ces variations au sein d'une matrice de cristaux (ou *bloc*) sont modélisées par un indicateur appelé profil de bloc (*block profile*) (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 228). La deuxième cause de non uniformité de la sensibilité des LORs est de nature géométrique. Elle est liée à l'angle solide du détecteur, et à l'angle d'incidence des LORs sur les cristaux. En effet, les LORs les plus radiales atteignent le détecteur en formant un angle important par rapport à sa surface (figure 1.26). Les photons empruntant ces LORs traversent une épaisseur de cristal plus grande qui augmente leur probabilité d'interaction. Dahlbom *et al.* (2017, p. 228-229) ont illustré cet effet sur le profil de la projection d'une source cylindrique centrée dans le champ de vue (figure 1.26). Sur les données non reconstruites, on constate une baisse du nombre de coups enregistrés au centre du profil remplissant, après le rééchantillonnage radial des données, une ligne du *sinogramme* de l'acquisition³. Cet effet est de nature à déformer la distribution des coups sur l'image reconstruite et doit être corrigé. Par ailleurs, sur les détecteurs organisés en polygones tels que le système de Phase 3 d'IMAPPI, un photon atteignant le bord d'un bloc de cristal risque de s'échapper dans le *gap* entre les blocs et ainsi de traverser une moindre épaisseur de matière. La sensibilité de la LOR correspondante est réduite.

3. La notion de sinogramme est définie en section 1.3.4, p. 49

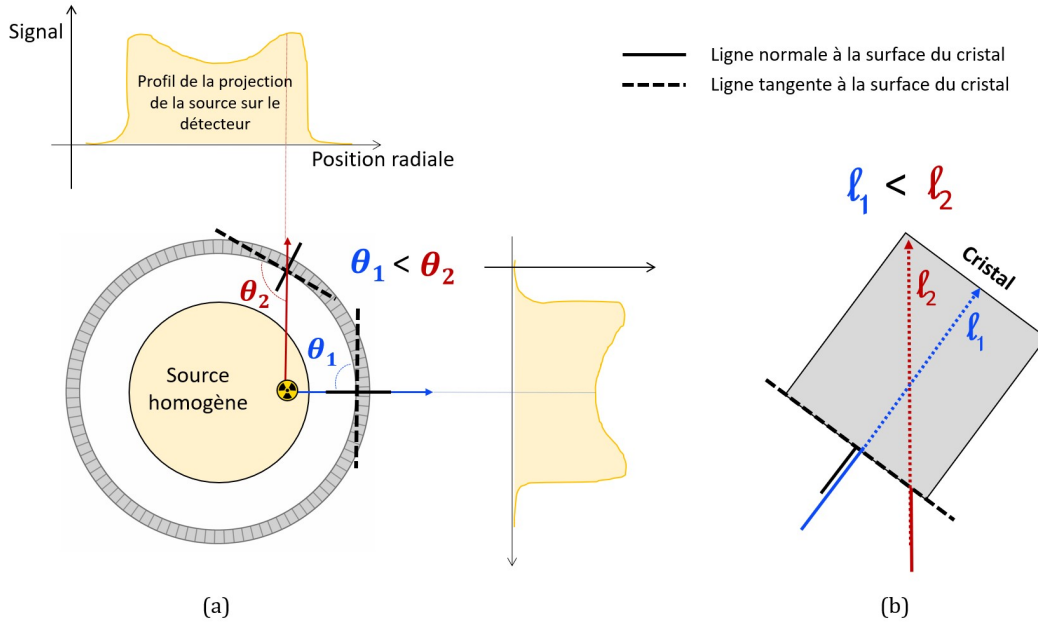


FIGURE 1.26 – (a) Profils d’une source homogène au centre d’un détecteur annulaire. Du fait de la structure circulaire du détecteur, les photons émis en bord de source pénètrent le cristal avec un angle θ plus important par rapport à sa surface. C’est pourquoi d’avantage de coup sont constatés sur les bords du profil. Cet effet est moins marqué avec les détecteurs octogonaux. (b) Les photons dont la direction dévie de la normale au détecteur interagissent sur une plus longue distance ($l_2 > l_1$) et délivrent donc potentiellement plus d’énergie au cristal. La contribution de ces lignes de réponses au signal des pixels en bordure de fantôme doit être pondérée afin d’obtenir une image homogène.

Correction de normalisation par inversion directe

La méthode de correction de normalisation la plus basique est dite méthode d’inversion directe. Elle consiste à mesurer la réponse des détecteurs à une exposition uniforme et connue, généralement assurée par une source cylindrique ou annulaire adaptée à la longueur du champ de vue axial. Puis, le nombre de coups enregistrés pour chaque LOR est normalisé par la valeur moyenne des coups dans tout le détecteur (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 228). On définit le coefficient de normalisation CN appliqué à une paire de détecteurs i, j par le quotient du nombre de coups $N_{i,j}$ enregistré par cette paire sur la moyenne \bar{N} des coups obtenus sur l’ensemble du détecteur, comme exprimé dans la relation 1.20.

$$CN_{i,j} = \frac{N_{i,j}}{\bar{N}} \quad (1.20)$$

Cette méthode recèle d’importants inconvénients. L’acquisition d’étalonnage doit être réalisée avec une source de faible activité pour ne pas favoriser le temps mort des détecteurs lors de l’acquisition d’étalonnage. Ceci pourrait provoquer l’apparition d’artefacts circulaires dans les données corrigées (Badawi et Marsden, 1999b). Cependant, il est nécessaire d’acquérir un nombre de coïncidences important pour obtenir une statistique de comptage suffisante dans chaque LOR, et éviter *in fine* l’introduction de bruit supplémentaire dans les données corrigées. La durée de l’acquisition d’étalonnage est donc très longue (jusqu’à plusieurs dizaines d’heures, en fonction de l’activité de la source). De plus, un étalonnage basé sur ce type de mesures ne prend pas en considération l’état physique du détecteur durant la mesure, par exemple, pour des SiPMs ou des APD, leur gain, leur température, ou encore leur tension de polarisation (Salomon *et al.*, 2012). Enfin, cette méthode est peu adaptée aux TEP 3D, dont la fraction diffusée est grande : sur ces systèmes, il est nécessaire de distinguer les coefficients propres aux coïncidences vraies de ceux destinés aux

coïncidences diffusées (Badawi et Marsden, 1999b). Ces inconvénients ont motivé le développement d'autres méthodes de correction de normalisation.

Normalisation de type *component-based*

La normalisation *component-based* désigne un ensemble de méthodes dont le point commun est de prendre en compte à la fois l'efficacité intrinsèque de chaque élément des cristaux et un certain nombre de facteurs géométriques (théoriquement invariants dans le temps), tels que la variation de l'efficacité du cristal en fonction de l'angle d'incidence de la LOR, et la variation de la sensibilité des LORs en fonction de leur position radiale dans le champ de vue.

Nous avons utilisé cette approche pour corriger nos données. Dans notre cas, les CNs sont calculés grâce à deux éléments : une carte de la réponse du cristal à une irradiation uniforme, acquise sur l'imageur, et l'équivalent virtuel de cette carte obtenu par des simulations Monte-Carlo (réalisées par le constructeur). Pour obtenir la carte *mesurée*, un fantôme cylindrique de 2.5 cm de diamètre et de longueur équivalente au champ de vue axial (10 cm), et contenant environ 15 MBq de ^{18}F -FDG, a été centré dans le champ de vue (*field of view*, FOV) et imagée durant 12 h. La faible taille du fantôme permet de limiter l'auto-atténuation de la source. La carte *virtuelle* a été obtenue en usine en simulant l'émission de rayonnement par le fantôme précédemment décrit, et la réponse de la version virtuelle du détecteur (avec GATE, (Jan *et al.*, 2004)). Le CN de chaque LOR a été calculé comme le quotient des éléments de la carte acquise, dont l'homogénéité est principalement modulée par les imperfections de cristaux à un instant t de la vie du détecteur (profil de bloc), par ceux de la carte simulée, dont l'homogénéité n'est modulée que par la géométrie du détecteur (il est impossible de tenir compte des imperfections individuelles des éléments de cristaux lors d'une simulation). Au total, les CNs agissent comme un facteur correctif de l'imperfection de chaque élément de cristal et de l'angle solide du détecteur. Ils sont stockés dans les éléments diagonaux d'une matrice P_{norm} , elle-même intégrée dans la matrice de réponse du système (plus précisément définie en section 1.5.3, page 63). Lors d'une reconstruction, le nombre de coups enregistré par chaque LOR est divisé par le CN associé. Une même valeur d'efficacité de cristal peut être associée à plusieurs LOR pour le calcul des CNs, ce qui permet de réduire le nombre d'inconnues lors des calculs, et d'accélérer le processus.

Il existe d'autres méthodes *component-based* tel que l'auto-normalisation (Salomon *et al.*, 2012). En auto-normalisation, les CNs sont obtenus en divisant le taux d'événements simples enregistré au cours d'une acquisition par le système (c'est à dire les événements avant leur association en paire pour former une coïncidence) par le taux attendu de ces événements, obtenu analytiquement ou par méthode Monte-Carlo.

L'étalonnage des CNs doit être régulièrement mis à jour pour tenir compte de l'évolution de l'efficacité des cristaux au cours du temps.

1.4.2 Correction d'atténuation

Un module de correction d'atténuation est implémenté sur le système TEP/IRM intégré d'IMAPPI. La validation de son utilisation, qui n'a pu être menée à terme à ce jour en raison d'impératifs de calendrier, fait partie des objectifs d'expérimentations à court terme au sein du projet. Nous nous limiterons ici à une présentation générale des possibilités technologiques s'agissant de la correction d'atténuation basée sur les données tomodynamométriques. La correction d'atténuation basée sur l'IRM est quant à elle présentée au chapitre 3, section 3.4, page 113.

L'équation A.15 en page 333 donne la probabilité d'interaction d'un photon dans une épaisseur de matière x . Dans le cas d'une émission colinéaire de deux photons survenant à distance du centre du champ de vue, dans un volume homogène de matière, on peut estimer la probabilité que les deux photons d'annihilations rejoignent la couronne de détecteurs par le produit défini dans la relation 1.21. Dans cette relation μ est le coefficient d'atténuation linéique du milieu pour un photon de 511

keV, et T et x sont respectivement l'épaisseur du matériau imagé et la distance source-détecteur pour l'un des photons. Cette situation est illustrée en figure 1.27.

$$\begin{aligned} P &= e^{-\mu x} \times e^{-\mu(T-x)} \\ P &= e^{-\mu T} \end{aligned} \quad (1.21)$$

La probabilité P que les deux photons atteignent le détecteur est donc indépendante de la position de la source dans l'objet imagé, et ne dépend que de deux paramètres : la taille de cet objet, et le coefficient d'atténuation linéique du milieu traversé par les photons, comme illustré en figure 1.27.

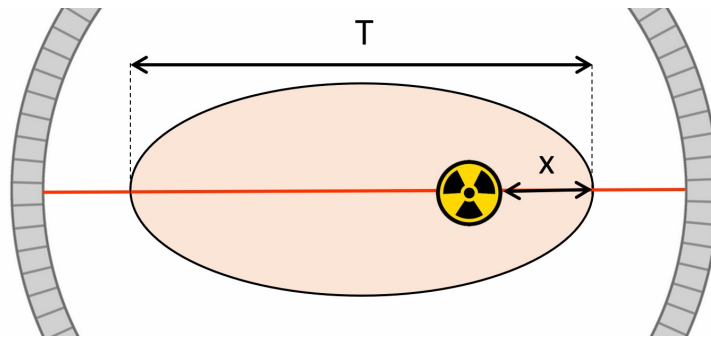


FIGURE 1.27 – Illustration de la correction d'atténuation en imagerie TEP.

La correction d'atténuation consiste à associer à un point de l'objet imagé une probabilité d'interaction des deux photons émis à 180° depuis ce point avec le détecteur. Ces données sont réunies dans une carte d'atténuation. Avant l'avènement des systèmes hybrides TEP-TDM (TEP associé à un tomomodensitomètre), la carte d'atténuation était obtenue par une source de transmission en rotation autour du patient. Aujourd'hui la plupart des TEP sont des systèmes hybrides TEP-TDM et la carte d'atténuation est obtenue à partir d'un examen TDM du patient. Un TDM est composé d'un tube à rayons X et d'un détecteur, l'ensemble étant en rotation autour de l'objet imagé. Entre le tube et le détecteur, le faisceau de RX va interagir avec la matière traversée. Dans la gamme d'énergies mise en jeu en TDM, et pour les numéros atomiques des atomes de tissus vivants, l'effet photo-électrique est prédominant. Cet effet consiste en la transmission de la totalité de l'énergie d'un photon à un électron du milieu traversé. Le photon est absorbé par la matière, et n'atteint pas le détecteur. L'effet photo-électrique est à la base de la naissance d'un contraste sur l'image. La diffusion Compton, qui est la deuxième interaction majeure en imagerie TDM, consiste en la déviation d'un photon sur un électron du milieu, avec perte d'énergie pour le photon incident. L'effet photo-électrique et les diffusions Compton modifient le débit de fluence du faisceau primaire selon l'équation A.15. Le faisceau est donc d'autant plus atténué que l'épaisseur traversée est grande et les numéros atomiques des atomes du milieu élevés. Le calcul de l'atténuation du faisceau ainsi modulé en intensité va permettre d'accéder au coefficient d'atténuation linéique global de l'épaisseur traversée. Il faudra reproduire ce calcul sous plusieurs angles pour retrouver les coefficients d'atténuation linéiques des structures constituant cette épaisseur. La reconstruction des images TDM est effectuée de façon analytique par rétroprojection filtrée (présentée en section 1.5.2) ou par des méthodes itératives.

1.4.3 Correction des évènements diffusés

Les coïncidences diffusées nuisent au contraste et à la relation entre les coups dans l'image et l'activité réelle de la source. Leur correction est nécessaire, et complexe.

Lorsqu'un photon subit l'effet Compton⁴, il communique une fraction de son énergie à un électron atomique, et subit un changement de sa trajectoire initiale selon un angle dont la distribution de probabilités est décrite par la formule de Klein-Nishina⁵ (Blanc, 1973, p. 149). L'énergie du photon diffusé est inférieure à celle du photon incident : seule cette propriété permet de distinguer un événement vrai d'un événement diffusé. Or, la résolution en énergie limitée des systèmes TEP ne permet pas de rejeter l'intégralité des photons diffusés parvenant au détecteur (Bailey et AAPM, 2014, p. 389). Les événements diffusés non corrigés forment un bruit de fond spatialement non uniforme dans les données reconstruites. Leur distribution est fonction à la fois des lieux d'émission des photons et de leur lieu d'interaction Compton (Bailey et AAPM, 2014, p. 389). Il se concentrent généralement vers le centre de l'image reconstruite, là où l'interaction est la plus probable, car l'épaisseur de matière à traverser pour atteindre le détecteur est grande. Le nombre d'événements diffusés peut s'avérer très important, car il suffit que l'un des deux photons d'annihilation soit diffusé pour que ce type de coïncidence survienne.

En imagerie TEP, l'utilisation de cristaux denses (BGO, LSO, LYSO) est privilégiée, afin de favoriser l'absorption des rayonnements. L'émission de lumière par ces cristaux est plus faible (en comparaison du NaI(Tl), par exemple) et ils dégradent la résolution en énergie du système. Il faut en conséquence accepter une plus large variété d'amplitudes d'impulsions au niveau du PHA pour acquérir un photopic. Par ailleurs, pour des photons de 511 keV pénétrant dans le cristal, les interactions par effet photoélectrique et diffusion Compton sont quasiment équiprobables. Ainsi, beaucoup de photons d'annihilation qui auront échappé à une diffusion dans le champ de vue y seront sujet dans le cristal, ne déposeront pas l'intégralité de leur énergie dans le détecteur, et pourront être considérés comme des photons diffusés (Phelps, 2006, p. 63).

Il existe de nombreuses méthodes pour corriger les données du phénomène de diffusion. La plus simple consiste à considérer les coups situés en dehors de la projection de la source sur les sinogrammes de fantômes représentatifs des animaux imagés et à les interpoler par une fonction qui peut ensuite être mise à profit pour estimer la distribution des événements diffusés dans chaque examen (Bailey et AAPM, 2014, p. 389). Cette méthode repose sur l'hypothèse que la distribution des événements diffusés est indépendante de la distribution de l'activité et du volume diffusant dans le champ de vue (Bergström *et al.*, 1983). Cette méthode, qui n'estime le diffusé que dans le plan transaxial, est inadaptée aux acquisitions TEP 3D.

La méthode de la double fenêtre en énergie est dérivée d'un procédé utilisé en TEMP. Sur les systèmes qui pratiquent cette correction, les coïncidences sont acquises dans deux fenêtres, l'une basse, l'autre haute (par exemple 250 keV à 400 keV et 400 keV à 600 keV). La fenêtre haute accepte un mélange de photons diffusés et non diffusés, tandis que la fenêtre basse ne permet que l'acquisition des photons diffusés. La soustraction d'une fraction des coups enregistrés par la fenêtre basse à ceux de la fenêtre haute permet de corriger une partie du diffusé. Cette méthode souffre de plusieurs inconvénients méthodologiques (Phelps, 2006, p. 65) et requiert des étalonnages préalables permettant de tenir compte des différences d'efficacité de détection dans les deux fenêtres, et de déterminer la fraction des coups de la fenêtre basse qui doit être soustraite. Cet étalonnage est propre à une taille d'objet. Pour cette raison, cette méthode est principalement employée pour les examens impliquant une faible variation de la distribution d'activité dans le champ de vue entre les examens (neurologie, par exemple).

Un procédé plus performant en TEP 3D consiste à utiliser un jeu de données constitué des événements avant correction et d'une carte d'atténuation obtenue par TDM, permettant d'estimer la probabilité d'interaction Compton dans le milieu diffusant. Des calculs probabilistes dérivés de la formule de Klein-Nishina, ou des simulations Monte-Carlo (Phelps, 2006, p. 65) appliqués sur ce jeu de données permettent d'approximer la part de diffusé dans chaque LOR du système. Cette correction utilise l'hypothèse selon laquelle le bruit de fond diffusé est majoritairement causé par la diffusion d'un seul des deux photons émis lors d'une annihilation. Une interpolation des résultats

4. L'effet Compton est présenté plus en détail en section A.3.2, p. 331.

5. Pour la formule de Klein-Nishina, voir en p. 332

obtenu pour une portion réduite des LORs du système peut alléger les calculs très lourds engendrés par ce type de simulation. (Bailey et AAPM, 2014, p. 389).

Nous avons appliqué sur nos données une correction dérivée des travaux de Chen *et al.* (2004), basée sur une discrimination des événements diffusés à partir de l'énergie des photons incidents. La méthode de Chen *et al.* (2004) consiste à générer une table de la fraction *vraie* des événements (par opposition à la fraction diffusée), valable pour une grande variété de distribution d'activité dans le champ de vue. Des simulations Monte-Carlo réalisées par le constructeur du prototype, sur la version virtuelle du détecteur, pour différentes distributions d'activité, ont permis de générer une table de correspondance (*look-up table*) énergie-diffusion. La comparaison de l'énergie des événements acquis avec cette table permet de discriminer les événements diffusés.

1.4.4 Correction des coïncidences aléatoires

Les coïncidences aléatoires (ou fortuites) constituent un bruit de fond homogène dans l'image reconstruite. L'amplitude de la composante aléatoire des événements totaux dépend du taux de comptage de l'acquisition. Tout comme les coïncidences diffusées, elles nuisent au contraste et à la relation entre les coups dans l'image et l'activité réelle de la source (Cherry *et al.*, 2012, p. 336). Deux principales méthodes permettent de corriger les données des coïncidences aléatoires. La première, que nous avons utilisée dans notre étude, est basée sur l'acquisition d'événements dans une fenêtre temporelle décalée. La seconde utilise les événements simples. Le choix de l'une ou l'autre des méthodes de correction des coïncidences aléatoires doit être pris en considération lors des calculs de *noise equivalent counting rates* (section 4.2.3, page 147).

Correction des coïncidences aléatoires par fenêtre temporelle décalée

Une estimation du taux de coïncidences aléatoires peut être obtenue par un circuit en coïncidence additionnel, chargé de ne collecter que les coïncidences aléatoires (Bailey et AAPM, 2014, p. 383). Pour assurer la sélection spécifique des événements aléatoires dans le deuxième circuit, l'impulsion du circuit logique validant un événement est décalée dans le temps. Les coïncidences détectées sont donc purement fortuites. Le circuit décalé fonctionne simultanément avec le circuit destiné aux coïncidences totales.

La mesure des événements aléatoires par la fenêtre temporelle décalée est indépendante de celle réalisée par la fenêtre principale (Cherry *et al.*, 2012, p. 336). La conséquence indésirable de cette méthode est de ce fait la hausse de l'incertitude statistique sur la mesure des taux d'événements vrais et diffusés, donnée par la relation 1.22 :

$$\sigma(N_{\text{vraies}} + N_{\text{diffusées}}) = \sqrt{(N_{\text{vraies}} + N_{\text{diffusées}}) + (2 \times N_{\text{aléatoires}})}. \quad (1.22)$$

Correction basée sur l'estimation du taux d'événements simples

Une méthode alternative d'estimation du taux de coïncidences aléatoires $R_{\text{aléatoire}}$ se base sur l'équation 1.23. Cette méthode requière une mesure en continu du taux d'événements simples se produisant sur chaque détecteur (Cherry *et al.*, 2012, p. 336).

$$R_{\text{aléatoire}} = \Delta t \times R_{\text{simple},1} \times R_{\text{simple},2} \quad (1.23)$$

Cette relation exprime le principe selon lequel, si le taux d'événements simples obtenu par chaque détecteur est mesuré, et que la fenêtre temporelle Δt est connue, alors le taux de coïncidences aléatoires pour toute paire de détecteur peut être calculé. Le taux d'événements simples étant d'un ordre de grandeur plus élevé que le taux d'événements en coïncidences, le niveau de bruit statistique dans l'estimation des coïncidences aléatoires est petit en comparaison avec celui associé à la mesure du nombre de coïncidences totales. Cette méthode réduit l'incertitude sur l'estimation des coïncidences aléatoires comparé à la méthode de la fenêtre décalée dans le temps. Le bruit associé à la mesure des coïncidences vraies et diffusées est donné par la relation 1.24.

$$\sigma(N_{\text{vraies}} + N_{\text{diffusées}}) \approx \sqrt{N_{\text{vraies}} + N_{\text{diffusées}} + N_{\text{aléatoires}}} \quad (1.24)$$

1.4.5 Correction du libre parcours moyen du positon

Nous n'avons pas appliqué de correction du libre parcours moyen (LPM) sur les données générées dans le cadre de nos études. Nous nous contenterons ici de présenter les bases théoriques de cette correction.

Le LPM du positon est défini en Annexe A, section A.3.3, page 335. Les théories physiques décrivant les causes et l'amplitude de cet effet ont été présentées en détail par [Levin et Hoffman \(1999\)](#). Globalement, le LPM croît avec l'énergie du positon, comme illustré en figure 1.28. La distance séparant le lieu d'émission d'un positon du lieu de son annihilation est l'un des facteurs qui contribuent à la dégradation de la résolution spatiale du système. Les autres facteurs sont présentés en section 4.2.1.2, page 139. La correction du LPM du positon consiste généralement en une convolution de l'image par un noyau lisseur⁶ ([Kraus et al., 2012](#), [Bertolli et al., 2016](#)). En préalable, il est nécessaire de connaître la distribution des parcours moyen d'un positon d'une énergie donnée, dans un milieu particulier. Cette distribution, obtenue par simulation Monte-Carlo (ex. en figure 1.29), est généralement de forme Lorentzienne, de largeur à mi-hauteur d'autant plus importante que l'énergie du positon est grande ([Levin et Hoffman, 1999](#)). Cette correction peut être prise en compte par les algorithmes de reconstruction itérative. C'est l'objet du facteur P_{range} de l'équation 1.34 (page 64).

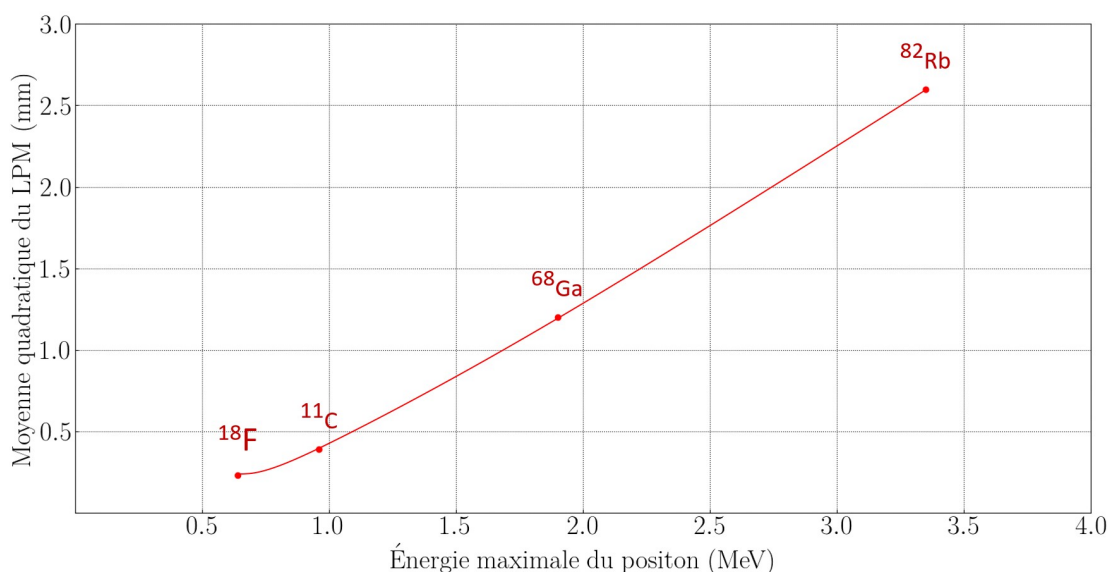


FIGURE 1.28 – Relation entre le LPM, représenté par la moyenne quadratique (*root mean square*, RMS) de sa distribution pour un radioélément (mm), et l'énergie maximale des positons émis par ce même radioélément (MeV). Données extraites de [Derenzo \(1986\)](#).

1.4.6 Correction du temps mort de détection

Le taux de coïncidences vraies enregistrées au cours d'une acquisition doit varier linéairement avec l'activité radioactive contenue dans le champ de vue, afin de maintenir le caractère quantitatif des données reconstruites. Or, à haute activité, plusieurs causes accentuent la non-linéarité de cette relation. La cause de ces effets est communément appelée *temps mort* du détecteur ([Cherry et al.,](#)

6. Pour le principe des noyaux de convolution, voir en pages 242 et suivantes.

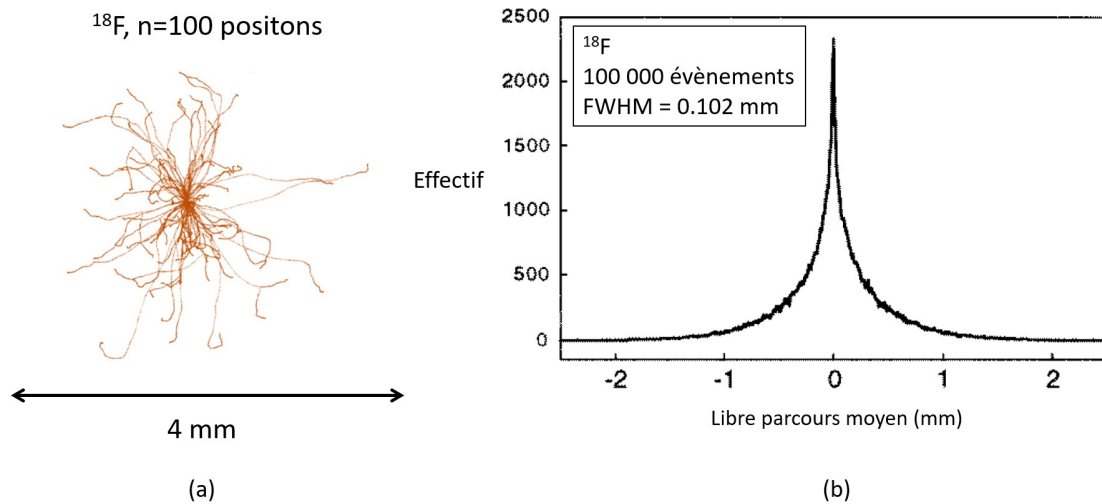


FIGURE 1.29 – (a) Simulation Monte-Carlo du parcours de cent positons émis par le fluor 18 dans l'eau. Le point d'émission est au centre de la gerbe. (b) Distribution des parcours moyens de positons dans l'eau pour le fluor 18. Données extraites de l'article de [Levin et Hoffman \(1999\)](#).

2012, p. 339). Plusieurs facteurs y contribuent ([Bailey et AAPM, 2014, p. 390](#)). Premièrement, le traitement d'un évènement mobilise le système durant une très courte période de temps durant laquelle il ne peut détecter un autre photon. Cette durée durant lequel un détecteur est inopérant est une première composante du temps mort. En outre, pour de forts taux de comptage, les impulsions électriques consécutives à la détection quasi-simultanée de deux photons peuvent se combiner (phénomène dit de *pulse pile-up*). L'analyseur d'amplitude d'impulsion, qui ne peut distinguer ces deux signaux, les considère comme une seule et même impulsion de grande amplitude et transmet cette information au circuit discriminateur d'amplitude, qui la rejette. À l'inverse, si l'impulsion combinée est inférieure au seuil en amplitude du PHA, et compatible avec la fenêtre en énergie du système, elle peut être considérée comme un évènement simple, éventuellement traité en coïncidence. La position dans le cristal de cet évènement étant mal évaluée, cette impulsion erronée contribue à dégrader la résolution spatiale du système. Le temps mort survient aussi au niveau du circuit de détection en coïncidences. Lorsque plus de deux évènements surviennent dans la fenêtre temporelle du système, il est impossible de déterminer correctement la paire d'évènement à traiter comme une coïncidence. Tous les évènements sont alors rejetés, causant une perte de comptage. S'ils sont acceptés, ces évènements augmentent la fraction aléatoire des coïncidences totales.

La correction du temps mort consiste à modéliser la réponse (avant reconstruction) du détecteur à une large gamme d'activités de source. Une fois les évènements aléatoires soustraits du taux de comptage, la non-linéarité restante est attribuable au temps mort ([Bailey et AAPM, 2014, p. 390](#)). Une correction peut être appliquée au détecteur dans son ensemble ou individuellement à chacune des têtes de détection pour compenser cet effet ([Cherry et al., 2012, p. 339](#)). Sur le système intégré du projet IMAPPI, l'amplitude de la correction du temps mort a été indexée sur le taux d'évènements simples acquis par le détecteur. Cette méthode a notamment été évoquée par [Watson et al. \(2005\)](#).

1.4.7 Effet des corrections sur la quantification d'activité

L'ensemble des corrections des données brutes, et notamment la correction de temps mort, permet d'améliorer la justesse de la quantification d'activité et l'élargir la plage de linéarité de la relation entre l'activité d'une source et les coups contenus dans l'image reconstruite (figure 1.30).

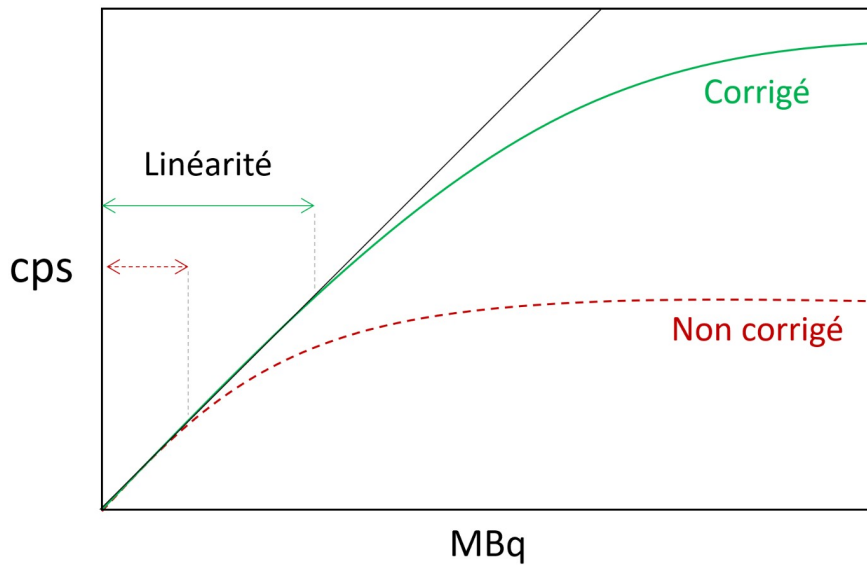


FIGURE 1.30 – Illustration de l'évolution du taux de comptage de l'image reconstruite, exprimé en coups par seconde (cps), en fonction de l'activité de la source imagée. Pour les forts taux de comptage, le temps mort de détection devient important et réduit le nombre d'évènements détectés. Cet effet peut être atténué par une correction adéquate. La plage de linéarité de la relation coups-activité est alors améliorée.

1.5 Reconstruction d'images en TEP

1.5.1 Principe général des méthodes de reconstruction tomographiques en TEP

Les bases mathématiques de la reconstruction tomographique ont été conçues par Johann Radon (1887-1956) en 1917 et appliquées au domaine de l'imagerie médicale à partir des années 1970 avec l'avènement de la tomodensitométrie (Hounsfield, 1973). Il existe deux grandes méthodes de reconstruction : analytiques et itératives. Le premier type est majoritairement représenté par la rétroprojection filtrée. C'est une technique simple, rapide, de mise en oeuvre aisée. Elle offre une qualité d'image TEP assez médiocre par rapport aux méthodes itératives. Elle est utile pour reconstruire rapidement les données issues d'objets simples (source ponctuelle ou fantôme par exemple). Les procédés itératifs offrent la possibilité d'intégrer à la reconstruction des corrections tenant compte des imperfections du détecteur et de l'effet du patient sur les photons d'annihilation qu'il émet. Ces méthodes offrent une image de qualité supérieure et quantitative, c'est à dire assurant un lien de proportionnalité entre les évènements affichés et l'activité réellement présente dans la source.

1.5.2 Reconstructions analytiques

La principale méthode de reconstruction analytique est la rétroprojection filtrée. Elle permet d'obtenir rapidement une représentation de la source imagée. La rétroprojection filtrée est ici exposée progressivement, de sa version simple, dérivée des travaux de Radon, à une version intégrant un filtrage améliorant la qualité d'image. Lorsqu'elle est appliquée sur des sinogrammes corrigés de l'atténuation et de la diffusion, elle peut être quantitative (Bahri *et al.*, 2009).

Rétroprojection simple

L'objectif de la reconstruction tomographique est d'obtenir une image qui soit un reflet fidèle de la source imagée $f(x, y)$. La rétroprojection simple est réalisée à partir des projections $p(r, \phi)$ de la source sur le détecteur. Mathématiquement, la rétroprojection de N profils est décrite par l'équation 1.25 dans laquelle ϕ_i se réfère au $i^{\text{ème}}$ angle de projection et $f'(x, y)$ est une approximation de la source réelle $f(x, y)$ (Cherry *et al.*, 2012, p. 257).

$$f'(x, y) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N p(x \cos \phi_i + y \sin \phi_i, \phi_i) \quad (1.25)$$

À cette étape, l'image produite souffre d'importants artefacts, d'autant plus visibles que le nombre de projections et l'échantillonnage dans l'axe r sont faibles. De par son mode de fonctionnement, la rétroprojection produit un étalement indésirable de la source. Cet étalement équivaut à une convolution de la fonction $f(x, y)$ telle que décrite dans l'équation 1.26, dans laquelle r est la distance entre un point de la source et le centre du champ de vue de l'imageur.

$$f'(x, y) = f(x, y) \otimes \frac{1}{r} \quad (1.26)$$

Lorsqu'une source ponctuelle est imagée et reconstruite par rétroprojection simple, son image apparaît floue. Un profil tracé sur l'image de cette source décroît en proportion de la quantité $1/r$.

Rétroprojection par Transformée de Fourier

La transformée de Fourier (TF) a été introduite par Joseph Fourier (1768-1830) dans le cadre de ses recherches sur la propagation de la chaleur. Elle permet de calculer les fréquences spatiales d'un signal dont l'amplitude varie dans l'espace (ou dans le temps, pour d'autres applications telles que l'IRM). Il en résulte des données dont la représentation visuelle n'offre pas le caractère intuitif des images habituellement manipulées dans lesquelles l'amplitude est fonction de l'espace. En revanche, l'application de filtres sur ces données fréquentielles est plus aisée. En effet, un produit de convolution dans le domaine temporel devient une simple multiplication dans le domaine fréquentiel (aussi appelé *espace k*), et réciproquement. La TF revient à calculer, pour un signal $f(x)$, une fonction $F(\nu)$ (où ν représente une fréquence) telle que donnée par la relation 1.27.

$$F(\nu) = \mathcal{F}[f(x, y)] \quad (1.27)$$

La transformée de Fourier inverse \mathcal{F}^{-1} , exprimée en 2D par la relation 1.28 permet de repasser du domaine fréquentiel au domaine spatial.

$$F(\nu_x, \nu_y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \left[\int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) e^{-2i\pi(x\nu_x + y\nu_y)} dx \right] dy \quad (1.28)$$

Le théorème de la coupe centrale (TCC) formalise le lien établi par TF entre la source imagée et les projections de cette source. Il permet d'utiliser la TF à des fins de rétroprojection. Le théorème stipule que la TF d'une projection d'angle ϕ d'un objet 2D équivaut à la valeur de la TF d'une ligne de l'espace k passant par l'origine et faisant un angle ϕ avec l'axe des abscisses. Le TCC est illustré par la relation 1.29 et en figure 1.31.

$$\mathcal{F}[p(r, \phi)] = F(k_r, \phi). \quad (1.29)$$

Le processus de reconstruction par TF consiste à acquérir une multitude de projections avec un incrément d'angle faible entre chaque projection, à calculer la TF de chaque profil, et à réinjecter ces valeurs dans les coordonnées polaires appropriées de l'espace k . Une valeur k_r de la TF d'une

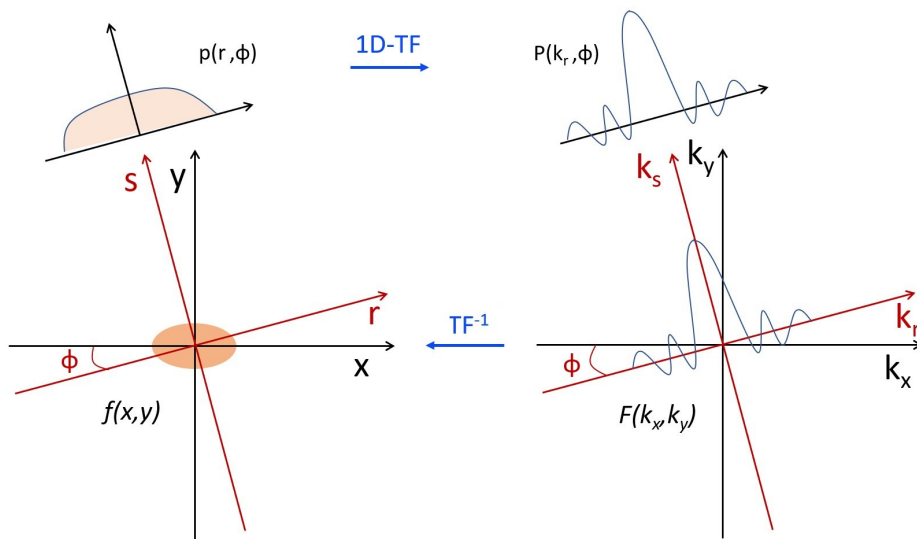


FIGURE 1.31 – Illustration du théorème de la coupe centrale adaptée de [Dahlbom et al. \(2017\)](#).

projection acquise avec un angle ϕ sera insérée au point (k'_x, k'_y) dont les coordonnées sont données par la relation 1.30.

$$\begin{cases} k'_x = k_r \cos \phi \\ k'_y = k_r \sin \phi \end{cases} \quad (1.30)$$

Ce mode de remplissage de l'espace k (angulaire, avec un nombre fini de valeurs) implique que les données sont plus *resserrées* vers le centre du plan, et plus *étirées* en sa périphérie. Cette spécificité explique l'étalement en $1/r$ décrit plus haut. Ces lacunes de l'espace k sont comblées par interpolation des données. La dernière étape du processus consiste à calculer la TF bidimensionnelle inverse de l'espace k pour obtenir l'image reconstruite.

Les reconstructions analytiques sont *théoriquement* capables, à partir de données non bruitées, et en utilisant un grand nombre de projections, de produire une image qui soit un reflet exact de la source. Cependant, dans la réalité, ce type de méthode gère mal le bruit contenu dans les projections (lui-même causé par le caractère imparfait des détecteurs et les fluctuations statistiques des impulsions enregistrées). De plus, l'interpolation nécessaire à l'uniformisation du maillage des données avant l'application de la TF inverse peut lui aussi dégrader la qualité d'image.

Rétroprojection filtrée

La rétroprojection filtrée (*filtered backprojection*, FBP) est la reconstruction analytique la plus utilisée. Elle se base sur les deux méthodes précédemment évoquées, tout en intégrant une opération de filtrage de chaque profil de l'espace k , améliorant ainsi la qualité des images produites. Le filtre utilisé est de type rampe. Ce filtre est appliqué à chaque profil tel qu'indiqué dans la relation 1.31 dans laquelle P et P' sont respectivement les versions non filtrées et filtrées du profil et $|k_r|$ l'intensité du filtre pour une coordonnée radiale de l'espace k .

$$P'(k_r, \phi) = |k_r| \times P(k_r, \phi). \quad (1.31)$$

Tout comme pour la rétroprojection simple, l'étape finale consiste à appliquer une TF inverse à la version filtrée de l'espace k . Ce filtre, en favorisant les hautes fréquences spatiales de l'image élimine le flou en $1/r$. La conséquence négative de cet effet est l'augmentation du bruit de haute fréquence. Le signal en haute fréquence étant faible en imagerie nucléaire, le rapport signal sur

bruit s'en trouve d'autant plus affecté. Pour cette raison, le filtre rampe a été modifié avec d'autres filtres plus adaptés, tel que le filtre Hann, illustré en figure 1.32.

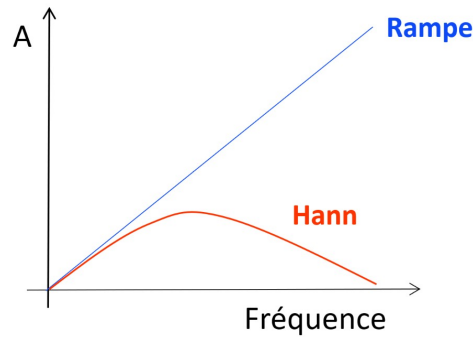


FIGURE 1.32 – Évolution de l'amplitude (A) des filtres rampe et Hann dans le domaine fréquentiel. Contrairement au filtre rampe, le filtre Hann n'amplifie pas les hautes fréquences de l'image et limite ainsi le bruit.

Par ailleurs, la géométrie circulaire du système entraîne un espacement irrégulier des LORs parallèles, tel qu'illustré en figure 1.33. Les LORs proches du centre de la couronne sont plus espacées que celles en périphérie. Cette effet peut être modéré avant la reconstruction par une *correction d'arc* (Fahey, 2002), particulièrement importante en préclinique.

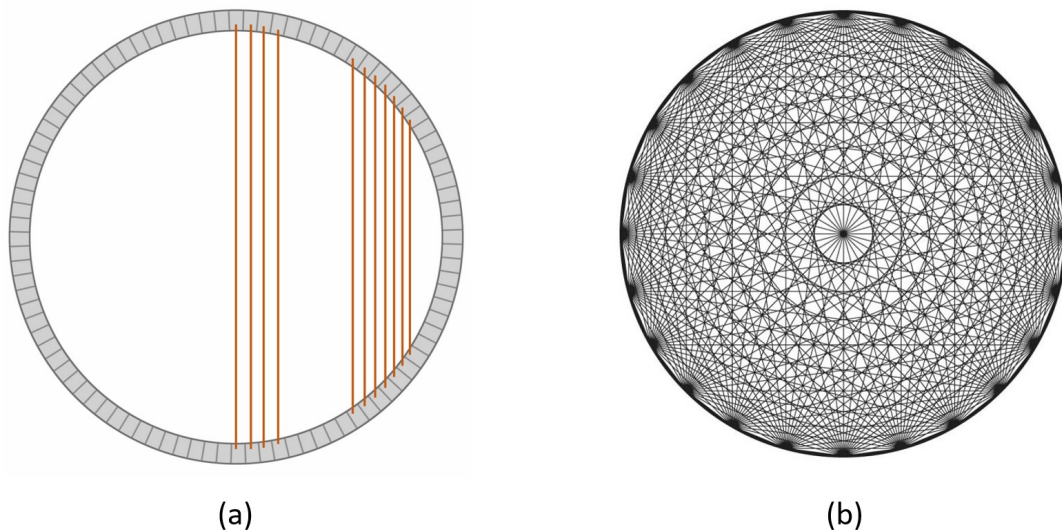


FIGURE 1.33 – (a) Représentation schématique des l'espacement irrégulier entre les lignes de réponses contribuant à la formation d'une projection. (b) Schéma des LORs possibles dans le plan transaxial sur un système TEP à vingt-quatre cristaux. Figure issue de (Moses, 2011).

Bien qu'elle ne soit pas utilisée en imagerie *in vivo* dans laquelle les reconstructions itératives sont plus adaptées du fait de la correction possible des données, la reconstruction FBP est d'importance majeure dans le cadre d'une évaluation de performances. En effet, certains tests NEMA, détaillés dans la deuxième partie de cette thèse, sont basés sur ce type de reconstruction.

1.5.3 Reconstructions itératives

Principe général

Un algorithme itératif reconstruit l'image par des comparaisons répétées entre les projections *mesurées*, et des projections *calculées* à partir d'une image estimée, basée sur un modèle. Ce processus est illustré en figure 1.34. L'image estimée et les projections calculées sont renouvelées à chaque itération pour permettre la convergence de l'algorithme jusqu'à un niveau prédéfini, ou jusqu'à un nombre d'itérations prédéfini. L'intérêt majeur des algorithmes itératifs est leur capacité à intégrer dans le processus de création de l'image estimée des facteurs tenant compte des caractéristiques propres du système et des corrections de données particulières permettant d'améliorer la qualité et le caractère quantitatif de l'image. (Cherry *et al.*, 2012, p. 270). Les méthodes de reconstructions itératives sont apparues plus tardivement que les méthodes analytiques car elles requièrent une puissance de calcul importante. En effet, à chaque itération le système doit réaliser une opération globalement équivalente à une rétroprojection telle que décrite dans la section précédente consacrée aux reconstructions analytiques.

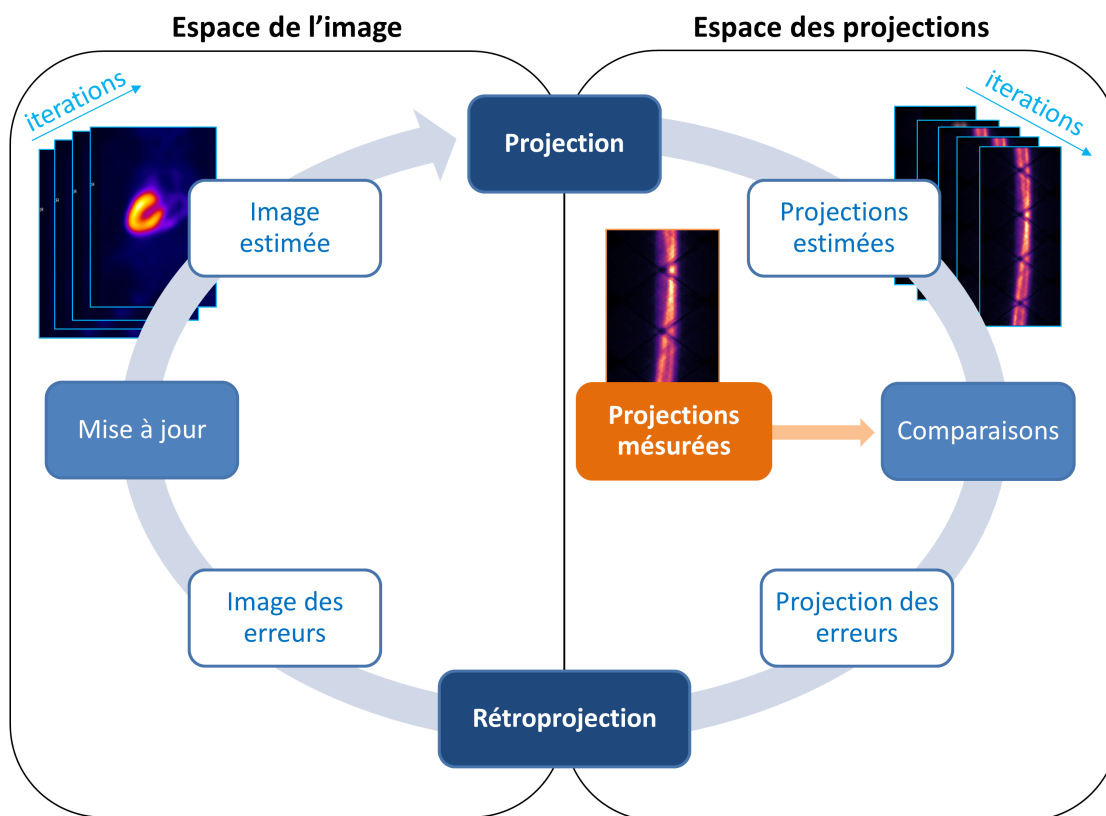


FIGURE 1.34 – Schéma de principe des algorithmes itératifs.

Paramètres d'un l'algorithme itératif basé sur un modèle

Un algorithme de reconstruction itératif basé sur une modélisation du système TEP se compose de cinq éléments.

- *Les fonctions de base* sont de petites unités de l'espace auxquelles sont associées un coefficient représentant une fraction de l'activité de la source. Elles permettent une représentation discrétisée de la réalité par l'algorithme. Généralement les fonctions de base sont cubiques (voxels). Il

en existe aussi sous forme sphériques (*blobs*), ces dernières permettant un meilleur compromis entre résolution spatiale et bruit (Hu *et al.*, 2007). Le contenu d'une image est une combinaison linéaire de ces fonctions de bases.

- *Le modèle du système* permet de rendre compte des effets produits par sa géométrie sur les données acquises. Il contient aussi les corrections physiques qui sont appliquées aux données (détaillées en section 1.4, page 49).
- *Le modèle de bruit* décrit la déviation des données de leur valeur attendue sous l'influence de variations statistiques inhérentes à la mesure par les détecteurs du système. La prise en compte du bruit lors de la reconstruction permet un compromis plus satisfaisant entre la résolution spatiale et le rapport signal sur bruit de l'image.
- *La fonction objectif* est celle que l'algorithme tend à optimiser en combinant à chaque itération le modèle du système au modèle de bruit, pour créer une représentation de plus en plus proche de la réalité de l'objet imagé. La fonction objectif est la combinaison de valeurs exprimant la vraisemblance des données avec des facteurs de pondération permettant de tenir compte de la connaissance à priori de la distribution spatiale de la source. De plus, certains facteurs de pondération permettent d'éviter une majoration anormale du bruit au cours des itérations et l'introduction d'aberrations de types données négatives.
- Enfin, *la fonction d'optimisation numérique* est celle qui construit l'image finale en maximisant la fonction objectif.

Fonctions de base

La combinaison linéaire de fonctions de base constituant l'image peut s'exprimer par la relation 1.32. Dans cette relation N représente le nombre total de voxels, \vec{z} est une coordonnée cartésienne dans l'espace continu de l'image associée à la fonction de base b_j , et x_j est le coefficient de la fonction de base. (Dahlbom *et al.*, 2017, p.244).

$$f(\vec{z}) = \sum_{j=1}^N x_j b_j(\vec{z}) \quad (1.32)$$

Modélisation du système

Dans l'image, chaque voxel est associé à une fonction de base $f(\vec{z})$ de coefficient x_j . Une fonction de base est elle même associée à une probabilité de détection par un détecteur j . La valeur moyenne \bar{y} des données de l'image peut être calculée (en l'absence de bruit) comme la somme des produits des coefficients des fonctions de base par la probabilité que les évènements s'étant produit dans les voxels associés à cette fonction soient détectés. Ces probabilités sont déterminées par le calcul de l'intersection des LORs définies pour une paire de détecteurs avec chaque voxel de l'image (Rafecas *et al.*, 2004). À ce calcul s'ajoute la prise en compte d'autres phénomènes physiques propres au détecteur (Salomon *et al.*, 2012). Ce calcul est exprimé par la relation 1.33 dans laquelle \bar{r}_i représente la somme des coïncidences diffusées et aléatoires attendues (le bruit).

$$\bar{y}_i = \sum_{j=1}^N P_{ij} x_j + \bar{r}_i \quad (1.33)$$

La modélisation du système est intégrée dans l'algorithme sous la forme de facteurs de pondération. Qi *et al.* (1998) nomment cette approche *factored system matrix model* (FSMM). Ce modèle matriciel factorisé considère la probabilité P de la relation 1.33 comme le produit exprimé dans la relation 1.34. La détermination des éléments P_{ij} de la relation 1.33 est une opération complexe nécessitant des ressources informatiques importantes. Le modèle matriciel du système est réparti entre plusieurs matrices, ce qui permet de simplifier la résolution du problème. La matrice contenant les valeurs d'atténuation des photons peut être déduite directement d'une mesure

d'atténuation. En revanche, d'autres effets physiques tels que la profondeur d'interaction dans les cristaux, le libre parcours du positon, la diffusion inter cristaux ou encore la non-colinéarité des photons d'annihilation requièrent une modélisation plus complexe, qui peut être réalisée de façon analytique en utilisant des simulations Monte-Carlo (Aguiar *et al.*, 2010).

$$P = P_{\text{norm}} P_{\text{flou}} P_{\text{att}} P_{\text{geom}} P_{\text{positon}} \quad (1.34)$$

Ces facteurs correspondent respectivement à (Dahlbom *et al.*, 2017, p.245) :

- P_{norm} est une matrice diagonale contenant les facteurs propres à la normalisation du détecteur.
- P_{flou} modélise le flou contenu dans les sinogrammes, causé par la non-colinéarité des photons d'annihilation, la pénétration entre les cristaux, et les diffusions (section 4.2.1.2, p. 139). Ceci revient à modéliser la fonction d'étalement du point de l'imageur, modélisation qui peut être obtenue par des méthodes analytiques (Huesman *et al.*, 2000), par simulations Monte-Carlo (Qi *et al.*, 1998), ou par des mesures avec une source ponctuelle (Panin *et al.*, 2006).
- P_{att} est une matrice diagonale contenant les facteurs d'atténuation, lorsqu'ils existent.
- P_{geom} contient des facteurs de pondération assimilables à une probabilité géométrique calculée à partir de l'angle solide du détecteur et des possibles lignes de réponses auxquelles un voxel peut appartenir.
- P_{positon} modélise le flou lié au libre parcours moyen du positon.

Modélisation du bruit

Les données issues de l'imagerie nucléaire étant fortement bruitées, l'intégration au processus de reconstruction d'un modèle du bruit produit par le détecteur est impérative. Dans une source radioactive, le nombre de noyaux subissant une désintégration au cours d'une durée donnée suit une distribution de Poisson. Les photons issus d'une annihilation peuvent indépendamment être détectés ou ne pas être détectés. Ce type de phénomène peut être modélisé par une variable aléatoire de Bernoulli. Au total, la mesure en TEP obéit à une distribution de Poisson. La distribution des probabilités au sein d'un sinogramme (représentée sous forme unidimensionnelle) peut s'exprimer par la relation 1.35. Dans cette relation M est le nombre total de lignes de réponse.

$$P(y|\bar{y}) = \prod_{i=1}^M \frac{e^{-\bar{y}_i} \bar{y}_i^{y_i}}{y_i!} \quad (1.35)$$

Dans le cas où le modèle de bruit est appliquée à des données déjà corrigées des coïncidences diffusées et aléatoires et des effet présentés dans la relation 1.34, les données ne suivent plus une statistique Poissonnienne mais plutôt Gaussienne (Rogers, 1996). La relation 1.36, dans laquelle σ_i^2 est la variance estimée de la mesure pour la ligne de réponse i , rend compte de cette affirmation.

$$P(y|\bar{y}) = \prod_{i=1}^M \frac{1}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} \exp \left[-\frac{(y_i - \bar{y}_i)^2}{2\sigma_i^2} \right] \quad (1.36)$$

Dans certains systèmes, une estimation des coïncidences diffusées et aléatoires est soustraite aux évènements totaux avant l'écriture des sinogrammes. La distribution résultant de la soustraction de deux variables de Poisson aléatoires et indépendantes n'est plus Poissonnienne. Le modèle Gaussien est plus adapté à ce type de données.

L'algorithme peut être exécuté pour un nombre prédéfini de projections ou jusqu'à ce que la différence entre les données estimées et les données projetées soit inférieure à un seuil prédéfini.

Reconstructions itératives basées sur l'estimation de vraisemblance

Un des algorithmes les plus communément utilisés pour les reconstructions itératives des données de l'imagerie nucléaire (TEP et TEMP) se nomme *Maximum Likelihood Expectation Maximisation* (MLEM). Nous avons utilisé, dans le cadre du travail d'évaluation de performances décrit dans la deuxième partie de ce manuscrit, une version alternative de MLEM nommée *Ordered Subsets Expectation Maximisation* (OSEM). Le terme *Ordered Subsets* se réfère à la sélection d'une petite quantité d'angles de projection utilisés lors des itérations. Le nombre de projections est ensuite progressivement augmenté au cours de la reconstruction. La fragmentation du processus permet l'accélération des calculs et la diminution du temps de reconstruction. OSEM est une version accélérée de MLEM. Cependant, leur principe général de fonctionnement est très proche. (Cherry *et al.*, 2012, p. 272).

Les algorithmes de type *expectation maximisation* (EM) tels que MLEM et OSEM ont pour but d'estimer, à chaque itération, la distribution spatiale de la source radioactive qui aurait généré les projections mesurées par le système. La solution calculée par l'algorithme itératif converge vers une représentation de plus en plus précise de la source imagée (figure 1.34). Contrairement aux algorithmes FBPs, les méthodes de type EM produisent une image à la fois qualitative et *quantitative*. Autrement dit, ces méthodes permettent d'obtenir un lien de proportionnalité entre l'activité de la source et le taux de comptage enregistré dans les voxels de l'image de cette source. Contrairement à la reconstruction FBP, qui associe une pondération uniforme à tous les éléments d'une projection, OSEM et MLEM tiennent compte des fluctuations statistiques propres à l'imagerie nucléaire. Ces méthodes sont donc plus adaptées à la reconstruction d'images de bas niveaux d'activité (Qi *et al.*, 1998).

1.5.4 Reconstructions TEP 3D

Les systèmes TEP de nouvelle génération ne possèdent pas de collimateur entre leurs anneaux de détection, et acquièrent les données en 3D. Ces détecteurs permettent l'acquisition de LORs obliques en plus des LORs situées dans un même plan transaxial. Dans le cadre de nos études, nous avons été amenés à appliquer plusieurs stratégies de reconstruction.

1.5.4.1 SSRB + FBP

Une étape de rééchantillonnage des données 3D a été nécessaire pour les rendre compatibles avec l'algorithme 2D-FBP, dont l'utilisation est prescrite par le standard NEMA-NU4-2008 (NEMA, 2008) pour les tests suivants : résolution spatiale, sensibilité, taux de comptage. Le rééchantillonnage des données 3D peut être réalisé par plusieurs méthodes. Nous avons appliqué celle dite du *single slice rebinning* (SSRB) (Daube-Witherspoon et Muehllehner, 1987). D'autres méthodes, plus élaborées, sont basées sur des opérations dans le plan de Fourier (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 242).

Les données 3D sont constituées à partir des LORs *directes*, dont les deux extrémités sont situées dans le même anneau⁷, et des LORs *croisées*, qui joignent deux anneaux différents. Le SSRB, illustré en figure 1.35, est une méthode de compression axiale des données, consistant à ramener le signal des LORs obliques dans le plan transaxial, à mi-distance du centre des deux anneaux concernés par la LOR oblique. Au total, les données sont rééchantillonnées avec un pas correspondant à la moitié de la largeur des éléments des cristaux. La différence maximale de position axiale entre deux anneaux pouvant être utilisés pour recueillir une ligne de réponse est appelée *maximum ring difference* (MRD). Les MRDs larges augmentent le nombre de LOR prises en compte. Cet effet provoque une hausse de la sensibilité au prix d'une baisse de la résolution spatiale dans le plan axial. Sur l'exemple de la figure 1.35, la LOR oblique représente une différence de position axiale de trois anneaux. La principale limite du SSRB est sa mauvaise gestion du signal en bord de champ de vue transaxial, comme illustré en figure 1.36.

7. Ici, le terme d'anneau est utilisé pour désigner les éléments de cristal de même indice axial.

1.5.4.2 Reconstruction 3D-OSEM

S'agissant de l'imagerie *in vivo* et des autres tests physiques, nous avons reconstruit les données acquises en mode-liste avec un algorithme itératif (3D-OSEM), sans passer par une étape intermédiaire de rééchantillonnage axial. Cette méthode est détaillée au Chapitre 4, page 132.

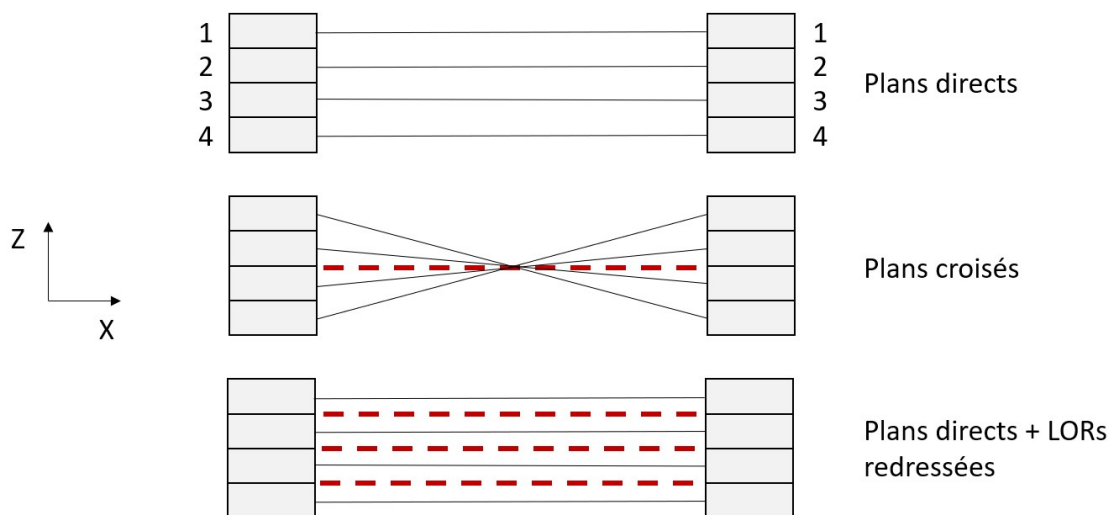


FIGURE 1.35 – Schéma de principe du SSRB pour un MRD=3. Les LORs obliques de quatre détecteurs sont ramenées sur un même plan transaxial. Dans cet exemple, les $n^2 = 4^2 = 16$ sinogrammes acquis par le système seront réduits en $2n - 1 = 7$ sinogrammes après SSRB.

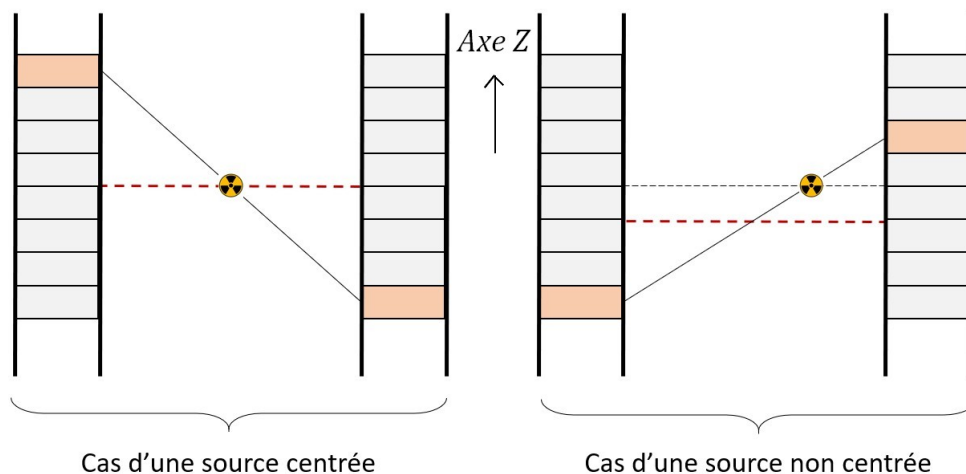


FIGURE 1.36 – Illustration de l'erreur commise par le SSRB lorsque la source est décalée du centre transaxial du champ de vue. La ligne pointillée rouge représente le plan transaxial auquel est attribué la LOR après SSRB. La ligne pointillée noire représente le plan auquel devrait être attribuée la LOR dans le cas d'une source décentrée.

Références bibliographiques du Chapitre 1

- Aguiar P., Rafecas M., Ortuño J. E., Kontaxakis G., Santos A., Pavía J., et Ros D. Geometrical and Monte Carlo projectors in 3D PET reconstruction : OD-RT. Medical Physics, 37(11) : 5691–5702, October 2010.
- Badawi R. D. et Marsden P. K. Developments in component-based normalization for 3D PET. Physics in Medicine and Biology, 44(2) : 571–594, February 1999a.
- Badawi R. D. et Marsden P. K. Self-normalization of emission data in 3D PET. IEEE Transactions on Nuclear Science, 46(3) : 4, 1999b.
- Bahri M. A., Plenevaux A., Warnock G., Luxen A., et Seret A. NEMA NU4-2008 Image Quality Performance Report for the microPET Focus 120 and for Various Transmission and Reconstruction Methods. Journal of Nuclear Medicine, 50(10) : 1730–1738, October 2009.
- Bailey D. L. et AAPM, editeurs. Nuclear medicine physics : a handbook for teachers and students. Numéro 1617 in STI/PUB. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2014.
- Bandi Y., Benoit M., Cadoux F. R., Forshaw D., Hänni R., Hayakawa D., Iacobucci G., Michal S., Miucci A., Paolozzi L., Ratib O., Ripiccini E., Tognina C., Valerio P., et Weber M. The TT-PET project : a thin TOF-PET scanner based on fast novel silicon pixel detectors. Journal of Instrumentation, 13(01) : C01007–C01007, January 2018.
- Bergström M., Eriksson L., Bohm C., Blomqvist G., et Litton J. Correction for scattered radiation in a ring detector positron camera by integral transformation of the projections. Journal of Computer Assisted Tomography, 7(1) : 42–50, February 1983.
- Bertolli O., Eleftheriou A., Cecchetti M., Camarlinghi N., Belcari N., et Tsoumpas C. PET iterative reconstruction incorporating an efficient positron range correction method. Physica Medica, 32(2) : 323–330, February 2016.
- Blanc D. Physique Nucléaire. Masson edition, 1973.
- Blanc D. Les rayonnements ionisants. Masson edition, 1997.
- Chen H.-T., Kao C.-M., et Chen C.-T. A fast, energy-dependent scatter reduction method for 3D PET imaging. In 2003 IEEE Nuclear Science Symposium. Conference Record (IEEE Cat. No.03CH37515), pages 2630–2634, Portland, OR, USA, 2004. IEEE.
- Cherry S. R., Sorenson J. A., et Phelps M. E. Physics in Nuclear Medicine. Saunders Elsevier, 2012.
- Dahlbom M., Karellas A., et Thomadsen B. R. Physics of PET and SPECT Imaging. Crc press edition, 2017.
- Daube-Witherspoon M. E. et Muehllehner G. Treatment of Axial Data in Three-Dimensional PET. Journal of Nuclear Medicine, 28 : 1717–1724, 1987.
- Dege C., Prescher G., Frach T., Thon A., de Gruyter R., Schmitz A., et Ballizany R. The digital Silicon Photomultiplier. A novel sensor for the detection of scintillation light. In 2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), pages 2383–2386, Orlando, FL, October 2009. IEEE.
- Derenzo S. E. Mathematical Removal of Positron Range Blurring in High Resolution Tomography. IEEE Transactions on Nuclear Science, 33(1) : 565–569, 1986.

- Du J., Bai X., et Cherry S. R. Performance comparison of depth-encoding detectors based on dual-ended readout and different SiPMs for high-resolution PET applications. Physics in Medicine & Biology, 64(15) : 15NT03, August 2019.
- Fahey F. H. Data Acquisition in PET Imaging. Journal Of Nuclear Medicine Technology, 30(2) : 12, 2002.
- Frach T., Prescher G., Degenhardt C., de Gruyter R., Schmitz A., et Ballizany R. The digital silicon photomultiplier, Principle of operation and intrinsic detector performance. *In* 2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), pages 1959–1965, Orlando, FL, October 2009. IEEE.
- Garutti E. Silicon Photomultipliers for High Energy Physics Detectors. Journal of Instrumentation, 6(10) : C10003–C10003, October 2011. arXiv : 1108.3166.
- Hounsfield G. N. Computerized transverse axial scanning (tomography). British Journal of Radiology, 46 : 1016–1022, 1973.
- Hu Z., Wang W., Gualtieri E. E., Hsieh Y. L., Karp J. S., Matej S., Parma M. J., Tung C. H., Walsh E. S., Werner M., et Gagnon D. An LOR-based fully-3D PET image reconstruction using a blob-basis function. *In* 2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, pages 4415–4418, Honolulu, HI, USA, 2007. IEEE.
- Huesman R., Klein G., Moses W., Jinyi Qi, Reutter B., et Virador P. List-mode maximum-likelihood reconstruction applied to positron emission mammography (PEM) with irregular sampling. IEEE Transactions on Medical Imaging, 19(5) : 532–537, May 2000.
- Ishii K., Kikuchi Y., Matsuyama S., Kanai Y., Kotani K., Ito T., Yamazaki H., Funaki Y., Iwata R., Itoh M., Yanai K., Hatazawa J., Itoh N., Tanizaki N., Amano D., Yamada M., et Yamaguchi T. First achievement of less than 1mm FWHM resolution in practical semiconductor animal PET scanner. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 576(2-3) : 435–440, June 2007.
- Jan S., Santin G., Strul D., Staelens S., Assié K., Autret D., Avner S., Barbier R., Bardiès M., Bloomfield P. M., Brasse D., Breton V., Bruyndonckx P., Buvat I., Chatziioannou A. F., Choi Y., Chung Y. H., Comtat C., Donnarieix D., Ferrer L., Glick S. J., Groiselle C. J., Guez D., Honore P.-F., Kerhoas-Cavata S., Kirov A. S., Kohli V., Koole M., Krieguer M., Laan D. J. v. d., Lamare F., LARGERON G., Lartizien C., Lazaro D., Maas M. C., Maigne L., Mayet F., Melot F., Merheb C., Pennacchio E., Perez J., Pietrzyk U., Rannou F. R., Rey M., Schaart D. R., Schmidtlein C. R., Simon L., Song T. Y., Vieira J.-M., Visvikis D., Walle R. V. d., Wieërs E., et Morel C. GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT. Physics in Medicine and Biology, 49(19) : 4543–4561, October 2004.
- Kataoka J., Sato R., Ikagawa T., Kotoku J., Kuramoto Y., Tsubuku Y., Saito T., Yatsu Y., Kawai N., Ishikawa Y., et Kawabata N. An active gain-control system for Avalanche photo-diodes under moderate temperature variations. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 564(1) : 300–307, August 2006.
- Kolb A., Lorenz E., Judenhofer M. S., Renker D., Lankes K., et Pichler B. J. Evaluation of Geiger-mode APDs for PET block detector designs. Physics in Medicine and Biology, 55(7) : 1815–1832, April 2010.
- Kraus R., Delso G., et Ziegler S. I. Simulation Study of Tissue-Specific Positron Range Correction for the New Biograph mMR Whole-Body PET/MR System. IEEE Transactions on Nuclear Science, 59(5) : 1900–1909, October 2012.

- Lecomte R. Novel detector technology for clinical PET. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 36(S1) : 69–85, March 2009.
- Levin C. S. et Hoffman E. J. Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution. page 20, 1999.
- Marrocchesi P., Bagliesi M., Batkov K., Bigongiari G., Kim M., Lomtadze T., Maestro P., Morsani F., et Zei R. Active control of the gain of a Silicon PhotoMultiplier. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 602(2) : 391–395, April 2009.
- Moses W. W. Fundamental limits of spatial resolution in PET. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 648 : S236–S240, August 2011.
- Nakhostin M. Optimizing timing performance of CdTe detectors for PET. Physics in Medicine & Biology, 62(19) : N485–N505, September 2017.
- NEMA. Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs. NEMA Standards Publication NU 4 – 2008, National Electrical Manufacturers Association, 2008.
- Panin V., Kehren F., Michel C., et Casey M. Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. IEEE Transactions on Medical Imaging, 25(7) : 907–921, July 2006.
- Phelps M. E., editor. PET : physics, instrumentation, and scanners. Springer, New York, 2006.
- Qi J., Leahy R. M., Cherry S. R., Chatziioannou A., et Farquhar T. H. High-resolution 3D Bayesian image reconstruction using the microPET small-animal scanner. Physics in Medicine and Biology, 43(4) : 1001–1013, April 1998.
- Rafecas M., Mosler B., Dietz M., Pogl M., Stamatakis A., McElroy D., et Ziegler S. Use of a Monte Carlo-based probability matrix for 3-D iterative reconstruction of MADPET-II data. IEEE Transactions on Nuclear Science, 51(5) : 2597–2605, October 2004.
- Rogers L. Spatial Resolution Properties of Penalized-Likelihood Image Reconstruction : Space-Invariant Tomographs. page 13, 1996.
- Roncali E. et Cherry S. R. Application of Silicon Photomultipliers to Positron Emission Tomography. Annals of Biomedical Engineering, 39(4) : 1358–1377, April 2011.
- Salomon A., Goldschmidt B., Botnar R., Kiessling F., et Schulz V. A Self-Normalization Reconstruction Technique for PET Scans Using the Positron Emission Data. IEEE Transactions on Medical Imaging, 31(12) : 2234–2240, December 2012.
- Schumacher J., Auffenberg J., Bretz T., Hebbeker T., Louis D., et Zantis F.-P. Dedicated power supply system for silicon photomultipliers. *In Proceedings of The 34th International Cosmic Ray Conference — PoS(ICRC2015)*, page 605, The Hague, The Netherlands, August 2016. Sissa Medialab.
- SensL Technical Note, Auteurs non communiqués. Sensl technical note : Linearity of the silicon photomultiplier. 2012.
- SensL User Manual, Auteurs non communiqués. User manual of sensl matrix readout system for nuclear medicine detection. 2012.

- Stewart A. G., Saveliev V., Bellis S. J., Herbert D. J., Hughes P. J., et Jackson J. C. Performance of 1-mm² Silicon Photomultiplier. IEEE Journal of Quantum Electronics, 44(2) : 157–164, February 2008.
- Sysoeva E., Tarasov V., et Zelenskaya O. Comparison of the methods for determination of scintillation light yield. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 486(1-2) : 67–73, June 2002.
- Valais I. G., Michail C. M., David S. L., Konstantinidis A., Cavouras D. A., Kandarakis I. S., et Panayiotakis G. S. Luminescence Emission Properties of Single Crystal Scintillators Under Medical Imaging Conditions. IEEE Transactions on Nuclear Science, 55(2) : 785–789, April 2008.
- van Dam H. T., Borghi G., Seifert S., et Schaart D. R. Sub-200 ps CRT in monolithic scintillator PET detectors using digital SiPM arrays and maximum likelihood interaction time estimation. Physics in Medicine and Biology, 58(10) : 3243–3257, May 2013.
- Vaska P. et Cao T. The State of Instrumentation for Combined Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging. Seminars in Nuclear Medicine, 43(1) : 11–18, January 2013.
- Watson C. C., Casey M. E., Bendriem B., Carney J. P., Townsend D. W., Eberl S., Meikle S., et DiFilippo F. P. Optimizing Injected Dose in Clinical PET by Accurately Modeling the Counting-Rate Response Functions Specific to Individual Patient Scans. Journal of Nuclear Medicine, (46) : 11, 2005.
- Weissler B., Gebhardt P., Lerche C. W., Wehner J., Solf T., Goldschmidt B., Mackewn J. E., Marsden P. K., Kiessling F., Perkuhn M., Heberling D., et Schulz V. MR compatibility aspects of a silicon photomultiplier-based PET/RF insert with integrated digitisation. Physics in Medicine and Biology, 59(17) : 5119–5139, September 2014.
- Wernick M. N. et Aarsvold J. N. Fundamentals Of PET And SPECT. Elsevier Academic Press, 2004.

Chapitre 2

Imagerie par résonance magnétique

Sommaire

2.1	Acquisition d'images en IRM	71
2.1.1	Utilisation des gradients de champ magnétique en IRM	72
2.1.2	Construction de l'image à partir du signal fréquentiel	72
2.1.3	Pondération du signal en IRM	79
2.2	Séquences d'acquisition du signal en IRM	80
2.2.1	Séquences basées sur l'écho de spin	80
2.2.2	Séquence d'écho de gradient	81
2.2.3	Description du signal en écho de spin et en écho de gradient	82
2.2.4	Séquences hybrides d'imagerie écho planaire	82
2.2.5	Usage des séquences présentées dans ce chapitre	84
2.3	Instrumentation en IRM	85
2.3.1	Vue d'ensemble	85
2.3.2	Aimant supraconducteur	85
2.3.3	Bobines de gradients	92
2.3.4	<i>Shim</i> passif	93
2.3.5	Bobines de <i>shim</i>	93
2.3.6	Antennes radiofréquences	94

Une introduction aux concepts fondamentaux de la résonance magnétique nucléaire est proposée en Annexe B. Ce chapitre a pour objectif d'introduire les concepts de base de l'imagerie par résonance magnétique, et de présenter les éléments nécessaires à la compréhension des séquences qui sont utilisées dans la suite du manuscrit, à savoir l'écho de spin, l'écho de gradient et la séquence d'écho planaire. La deuxième partie est consacrée à l'instrumentation des systèmes d'imagerie.

2.1 Acquisition d'images en IRM

L'Annexe B est consacrée à l'acquisition et au traitement du signal de RMN. Cette section se concentre sur la localisation spatiale du signal et sur la formation et la pondération de l'image d'IRM. Elle s'articule autour des thèmes suivants : l'utilisation des gradients de champ magnétique en IRM, la chronologie des séquences de base pour les trois pondérations de signal, et la localisation spatiale du signal.

2.1.1 Utilisation des gradients de champ magnétique en IRM

Un gradient représente la variation dans l'espace d'un paramètre physique. Dans le cas de l'IRM, des gradients linéaires de champ magnétique sont générés par trois bobines (x, y, z) et se superposent à B_0 . C'est pourquoi B_0 varie linéairement dans la direction d'application du gradient et la fréquence de précession des protons dévie de la fréquence de Larmor. Seul un élément (x_0, y_0, z_0) de volume est soumis au champ magnétique B_0 à sa valeur nominale. La localisation spatiale s'effectue en trois temps. (Kastler et Vetter, 2018, p. 67 et suiv.).

Une portion du volume est sélectionnée par l'application d'un gradient linéaire de *sélection de coupe*, noté G_{sc} ou G_{ss} (pour *slice selection*). Il peut être appliqué dans le plan axial, sagittal, ou coronal. Les plans obliques sont obtenus par l'utilisation combinée de plusieurs gradients. Le gradient de sélection de coupe est appliqué simultanément avec une onde RF. L'épaisseur de la coupe sélectionnée est modulée par deux facteurs : l'intensité du gradient (sa *pente*) et la bande passante de la RF. Les coupes les plus fines sont sélectionnées par les gradients les plus forts (de pente importante), et par des bandes passantes faibles de l'onde RF.

Le gradient de *codage de phase* G_ϕ est appliqué avant la lecture du signal. Il occasionne un déphasage *maîtrisé* et progressif des spins dans un des deux axes de la coupe précédemment sélectionnée. A l'arrêt de ce gradient, les spins précessent à la fréquence imposée par le codage en fréquence, mais conservent la différence de phase imposée par G_ϕ . On peut se représenter la coupe divisée en un très grand nombre de *lignes* sur lesquelles les spins sont porteurs d'une phase différente. Leur usage est détaillé dans la section consacrée à la TF2D.

Le gradient du *codage de fréquence* noté G_ω s'applique au moment de la lecture du signal, simultanément à la relaxation de l'objet imagé. Sur chacune des *lignes* définies par le codage de phase, les spins précessent à une vitesse angulaire différente de la vitesse angulaire de référence (définie par le gradient de sélection de coupe). Le plan de coupe se voit ainsi divisé en un grand nombre de *colonnes*.

Le nombre de lignes et de colonnes de l'image finale dépend de l'échantillonnage des signaux remplissant le plan de Fourier, et d'une éventuelle interpolation du signal. La dimension Δ_{kx}, Δ_{ky} d'un élément de l'espace k influe sur le FOV de l'image tel qu'illustré par les relations ci-dessous et par la figure 2.7.

$$\text{FOV}_x = \frac{1}{\Delta_{kx}}, \quad \text{FOV}_y = \frac{1}{\Delta_{ky}} \quad (2.1)$$

Il est à noter que les gradients de sélection de coupe et de lecture induisent eux-mêmes des déphasages pouvant interférer avec ceux volontairement induits par les gradients de phase. L'effet de ces déphasages est annulé par l'utilisation de gradients bipolaires. C'est la raison pour laquelle ces gradients sont représentés avec à la fois une composante négative et une composante positive.

2.1.2 Construction de l'image à partir du signal fréquentiel

En IRM, l'écho recueilli au moment de la lecture est porteur d'informations en phase et en fréquence qu'il va falloir *décrypter* pour former une image. L'écho est un signal temporel complexe (au sens mathématique du terme) constitué d'une superposition de sinusoides amorties, déphasées, et de fréquences variables. Les fréquences et les déphasages contenus dans l'écho ne sont pas le fruit du hasard mais de l'action des gradients de champs magnétiques précédemment décrits. Plusieurs méthodes permettent de transformer ce signal *temporel* en signal *spatial*.

2.1.2.1 De la *zeugmatographie* à l'IRM

La première méthode d'encodage-décodage spatial du signal est initiée au début des années 1970 par Paul C. Lauterbur (1929-2007), un des pionniers de l'IRM. Lauterbur a l'idée d'utiliser des gradients de champ magnétique (déjà mis à profit en RMN-1D), pour l'encodage spatial du signal. Il qualifie son procédé de *zeugmatographie*, en référence au zeugma, une figure de style

consistant en la coordination de deux ou plusieurs éléments qui ne sont pas sur le même plan syntaxique ou sémantique¹. Ce terme souligne le pont établi entre des informations de nature biochimique et un emplacement de l'espace par cette méthode (Rinck *et al.*, 2018, p. 388). Cette appellation est ensuite dérivée en *imagerie de résonance magnétique nucléaire*, mais le mot *nucléaire* est rapidement abandonné car porteur d'une connotation négative dans le contexte de la guerre froide. La technique devient finalement *l'imagerie par résonance magnétique*. Lauterbur publie en 1973 dans *Nature* une première coupe axiale d'IRM de deux tubes remplis d'eau (Lauterbur, 1973) (figure 2.1). Cette image est obtenue par l'application de trois gradients, l'un réalisant une sélection de plan de coupe, les deux autres un balayage rotatif de ce plan. Le gradient tournant permet d'acquérir des *projections* de signal selon un angle donné. Le signal est ensuite localisé par une méthode s'apparentant à une rétroprojection par transformée de Fourier (voir en page 59).

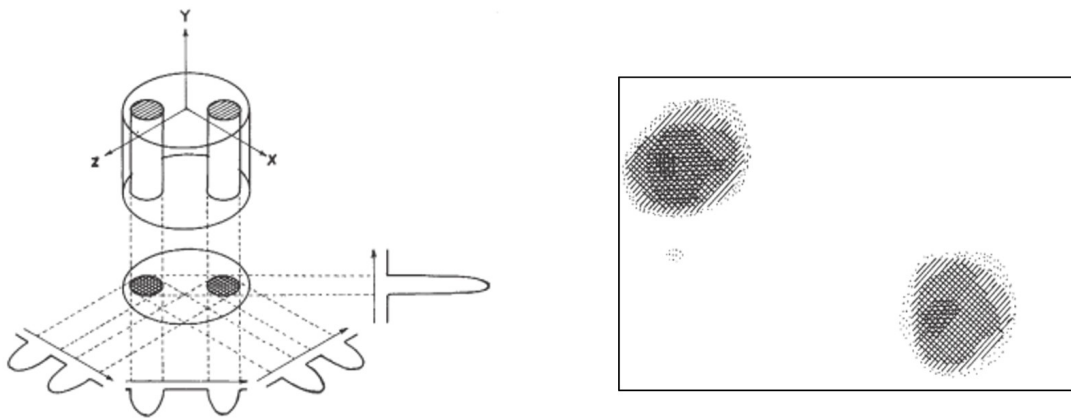


FIGURE 2.1 – IRM de deux cylindres d'eau réalisée par Lauterbur (1973).

Dans les années 1970, l'IRM est un domaine très concurrentiel et de nombreuses équipes travaillent et publient sur le sujet, ce qui aboutit notamment à la naissance de l'imagerie écho-planaire en 1977, grâce aux travaux de Allen Nathan Garroway (né en 1943) et de Peter Mansfield (1933-2017), qui utilisent des impulsions radiofréquence en présence de gradients de champ magnétique pour générer le codage spatial des données (Garroway *et al.*, 1974, Mansfield et Maudsley, 1976). Cette technique est l'objet de la section 2.2.4.

Les travaux de Lauterbur sont prolongés par Dieter Welte et Richard Ernst (né en 1933) qui mettent au point une méthode basée sur la TF2D (Welte et Ernst, 1974), présentée dans la section suivante. En parallèle, les résultats de Welte et Ernst inspirent à Waldo Hinshaw (né en 1940) la méthode du point sensible (Hinshaw, 1976). Elle consiste à stimuler un élément précis du volume et à en mesurer directement le signal, puis le volume est balayé voxel par voxel. Cette méthode a l'avantage d'être simple à mettre en oeuvre, et de ne pas nécessiter de ressources informatiques importantes (avantage non négligeable à l'époque), puisqu'il n'y a pas de *reconstruction* d'image au sens strict. Les inconvénients de cette méthode sont le signal très faible qu'elle produit et bien entendu la durée importante d'acquisition. C'est finalement la méthode de Dieter Welte et Richard Ernst qui s'imposera pour la reconstruction des données.

2.1.2.2 IRM basée sur l'utilisation de la TF2D

L'acquisition d'images par TF2D s'organise autour d'un espace mathématique, le plan de Fourier, ou espace k , le plan de Fourier est chargé de collecter les échos détectés par l'antenne. La TF2D et son inverse permettent de passer du domaine fréquentiel au domaine spatial.

1. Dictionnaire Larousse, 2020.

Implication des gradients de champ magnétique

Une acquisition volumique d'IRM basée sur la TF2D consiste en premier lieu à segmenter le volume à imager en coupes d'orientation variable. Ces coupes sont divisées en éléments de volume dont l'aimantation nette précesse avec une fréquence et une phase propre. Ce découpage de l'espace en éléments de volume distincts par leur phase et leur fréquence est obtenu grâce à l'application de trois gradients de champ magnétique (section 2.1.1). A titre d'exemple, la chronologie de l'utilisation des gradients dans la séquence d'écho de spin est donnée en figure 2.2.

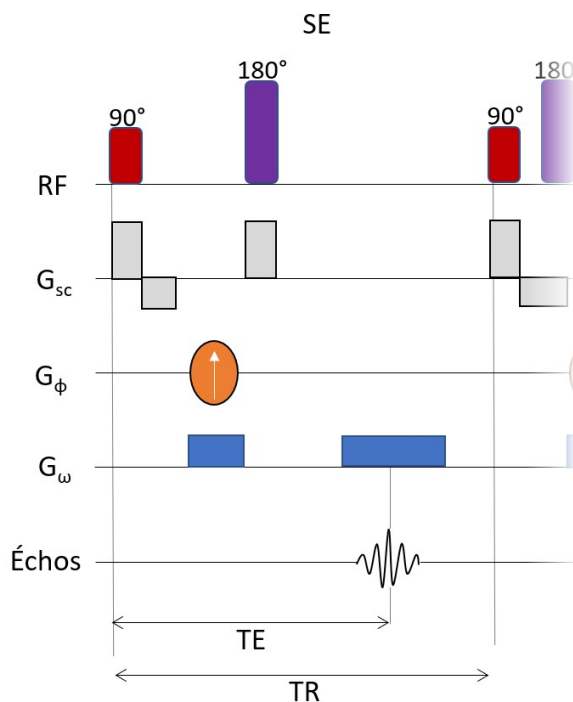


FIGURE 2.2 – Chronologie de la séquence d'écho de spin et utilisation des gradients.

Remplissage de l'espace k

Le système se charge d'adapter l'intensité des gradients à la matrice image désirée par l'opérateur, afin que le théorème de Shannon-Nyquist soit à tout moment respecté. Ce théorème stipule qu'un signal continu doit être échantillonné avec une fréquence deux fois supérieure à la plus haute fréquence qu'il contient (figure 2.3). Le non respect du théorème de Shannon-Nyquist conduit à une version discrétisée erronée du signal.

Chaque cycle d'une séquence d'IRM est caractérisé par un temps de répétition et un temps d'écho. À l'instant TE, l'écho acquis est porteur d'une information codée en fréquence et en phase caractérisant l'ensemble de la coupe sélectionnée. Le cycle de durée TR est répétée N fois. N correspond au nombre de fois où le gradient de codage de phase est appliqué.

À l'issue du TR, l'écho collecté vient peupler une ligne du plan de Fourier, le centre de l'écho se retrouvant au centre de l'axe k_x de l'espace k . L'opération est répétée avec une intensité de codage de phase croissante et le nouvel écho vient peupler une autre ligne du plan de Fourier, et ainsi de suite. On obtient ainsi ligne par ligne un *classement* fréquentiel de données temporelles. L'encodage de phase, illustré en figure 2.4 est de nature discrète. Le nombre de lignes acquises de l'espace k est proportionnel à la durée d'acquisition de l'image.

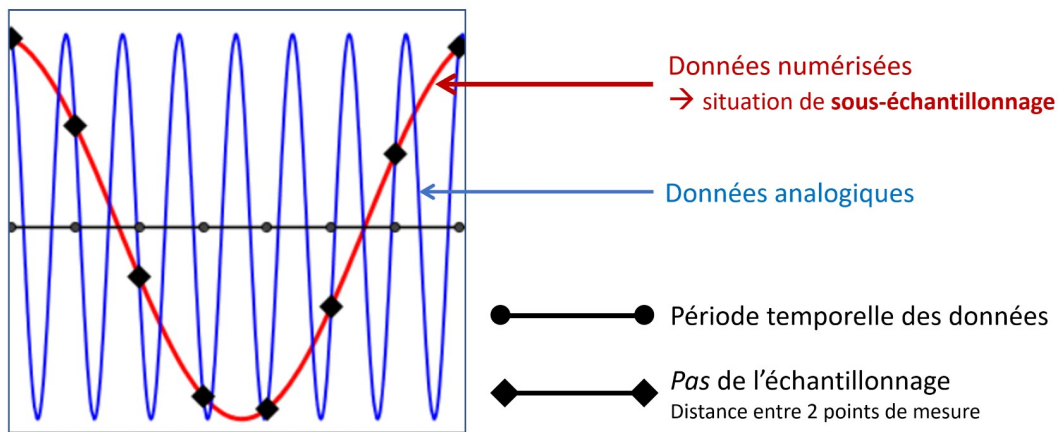


FIGURE 2.3 – Illustration du théorème de Shannon-Nyquist. Un *pas* d'échantillonnage supérieur à la moitié de la période temporelle des données sinusoïdales provoque une discrétisation erronée du signal. La fréquence d'échantillonnage doit être deux fois supérieure à la plus haute fréquence du signal pour éviter ces erreurs.

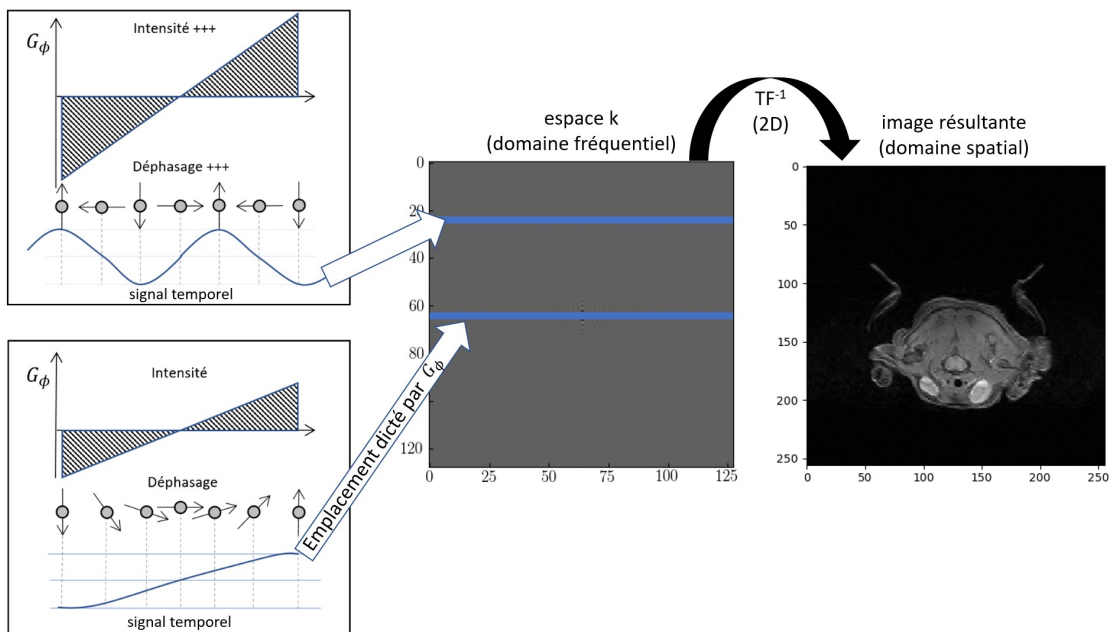


FIGURE 2.4 – Schéma représentant la collecte des échos dans le plan de Fourier et le lien entre ce plan et l'image finale.

À l'inverse, l'échantillonnage dans l'axe de la fréquence est continu. Cette opération est réalisée au cours d'un TR et n'impacte pas la durée d'acquisition. Le SIL est collectée à l'aide d'un nombre N_p de points de mesures, espacés d'un temps D_w (pour *Dwell time*), comme illustré en figure 2.5. Pour que les fréquences contenues dans le SIL soient correctement représentées sur le spectre fréquentiel obtenu par TF, le théorème de Shannon-Nyquist doit être respecté, soit : $D_w = 1/(2 \times S_w)$, S_w étant la bande passante de l'impulsion (S_w pour *spectral width*). La durée d'acquisition du SIL est donnée par $D_{Acq} = N_p \times D_w$ ou encore $D_{Acq} = N_p \times 1/(2 \times S_w)$. (Sanders et Hunter, 1987, pp. 23-24).

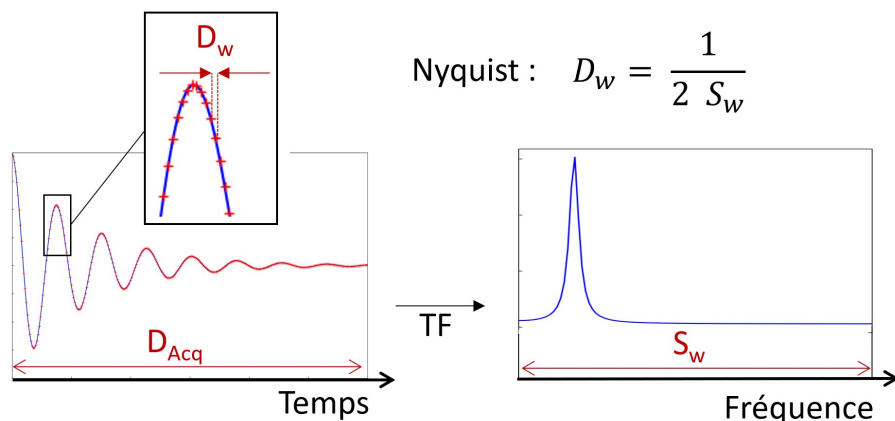


FIGURE 2.5 – Numérisation du SIL par le système. La durée D_{Acq} est le nombre de points de mesure multiplié par le *Dwell time*. Le *Dwell time* D_w correspond au pas d'échantillonnage. La condition de respect du théorème de Shannon-Nyquist est indiquée au dessus du schéma.

Propriétés du plan de Fourier

Les lignes centrales du plan de Fourier sont remplies en utilisant les gradients de codage de phase de plus faibles intensités, provoquant un faible déphasage dans la coupe. Or, lorsque le déphasage des protons est faible dans un élément de volume, l'aimantation nette de ce dernier est importante. Les lignes centrales du plan de Fourier sont celles dont le gradient est d'intensité faible. Le déphasage γ est faible et le signal intense. À l'inverse, les lignes du plan de Fourier situées aux extrêmes dans l'axe vertical correspondent à des déphasages forts, donc à des intensités de signal faibles. Il en va de même pour l'axe horizontal du plan de Fourier puisque l'écho est un signal temporel symétrique autour de TE. Les extrémités de l'écho correspondent aux moments de plus forts déphasage (soit avant le rephasage, soit à la fin de l'écho). Dans ces zones le signal est de faible amplitude. Le centre de l'écho est à l'inverse la zone où le rephasage est maximal, et le signal de forte amplitude. Ceci est illustré en figure 2.6.

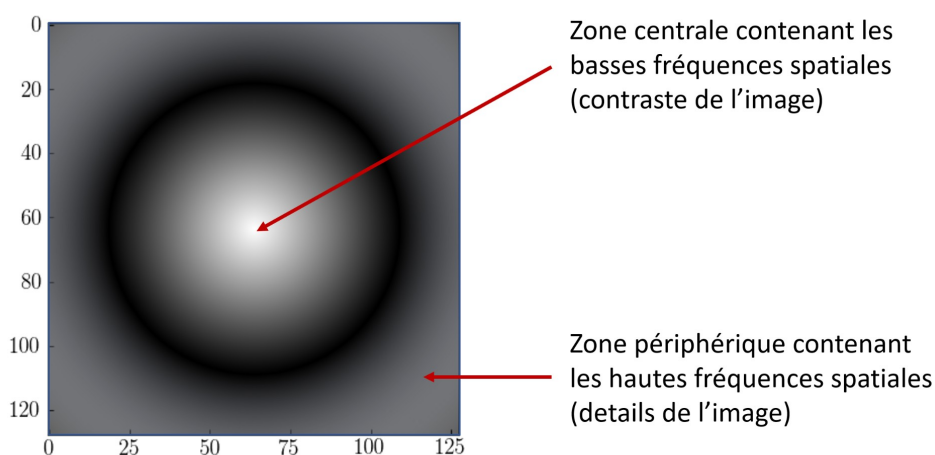


FIGURE 2.6 – Description de l'espace k . On peut distinguer deux zones au sein de l'espace k : une zone circulaire centrale contenant les basses fréquences spatiales, et une zone périphérique contenant les hautes fréquences spatiales.

D'autre part, les données du plan de Fourier sont symétriques *en conjugué* (et non *en miroir*). Cette symétrie est liée au caractère complexe des données et permet d'accélérer le remplissage de l'espace k (McRobbie, 2006, p.13).

Formation de l'image par TF^{-1}

La transformée de Fourier inverse 2D ($TF^{-1}2D$) appliquée à l'espace k permet de remonter à une image interprétable. Son champ de vue est dicté par l'échantillonnage fréquentiel de l'espace k (figure 2.7).

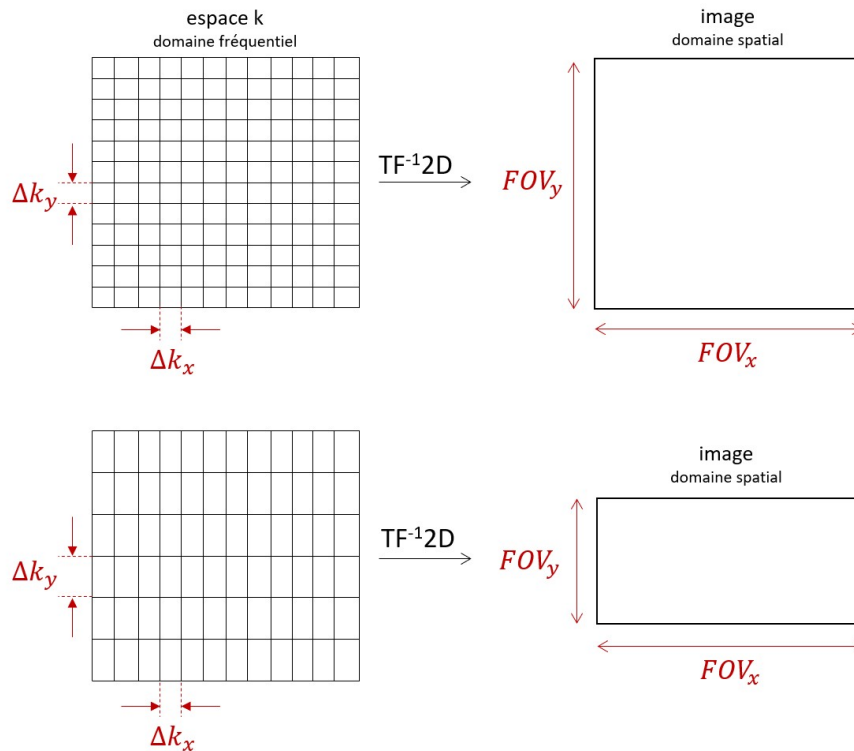


FIGURE 2.7 – Illustration du lien existant entre la dimension d'un élément de l'espace k et le champ de vue de l'image résultante. La réduction de l'échantillonnage spatial sur un axe conduit à la réduction de la taille du champ de vue sur ce même axe, et réciproquement.

Par ailleurs, la zone centrale de l'espace k contribue à former les basses fréquences de l'image, c'est à dire le contraste. À l'inverse les zones périphériques contribuent essentiellement à la formation des hautes fréquences spatiales, c'est à dire le détail de l'image. Ainsi, un observateur assistant à la formation de l'image à partir du remplissage ligne par ligne du plan de Fourier distingue d'abord des structures floues et contrastées. Puis ces structures gagnent en résolution, laissant apparaître les contours de l'image.

L'image vue comme somme de fonctions sinusoïdales

L'image d'IRM est la superposition de motifs périodiques formés par des lignes infinies d'épaisseur et de fréquence spatiale variables (figure 2.8). L'agencement et la densité de ce contenu fréquentiel est dicté par l'espace k de l'image. Chaque point de l'espace k représente un motif périodique et un pixel $[k_x, k_y]$ est porteur de plusieurs informations. L'intensité de ce pixel, qui est un nombre complexe de la forme $a + ib$, représente à la fois l'occurrence d'un motif dans l'image et le déphasage des bandes constituant ce motif. La ligne passant par le pixel $[k_x, k_y]$ et le centre de l'espace k encode la direction des stries. La distance à l'origine du pixel encode leur épaisseur. Les pixels les plus

proches du centre sont responsables des stries les plus larges. L'image résulte de la superposition de ces motifs variés. C'est pourquoi un pixel de l'espace de Fourier influe sur la totalité de l'image résultante.

Propriétés d'un élément du plan de Fourier

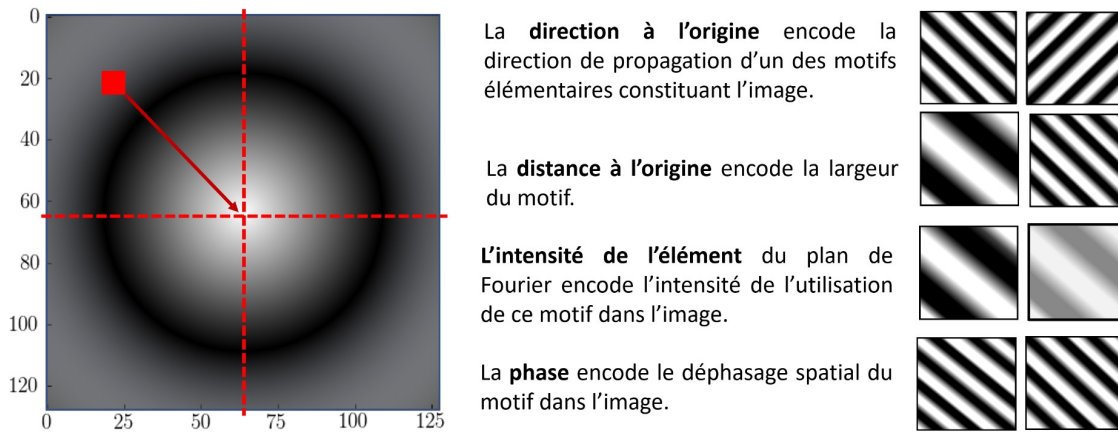


FIGURE 2.8 – Illustration des informations contenues dans le plan de Fourier.

Artefact de repliement

Lorsque le champ de vue est réduit jusqu'à ne plus englober toutes les structures de l'objet imagé, il apparaît une ambiguïté dans le codage de phase. Les zones situées à l'extérieur du champ de vue subissent l'effet du gradient et se voient attribuer un déphasage supérieur à 180° dans un axe et inférieur à 180° dans l'autre axe. Or, le système ne peut pas distinguer les spins de phase $[180^\circ + \Delta\phi]$ et $[180^\circ - \Delta\phi]$ et les structures situées au delà du champ de vue se retrouvent projetées sur l'image du côté controlatéral. L'artefact de repliement est illustré en figure 2.9.

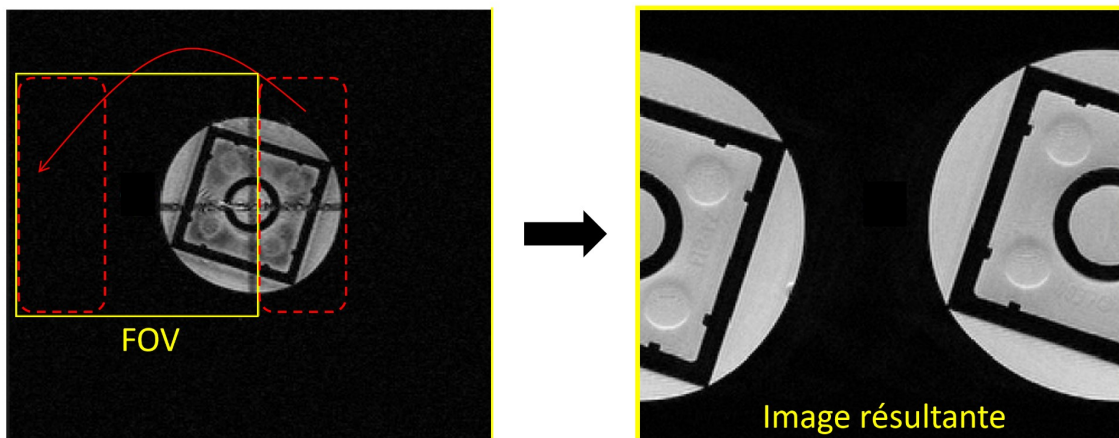


FIGURE 2.9 – Illustration de l'artefact de repliement ou *aliasing*.

Il existe une interprétation complémentaire de l'artefact de repliement. Les *stries* constituant l'image étant infinies, le motif déterminé par le plan de Fourier se répète indéfiniment dans l'espace. L'image telle que visualisée par l'expérimentateur est une fraction de ce motif. Autrement dit il existe virtuellement à l'extérieur de la portion visualisée de l'espace une infinité de *clones*

de cette image. Un sous-échantillonnage de l'espace k dans la direction de la phase provoque un rapprochement des *clones* virtuels de l'image qui viennent se superposer sur cette dernière. L'artefact de repliement peut aussi apparaître dans la direction de l'encodage de fréquence. Cette erreur est la conséquence d'une fréquence d'échantillonnage insuffisante pour satisfaire le théorème de Shannon-Nyquist.

2.1.3 Pondération du signal en IRM

Le TR et le TE d'une séquence d'IRM doivent être judicieusement choisis pour acquérir un signal porteur d'une information sur la relaxation longitudinale ou la relaxation transversale et pour accentuer le différentiel de signal entre les structures étudiées. Le TE conditionne la *pondération* T_2 du signal, tandis que le TR conditionne la pondération T_1 . Certaines séquences telles que l'écho de spin permettent d'obtenir une pondération T_1 ou T_2 selon les paramètres de séquence choisis.

Obtention d'un signal pondéré T_1

Le TR d'une séquence d'ES est beaucoup plus long que le T_2 des tissus biologiques. En ES, le TR n'influe que sur la pondération T_1 du signal. Du fait de la présence du champ statique intense B_0 ($B_0 \gg B_1$), le signal de relaxation ne peut être mesuré que dans le plan transversal (x,y). Au deuxième cycle de la séquence, l'aimantation longitudinale est lue après sa bascule à 90° dans le plan transversal. Les séquences pondérées en T_1 font appel à des TR courts pour maximiser le contraste T_1 , et à des TE courts pour diminuer le contraste T_2 .

Obtention d'un signal pondéré T_2

La modulation du TE permet de sélectionner l'emplacement de l'écho sur la courbe de décroissance T_2 . Le contraste T_2 est optimal pour des TE relativement longs. Pour un signal pondéré T_2 , les TE longs sont associés à des TR longs permettant d'annuler le contraste T_1 .

La pondération T_2^* est introduite en Annexe B, page 359.

Densité protonique

Lorsqu'une séquence utilise un TR long et un TR court, le signal est à la fois dépendant T_1 et dépendant T_2 . Ce paramétrage permet de rendre compte de la densité de protons (DP) dans le tissu étudié. En effet, le signal est d'autant plus élevé que la densité des protons est importante.

Résumé des TR et TE utilisés en pondération T_1 et T_2

Le tableau 2.1 résume le paramétrage nécessaire à l'obtention d'une pondération T_1 , T_2 , ou DP lors de l'utilisation d'une séquence de type écho de spin.

	TR court	TR long
TE court	T1	DP
TE long	n/a	T2

Tableau 2.1 – Résumé de l'effet des paramètres TR et TE sur la pondération de signal obtenue en écho de spin. Un paramétrage de type TR court/TE long est sans intérêt dans le sens où aucun signal ne peut être récupéré dans ces conditions (le signal T_1 n'aurait pas le temps de se former tandis que le T_2 serait éteint).

2.2 Séquences d'acquisition du signal en IRM

La séquence d'écho de spin, présentée précédemment, offre un bon RSB et la possibilité d'accéder à une pondération T_2 vraie. Cependant, son aspect chronophage limite son utilisation pour une acquisition volumique. En effet, la durée d'acquisition d'une coupe est le produit du TR par le nombre de lignes du plan de Fourier et par le nombre N_{Ex} de répétitions effectuées (pour améliorer le RSB), comme l'indique la relation ci dessous :

$$T_{acq} = TR \times N_{G\phi} \times N_{Ex} \quad (2.2)$$

L'acquisition de n coupes devraient conduire à un temps d'acquisition de $n \times T_{acq}$ si la séquence était répétée coupe à coupe. La diminution de l'un des paramètres évoqués dans la relation 2.2 se ferait au détriment du contraste de l'image, de la résolution spatiale, ou du RSB. En pratique, il existe deux stratégies possibles pour optimiser la durée d'une acquisition.

- Mettre à profit le délai séparant un écho de l'impulsion RF suivante pour une ou plusieurs autres impulsions sur des coupes différentes ce qui permet de réaliser de l'écho de spin multicoups.
- En recueillant plusieurs échos, il est possible de remplir beaucoup plus vite les lignes de l'espace k et donc d'obtenir une imagerie plus rapide d'une seule coupe (technique de *fast spin-echo* ou *turbo spin echo*)

La section suivante présente quelques alternatives avantageuses à l'écho de spin, permettant l'acquisition d'une plus grande quantité d'information en un temps raisonnable.

2.2.1 Séquences basées sur l'écho de spin

2.2.1.1 Écho de spin rapide

La séquence d'écho de spin rapide (*fast spin echo*, FSE, aussi appelée *turbo spin echo*) parvient à diminuer sensiblement le temps d'acquisition en générant un *train d'échos* permettant de remplir plusieurs lignes du plan de Fourier en une seul TR. L'acquisition en FSE se réalise coupe à coupe (contrairement à la séquence multicoups présentée à la section suivante). La chronologie de la séquence FSE est illustrée en figure 2.10. Le temps d'acquisition de cette séquence est donnée par la relation 2.3 dans laquelle N_{Train} est le nombre d'échos composant le train d'écho.

$$T_{acq} = TR \times N_{G\phi} \times N_{Ex} \times 1/N_{Train} \quad (2.3)$$

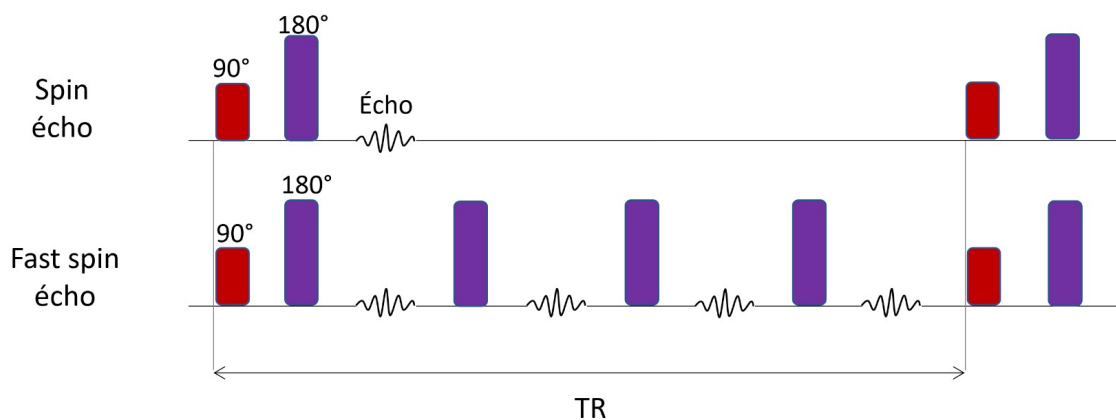


FIGURE 2.10 – Chronologie de la séquence d'écho de spin rapide (FSE) en comparaison avec la séquence d'écho de spin (ES).

Tout comme la séquence d'ES *classique*, sa version rapide produit des images pondérées en T_1 ou en T_2 , en fonction du TR et du TE employés. Dans le cas de la séquence FSE, les TE sont multiples pour un même TR, or l'objectif est d'obtenir une pondération unique pour toute l'image. Pour surmonter cet obstacle, le remplissage du plan de Fourier a été modifié dans la version rapide de la séquence ES. Les échos obtenus à un TE adapté à la pondération souhaitée vont remplir les lignes centrales du plan de Fourier (contraste), tandis que les autres seront utilisés pour remplir les lignes périphériques du plan de Fourier (contribuant à la résolution spatiale). Le contraste d'une séquence FSE reste cependant différent de celui d'une séquence ES, notamment en ce qui concerne la graisse qui est plus hyperintense en FSE. Des versions raffinées de la séquences FSE permettent de s'affranchir de cet effet (McRobbie, 2006, p. 228).

2.2.1.2 Écho de spin multiéchos et multiéchos-multicoupes

L'écho de spin multiéchos permet de mettre à profit le temps mort entre deux impulsions RF 90° d'une séquence d'écho de spin. Le résultat de cette séquence est l'obtention de plusieurs images correspondant à la même coupe obtenue à un TE différent. La chronologie de la séquence multiéchos est illustrée en figure 2.11. Il existe un équivalent multicoupes à cette séquence, parfois dénommé *multiecho-multislice* (MEMS). L'acquisition multiéchos se révèle indispensable pour certaines applications telles que l'imagerie de diffusion, ou encore la mesure du T_2 d'un tissu.

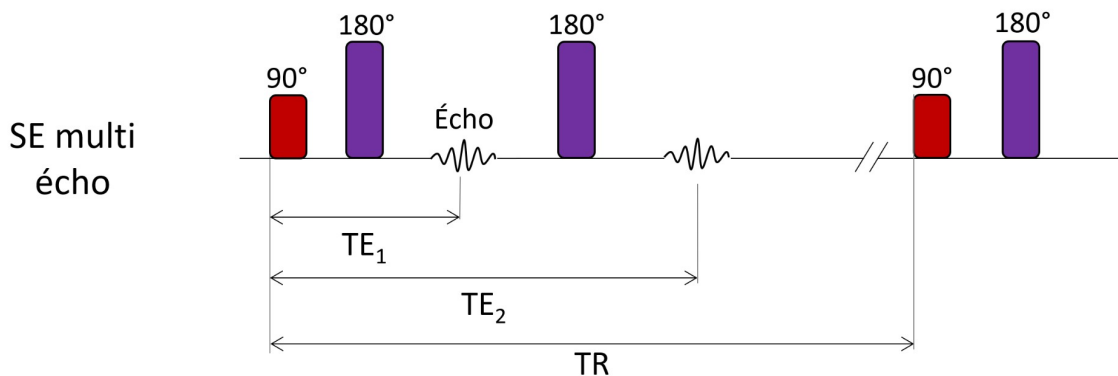


FIGURE 2.11 – Chronologie de la séquence écho de spin multiéchos.

2.2.2 Séquence d'écho de gradient

Principales différences entre l'écho de gradient et l'écho de spin

- On peut lister plusieurs différences majeures entre l'écho de spin et l'écho de gradient (EG).
- Dans la séquence d'EG, le rephasage des spins est assuré par un gradient bipolaire en lieu et place de l'impulsion RF à 180° propre à la séquence d'ES.
- Avec cette technique le temps nécessaire à l'obtention de l'écho est réduit, ce qui diminue de fait la durée d'acquisition. Les TR et les TE utilisés en EG sont donc plus courts que ceux utilisés en ES.
- En écho de spin, la pondération T_2 est obtenue en augmentant le TE (et le TR), tandis que la pondération T_1 nécessite une augmentation du TR (et du TE). En écho de gradient, le TR n'est pas utilisé comme levier pour la pondération du signal. Une pondération en T_2^* (et non T_2) peut être obtenue en augmentant le TE. La pondération T_1 s'obtient par modulation de l'angle de bascule (ou *flip angle*, FA, souvent noté α) de l'onde RF.
- L'obtention d'un signal T_2^* implique que pour un même objet imagé, le signal obtenu en EG est inférieur à celui obtenu en ES.

Chronologie de la séquence d'écho de gradient

En début de séquence, l'application de la polarité négative du gradient de codage en fréquence G_ω provoque un déphasage des spins. Le gradient étant linéaire, ce déphasage est déterminé et reproductible (Lipton, 2008, p. 120). Le lobe négatif de G_ω provoque un amortissement du signal caractérisé par une constante de temps T_2^* (et non T_2). Au moment de la lecture du signal, un gradient de codage en fréquence de polarité inverse et de longueur double provoque un rephasage des spins. Le signal recueilli n'est plus un écho *de spin* mais un écho *de gradient*. Il existe des versions rapides aux séquences d'EG. Ces séquences consistent à réduire le TR, tout en s'affranchissant de l'aimantation transversale résiduelle (pondération T_1) ou au contraire en renforçant cette aimantation transversale (pondération T_2^*). Des gradients respectivement déphaseurs (ou *spoilers*) et rephaseurs permettent cet effet.

Utilisation d'angles de bascule inférieurs à 90 degrés

Un FA de $\alpha=90^\circ$ donnera un maximum de signal (dans le plan de mesure) si la repousse de M_z d'un tissu donné est complète avant la fin du TR supérieur à cinq fois le T_1 (Lipton, 2008, p. 124). Un TR plus court entraîne une repousse incomplète de M_z . Le signal généré après la deuxième impulsion sera inférieur, et ainsi de suite. Après quelques impulsions, un état stationnaire du signal est atteint, inférieur à M_0 . Dans cette situation, l'aimantation nette du tissu est dite *saturée*. Pour un tissu donné, un long TR assure un maximum de signal au moment de la lecture de l'écho. Cependant, un compromis doit être trouvé entre l'amplitude du signal et la durée de l'acquisition. De plus, les TR trop longs ne permettent pas une pondération T_1 .

Pour une combinaison de T_1 et de TR donné, il existe un angle $\alpha = e^{-TR/T_1}$ pour lequel la saturation du signal à TE est minimale. En hommage à Richard Ernst, prix Nobel de chimie en 1991 pour ses travaux en RMN, cet angle porte son nom. L'identification de l'angle de Ernst est particulièrement utile lorsque $TR < 5T_1$. Néanmoins, l'utilisation d'angles $\alpha < 90^\circ$ n'est pas une spécificité de l'EG. (Lipton, 2008, p. 126). Lorsque l'angle de bascule est supérieur à l'angle de Ernst, une plus grande quantité de M_z est *transformée* en M_{xy} . La saturation de l'aimantation nette augmente et le contraste entre les signaux de deux tissus de T_1 différents augmente. En EG, la pondération T_1 s'obtient par l'utilisation d'un angle de bascule inférieur à 90° (entre 60° et 80°). En dessous de 20° , le signal perd sa pondération T_1 . La diminution de l'angle de bascule produit sensiblement le même effet que l'augmentation du TR en écho de spin.

2.2.3 Description du signal en écho de spin et en écho de gradient

Le signal obtenu respectivement avec une séquence d'écho de spin et d'écho de gradient est décrit par les relations 2.4 et 2.5 dans lesquelles K est un facteur tenant compte de la densité protonique.

$$S = K e^{-TE/T_2} (1 - e^{-TR/T_1}) \quad (2.4)$$

$$S = K e^{-TE/T_2^*} (1 - e^{-TR/T_1}) \frac{\sin \alpha}{1 - \cos \alpha e^{-TR/T_1}} \quad (2.5)$$

2.2.4 Séquences hybrides d'imagerie écho planaire

La séquence écho planaire (*écho planar imaging*, EPI) existe en deux versions, l'une basée sur l'écho de spin (ES-EPI), l'autre sur l'écho de gradient (EG-EPI). Elles permettent de réaliser une image en un dixième de seconde, ce qui offre des applications en imagerie dynamique et en imagerie de diffusion. Ces séquences sont très sensibles aux artéfacts. La rapidité remarquable de ces séquences peut impliquer une diminution de la résolution spatiale.

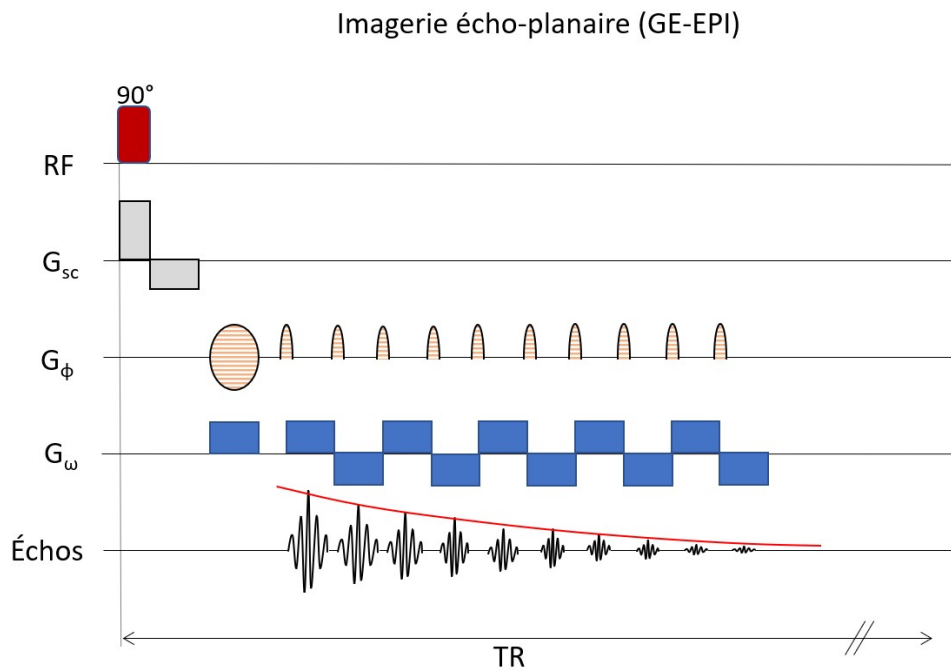


FIGURE 2.12 – Chronologie de la séquence de EG-EPI.

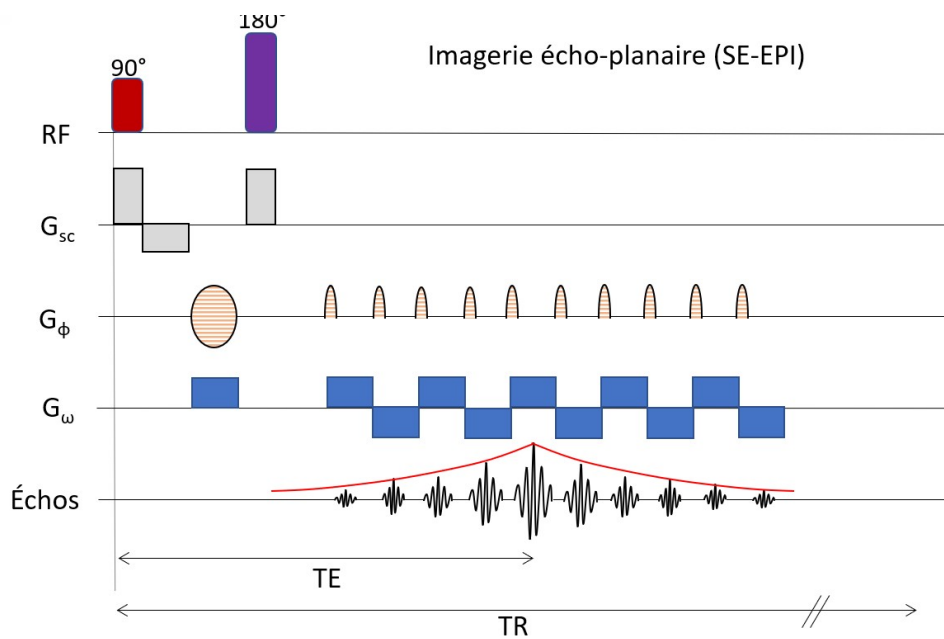


FIGURE 2.13 – Chronologie de la séquence de ES-EPI.

Chronologie de l'EPI

ES-EPI et EG-EPI dérivent de la séquence nommée *turbo gradient spin echo*, qui combine un train d'écho de spin et des échos de gradient intermédiaires, chacun faisant appel à des intensités différentes du gradient d'encodage de phase. La durée de la séquence est donnée par l'équation 2.6

dans laquelle N_{GdtEchos} est le nombre d'écho de gradients utilisés.

$$T_{acq} = \frac{TR \times N_{G\phi}}{N_{\text{Train}} \times N_{\text{GdtEchos}}} \quad (2.6)$$

La différence majeure entre les deux séquences est l'absence d'impulsion RF de rephasage (impulsion à 180°) en EG-EPI comme illustré en figures 2.12 et 2.13.

Dans les séquences d'EPI, une seule excitation RF donne lieu à un remplissage entier de l'espace k. Durant ce remplissage des alternances positives et négatives du gradient de codage en fréquence sont appliquées continuellement. Le remplissage de l'espace k diffère de celui des séquences classiques par son mode de remplissage (en *zigzag* ou en spirale).

Pondération en EPI

La ES-EPI et la EG-EPI impliquent une pondération respectivement T_2 et T_2^* . Une image T_1 peut être obtenue avec une impulsion préalable d'inversion de l'aimantation nette.

2.2.5 Usage des séquences présentées dans ce chapitre

Les séquences d'écho de spin ont, du fait de leur contraste tissulaire facilement paramétrable et de leur intensité de signal, une grande valeur pour l'imagerie morphologique et les études de rapport signal sur bruit.

Les séquences d'écho de gradient ont l'avantage de leur rapidité et sont utilisées pour l'imagerie dynamique. Au Chapitre 6, nous évoquons l'intérêt de ces séquences en imagerie cardiaque, en présentant une séquence FLASH utilisée pour cet usage (section 6.3.2.1, p. 232). Par ailleurs, le signal en écho de gradient étant sous la dépendance de l'angle de bascule, ce type de séquence est utilisable pour cartographier ce dernier dans le plan, et évaluer ainsi l'homogénéité de B_1 . Le déphasage d'un écho à l'autre, dépendant du champ magnétique, permet d'apprécier les hétérogénéités de B_0 .

L'EPI sera utilisé dans ce travail en raison de l'activation importante des gradients qu'elle induit. Cette séquence nous a permis de tester les interférences entre l'IRM et la TEP.

La spectroscopie du proton permet de générer des spectres représentant l'intensité du signal en fonction de la fréquence du signal de RMN, ce qui est utile, par exemple, pour apprécier la dispersion de la fréquence de résonance de l'eau induite par l'hétérogénéité du champ B_0 .

2.3 Instrumentation en IRM

2.3.1 Vue d'ensemble

Un système d'IRM se compose principalement d'un aimant générant le champ magnétique principal, de bobines de gradients, de bobines de *shim* et d'antennes radiofréquences (figure 2.14).

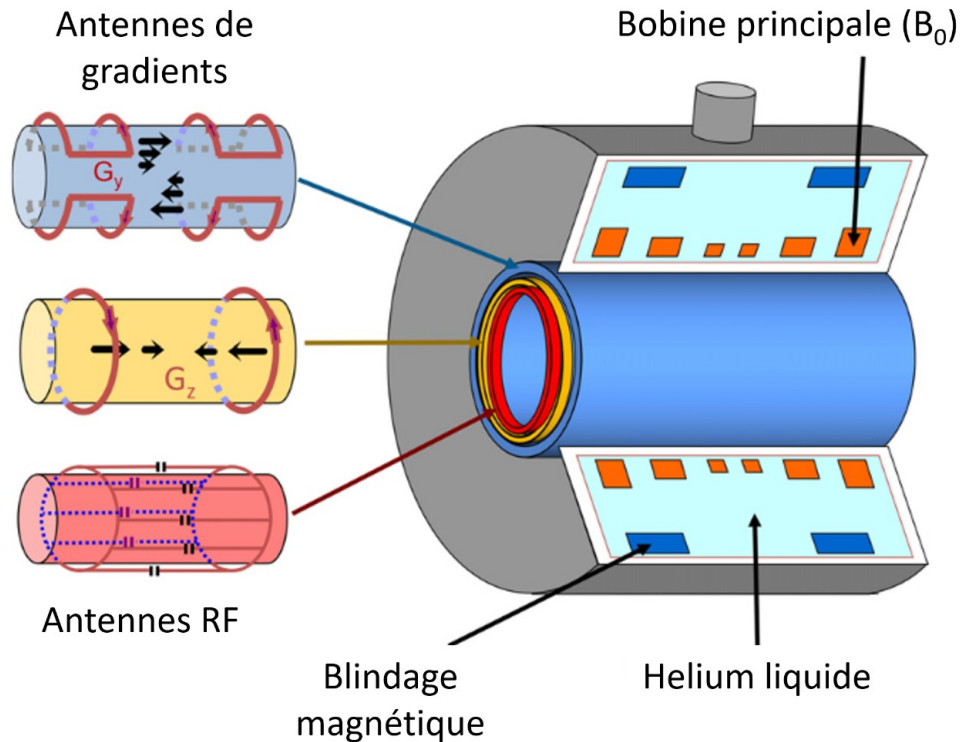


FIGURE 2.14 – Composition typique d'un système d'IRM. Les bobines de *shim* n'ont pas été représentées sur le schéma. Illustration adaptée de [Ansoerge \(2016, p. XV\)](#).

2.3.2 Aimant supraconducteur

L'aimant constitue le principal composant d'un système d'IRM. Il est chargé de générer le champ magnétique principal B_0 , qui doit être aussi homogène que possible. En réalité, l'homogénéité de B_0 est maximale dans une sphère virtuelle située au centre de l'imageur. La taille de cette sphère dépend des dimensions et de la qualité de l'aimant. Les systèmes d'IRM actuels offrent une large gamme de champs magnétiques allant de moins de 1 T pour les plus faibles, jusqu'à 11.7 et 17.0 T pour les IRM de recherche respectivement cliniques et précliniques de la plateforme *Neurospin* (Saclay, France) ([Quettier et al., 2018](#)). Typiquement, le champ magnétique d'un aimant d'IRM se situe entre 0.5 T et 3 T en clinique. Il existe des IRM à 7 T, destinés à la recherche. La réalisation de spectroscopies requière un aimant d'au moins 1.5 T ou idéalement plus. Comme indiqué en section B.6, les hauts champs offrent un meilleur RSB, ainsi qu'une augmentation de l'effet de déplacement chimique. L'augmentation de RSB apportée par les hauts champs magnétiques permet de diminuer le nombre d'excitations nécessaires à chaque acquisition. Ainsi, à durée d'acquisition égale, un plus haut champ permet l'acquisition de plus de lignes du plan de Fourier, contribuant à un meilleur échantillonnage spatial. Le design des aimants est variable, allant de cylindres plus ou moins larges à des aimants totalement ouverts. Cette section est consacrée

aux aimants supraconducteurs largement majoritaires, mais il en existe d'autres types (McRobbie, 2006, p. 169) brièvement présentés ci-dessous.

- Les aimants permanents utilisent un matériau induisant naturellement un champ magnétique de quelques dixièmes de Tesla (McRobbie, 2006, p. 169). Ces aimants sont peu coûteux et ne nécessitent aucun refroidissement. Ils permettent la conception d'aimants *ouverts*. Ils ont l'inconvénient d'être très lourds. Comme l'indique leur nom, leur champ magnétique ne peut être annulé. Il est à noter que le champ magnétique créé par ces aimants peut être vertical (c'est à dire dans la direction *sol-plafond*), ce qui nécessite l'utilisation d'antennes RF adaptées (voir en section 2.3.6).
- Les aimants résistifs sont quant à eux constitués d'une bobine de métal enroulée autour d'une structure en fer appelée pièce polaire. Le champ magnétique principal (< 1 T) y est généré par induction électromagnétique. Lorsqu'un solénoïde constitué de N spires de diamètre D régulièrement espacées est parcouru par un courant i sur une longueur l , il apparaît un champ magnétique B_0 tel que décrit par la relation 2.7 dans laquelle μ_0 est la perméabilité magnétique du vide. Les aimants résistifs sont très énergivores et nécessitent d'être constamment refroidis. (McRobbie, 2006, p. 169). Le besoin de champs magnétiques de plus en plus intenses a conduit à l'abandon progressif des aimants résistifs pour les aimants supraconducteurs. Ils sont aujourd'hui largement majoritaires (Kastler et Vetter, 2018, p. 255).

$$B_0 = \frac{\mu_0 N i}{\sqrt{l^2 + D^2}} \quad (2.7)$$

- Les aimants supraconducteurs (en anglais *superconducting magnets*) consomment moins d'énergie que les aimants résistifs et permettent de générer de plus hauts champs magnétiques. Leur coût de fabrication est plus élevé. Leur masse est importante (3000 à 4000 kg, hors cas des aimants *secs*). Les aimants supraconducteurs sont présentés en détail dans la suite de cette section.

2.3.2.1 Définition de la supraconduction

En 1911, Heike Kamerlingh Onnes (1853-1926), physicien néerlandais, découvre que la résistance électrique du mercure tend vers zéro en dessous d'une température critique évaluée à 4.25 K. (Levy, 2000, p. 271). Cette découverte est prolongée par d'intenses recherches tout au long du vingtième siècle pour comprendre ce phénomène et en tirer profit. L'origine *physique* de la supraconduction est toujours un objet de recherche fondamentale. Ses causes sont mieux établies depuis la fin des années 2000 (Doiron-Leyraud *et al.*, 2007).

Une définition simple de la supraconduction peut être énoncée comme suit. Certains matériaux, lorsqu'ils sont refroidis en dessous d'une température de transition caractéristique perdent leur résistance électrique et subissent dans le même temps un phénomène d'exclusion de champ magnétique dit *effet Meissner-Ochsenfeld* ou diamagnétisme parfait (effet non relié à la génération de B_0 en IRM). Dans une boucle de ce matériau dit *supraconducteur* un courant peut circuler quasi-indéfiniment sans perte. Les températures nécessaires à l'établissement de la supraconduction sont généralement proches du zéro absolu (Daintith *et al.*, 2005, p. 249).

La supraconduction offre de nombreuses applications, notamment la génération de champs magnétiques très intenses. L'effet Meissner-Ochsenfeld permet quant à lui la *sustentation* magnétique. En pratique, les applications de cet effet sont très limitées du fait de la température critique des matériaux. À l'heure actuelle, les applications faisant appel à la sustentation magnétique (trains à très grande vitesse, par exemple) utilisent des électroaimants. La recherche s'oriente aujourd'hui vers l'obtention de matériaux supraconducteurs à température ambiante. A ce jour, la supraconduction a été observée à des températures proches de 260 K² mais uniquement à très haute pression (Somayazulu *et al.*, 2019).

2. Soit -13.2 °C.

2.3.2.2 Structure d'un aimant supraconducteur en IRM

Un aimant supraconducteur se compose de trois principaux éléments :

- une bobine supraconductrice générant B_0 ,
- un blindage magnétique (et thermique),
- un cryostat maintenant la supraconduction.

Par ailleurs, la perte de la supraconduction de l'aimant, ou *quench*, entraîne une surchauffe du système et l'évaporation de l'hélium liquide chargé de le maintenir à sa température opérationnelle. Le système est donc complété par une cheminée permettant l'évacuation du gaz formé vers l'extérieur du bâtiment. La présence d'hélium gazeux dans l'air ambiant peut provoquer une asphyxie.

Bobine supraconductrice

Plusieurs alliages peuvent devenir supraconducteurs. C'est le cas du Nb_3Ti , supraconducteur en dessous de 7.7 K, économique mais limitant le champ magnétique à 9.4T (Robitaille et Berliner, 2006, p. 26). C'est le cas aussi du Nb_3Sn et du MgB_2 . La section des fils supraconducteurs peut être circulaire, rectangulaire, ou le plus souvent de type *wire-in-channel* (WIC, figure 2.15). La conduction du courant est d'autant plus importante que la section du fil est large.

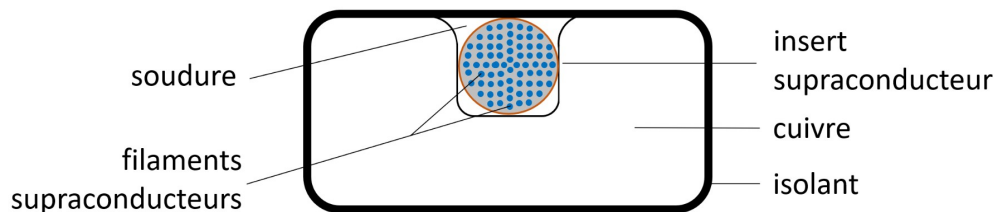


FIGURE 2.15 – Schéma représentant une section axiale de supraconducteur de type WIC. Illustration adaptée de Robitaille et Berliner (2006, p. 26).

Blindage magnétique

Les lignes de champ issues de l'aimant s'étendent au-delà de ce dernier dans les trois directions de l'espace. Le blindage magnétique permet de réduire cet effet. Il est parfois constitué de plaques de fer attachées à l'extérieur du cryostat ou incorporées dans ce dernier. Le blindage est en partie responsable de la masse totale de l'aimant. Certains aimants disposent d'un blindage dit *actif*. Dans ce cas, l'extrémité de la bobine supraconductrice se prolonge légèrement dans la direction opposée, ce qui annule partiellement le champ en dehors de l'aimant. (McRobbie, 2006, p. 172). Par ailleurs, dans certains designs d'aimant, le blindage magnétique est mis à profit pour maintenir la température du cryostat.

Cryostat

La bobine de l'aimant supraconducteur doit être maintenue à une température inférieure à un seuil proche du zéro absolu. Pour cette raison, elle est généralement immergée dans de l'hélium liquide (sauf dans le cas des aimants *secs* développé au paragraphe suivant), dont le point critique d'évaporation se situe à 4.2 K. Le cryostat est l'enceinte contenant cet hélium chargé de maintenir une température compatible avec la supraconduction. Pour limiter l'évaporation de l'hélium liquide, le cryostat est entouré de plusieurs *chambres* sous vide, utilisées comme blindage thermique. (McRobbie, 2006, p. 171). Les chambres les plus froides sont au plus proche du supraconducteur. Un cryoréfrigérateur est chargé d'extraire en permanence la chaleur du système. Le rôle et la technologie des cryoréfrigérateurs sont détaillés dans la section suivante.

2.3.2.3 Rôle des cryoréfrigérateurs en IRM

Un cryoréfrigérateur (*cryocooler*) est un dispositif capable de refroidir un milieu à une température tendant vers le zéro absolu. Les cryoréfrigérateurs sont utilisés dans de nombreux domaines de l'industrie, de la recherche et de la médecine (Radenbaugh, 2004). Comme tous les appareils de ce type, le fonctionnement du cryoréfrigérateur est basé sur un cycle thermodynamique, que l'on peut définir comme le processus au cours duquel une masse de gaz transite au travers de différents états, puis revient à son état initial (Sonntag et Van Wyken, 1991, p. 20). Les cryoréfrigérateurs utilisés en IRM utilisent le cycle de Gifford-McMahon (GMc), introduit en 1959 par William E. Gifford et Howard O. McMahon (Gifford, 1966).

Description du cycle de Gifford-McMahon

Globalement, le rôle du cryoréfrigérateur GMc est de récupérer la chaleur du cryostat grâce à une *tête froide* et de restituer cette chaleur dans un échangeur à distance de l'aimant au cours d'un cycle de quatre étapes illustré en figure 2.16 (Ross, 2016, p. 109).

1. Une vanne rotative connecte le circuit *haute pression* (gaz à la température du laboratoire) à un détendeur contenant un *régénérateur* mobile. Une poche de gaz *chaud* se constitue dans la zone chaude du détendeur.
2. Le régénérateur se déplace de la zone froide à la zone chaude du détendeur et le gaz le traverse. Il entre dans le régénérateur à température ambiante, cède de la chaleur au régénérateur, et en ressort avec une température très abaissée. La capacité du régénérateur à stocker la chaleur permet de conserver un important gradient de température entre ses extrémités. À ce stade, le gaz est prêt à subir son expansion.
3. La valve rotative connecte le détendeur au circuit *basse pression* qui *aspire* le gaz, provoquant son expansion. Cette expansion est isotherme grâce à la chaleur cédée par le cryostat au gaz. C'est durant cette étape que le cryostat est effectivement refroidi.
4. Finalement, le régénérateur se déplace à nouveau vers la zone froide du détendeur. Le gaz *froid* récupère la chaleur du régénérateur avant d'être aspiré vers le compresseur. La vanne rotative connecte à nouveau le circuit haute pression au détendeur et un nouveau cycle commence.

Composants du cryoréfrigérateur GMc

Un cryoréfrigérateur GMc se compose des éléments ci-dessous.

- Le compresseur permet d'établir une différence de pression entre les deux circuits du cryoréfrigérateur. Le compresseur peut se trouver à distance de la tête froide de l'IRM pour diminuer le bruit acoustique en salle. Le compresseur comprime l'hélium qui se détend ensuite dans la tête froide en *récupérant* la chaleur du cryostat. Cette chaleur est dissipée dans le cryocompresseur grâce à un échangeur thermique basé sur une circulation permanente d'eau glacée.
- La vanne rotative (*rotary valve*) assure le basculement entre le circuit basse pression et le circuit haute pression du cryoréfrigérateur avec une fréquence de l'ordre de 1 Hz.
- La tête froide du cryoréfrigérateur est principalement constituée d'un détendeur contenant un ou plusieurs régénérateurs. Les régénérateurs contiennent soit un maillage très fin soit un ensemble dense de particules d'un matériau spécifiquement choisi pour sa haute capacité thermique (Ross, 2016, p. 120). Ce composant se déplace au sein de la tête froide de façon synchronisée avec la vanne rotative (1 Hz). L'ensemble provoque toutes les secondes un bruit métallique audible à proximité de l'aimant. La durée de vie d'une tête froide est limitée (de 1 an à 3 ans) (Radenbaugh, 2004). Le changement de la tête froide est une opération lourde de maintenance qui doit être régulièrement réalisée. Il existe une alternative à ce procédé, nommée *pulse-tube expanders*, dans laquelle il n'y a pas de mouvement du régénérateur.

- Le cryoréfrigérateur nécessite l'utilisation d'un fluide thermique tel que l'hélium gazeux à 99.99% de pureté.

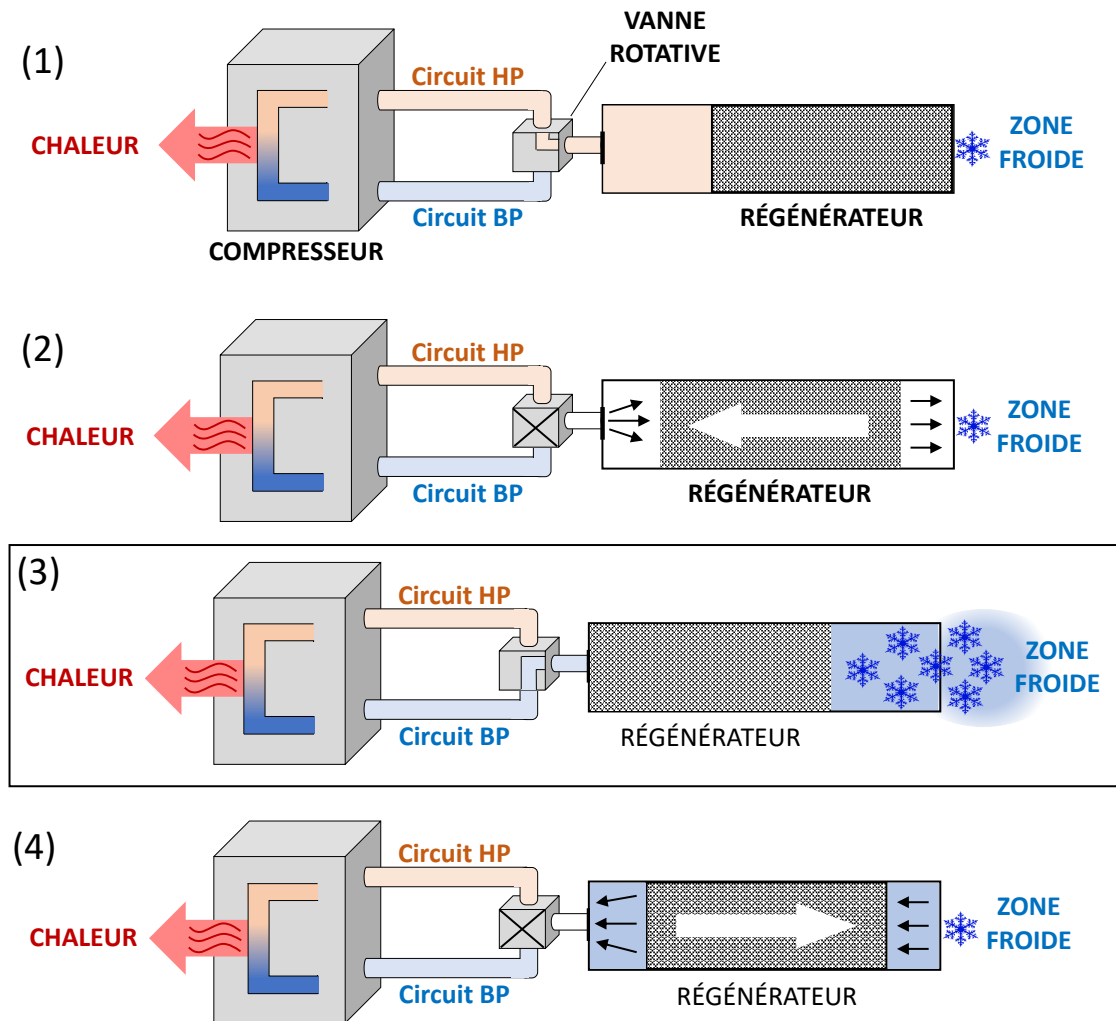


FIGURE 2.16 – Schéma du cycle thermodynamique de Gifford-McMahon. Schéma adapté de [Ross \(2016, p. 129\)](#). Les étapes du cycle sont décrites en section 2.3.2.3. L'étape (3), encadrée, est celle au cours de laquelle la tête froide est activement refroidie.

Importance croissante des cryoréfrigérateurs en IRM

Les cryoréfrigérateurs GMc sont intégrés aux premiers aimants supraconducteurs à la fin des années 1970 ([Ackermann *et al.*, 2002](#)). Leur rôle est alors de limiter l'évaporation de l'hélium liquide assurant la supraconduction des bobines de l'aimant. Les premiers cryoréfrigérateurs à deux étages, mis au point en 1985 (exemple en figure 2.17), permettent de réduire par cinq la consommation horaire d'hélium des aimants en refroidissant deux chambres, l'une remplie d'hélium liquide, l'autre d'azote liquide (*nitrogen*).

L'hélium étant une ressource coûteuse et limitée, la réduction de sa consommation a permis une réelle démocratisation de l'IRM et son développement dans l'univers hospitalier et non plus seulement universitaire ([Ackermann *et al.*, 2002](#)).

Une étape importante du développement de l'IRM est franchie en 1993, avec l'installation à

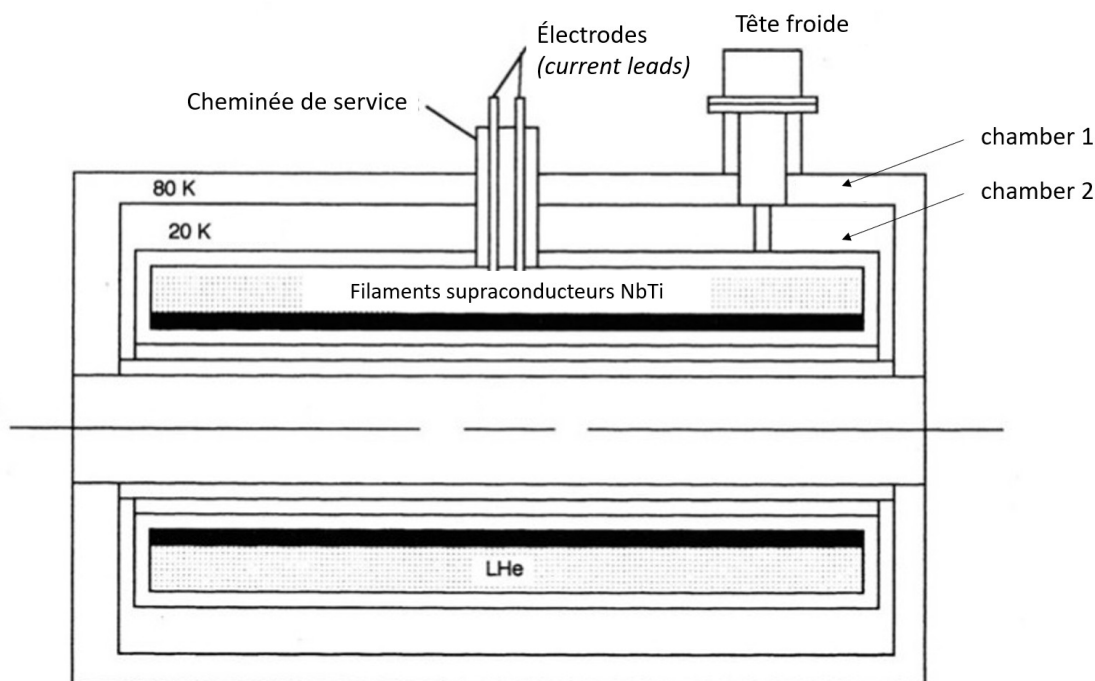


FIGURE 2.17 – Coupe sagittale de l’aimant Signa 1.5 T commercialisé par General Electric Healthcare dans les années 1980. Un cryostat GMc à deux étages assure le blindage thermique du supraconducteur baignant dans l’hélium liquide dont l’évaporation est évaluée à 0.2 l/h.

Boston (USA) d’un aimant supraconducteur de 0.5 T, basé sur l’intégration d’un cryoréfrigérateur à deux étages permettant de descendre à une température de 10 K³ dans la chambre la plus froide (Laskaris *et al.*, 1995). Ce système a deux particularités remarquables : il est *ouvert*, ce qui permet des interventions médicales en cours d’acquisition (voir la photographie en figure 2.18), et pour la première fois le refroidissement du supraconducteur (Nb_3Sn) est entièrement réalisé par conduction, sans hélium liquide. Cette technologie réduit la dimension du cryostat et permet ce design original de l’aimant contraire à l’habituel *tunnel* redouté par les patients claustrophobes. Ce système est un précurseur des aimants secs.

En 1996, GE-MRI développe un système clinique assurant une quasi absence d’évaporation de l’hélium liquide du cryostat (*zero boil off*, ZBO). La température atteinte par ce cryostat descend jusqu’à 4.2 K⁴. Les avantages de ce système ZBO par rapport aux générations précédentes sont nombreux. Il offre notamment une meilleure compacité pour un coût de fabrication et de maintenance réduits. De plus, cet aimant est plus *ouvert* et plus léger.

Dans les années 2000, la tendance à la diminution progressive de l’utilisation de l’hélium liquide se poursuit grâce au développement des systèmes ZBO (Ross, 2016) qui deviennent la référence (Cosmus et Parizh, 2011), et des *aimants secs*, dont le cryostat ne contient pas du tout de liquide cryogénique tel que l’hélium ou l’azote. Dans les aimants secs, le cryoréfrigérateur assure le maintien de la supraconductivité par conduction. Le cryostat est entouré d’une enceinte sous vide.

L’hélium ne peut être synthétisé et continue de fait à être prélevé dans des gisements naturels, ce qui en fait une ressource rare et coûteuse. Son prix de plusieurs dizaines d’euros le litre, est voué à une forte augmentation dans les prochaines années⁵, ce qui accroît d’autant plus l’attrait des

3. -263.2 °C

4. -269.0 °C

5. Source interne Philips France, citée dans *La course des fabricants d’IRM pour réduire leur dépendance à l’hélium*, in *Capital*, publié le 12/10/2018.

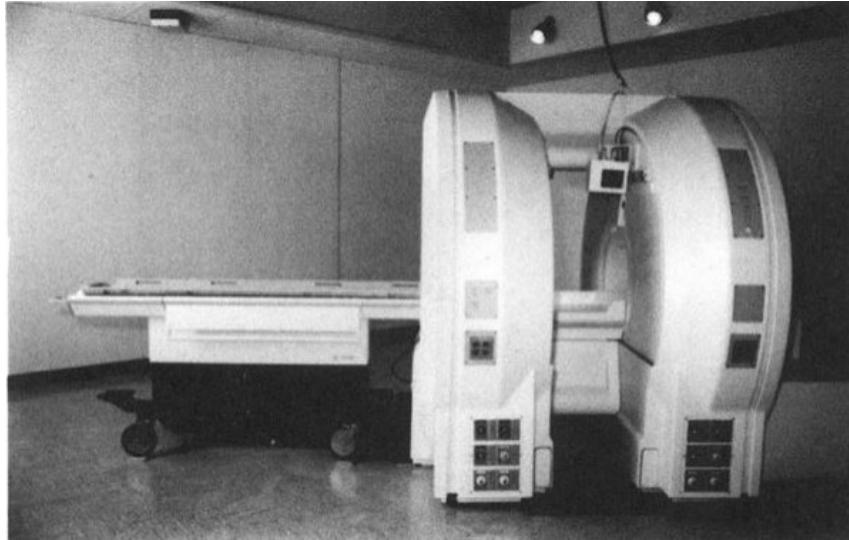


FIGURE 2.18 – Aimant *ouvert* de l'IRM installé en 1993 au *Brigham and Women's hospital* de Boston, permettant une intervention médicale en cours d'examen.

fabricants pour les aimants secs. En 2016, General Electrics annonce l'arrivée d'une nouvelle technologie d'aimants baptisée *Freelium*. Selon le constructeur, ces aimants n'emploieraient qu'environ 1% de la quantité d'hélium d'un aimant *classique*, à champ magnétique équivalent⁶.

Mise en champ d'un aimant supraconducteur

La mise en champ de l'aimant, ou *energization*, est l'opération visant à atteindre la valeur nominale du champ magnétique B_0 du système. Lorsque cette valeur est atteinte, l'aimant est dans un mode de fonctionnement dit *persistant*, c'est à dire que le courant y circule sans apport d'énergie extérieur (Daintith *et al.*, 2005, p. 27). Le circuit de mise en champ de l'IRM se résume à ces éléments (figure 2.19) :

- la bobine supraconductrice,
- un commutateur *montée en champ/mode permanent* nommé *persistent switch*, constitué du même matériau que la bobine,
- un dispositif de contrôle de ce commutateur nommé *persistent switch heater (PSH)* (Dorri et Laskaris, 1995).

La mise en champ se déroule comme suit.

- Le PSH est mis en tension, et chauffe le *persistent switch* qui perd sa supraconductivité et se comporte comme une haute résistance.
- La source extérieure de courant est utilisée pour établir le courant dans la bobine. Lorsque l'aimant est sec, il est parfois nécessaire d'établir le courant par paliers afin d'éviter un *quench*.
- Lorsque la valeur nominale du courant de la bobine est atteinte, et qu'il circule sans perte, le PSH est éteint, le *switch* se refroidit jusqu'à devenir supraconducteur.
- A ce stade, le courant circule sans perte dans la bobine. Courants et champs magnétiques sont à leurs valeurs nominales.
- La source de courant est alors déconnectée par le biais des électrodes (*current leads*) la reliant à l'aimant.

6. Source : Documentation General Electrics. D. Pomerantz and T. Kellner, in *GE Report*, Novembre 2016.

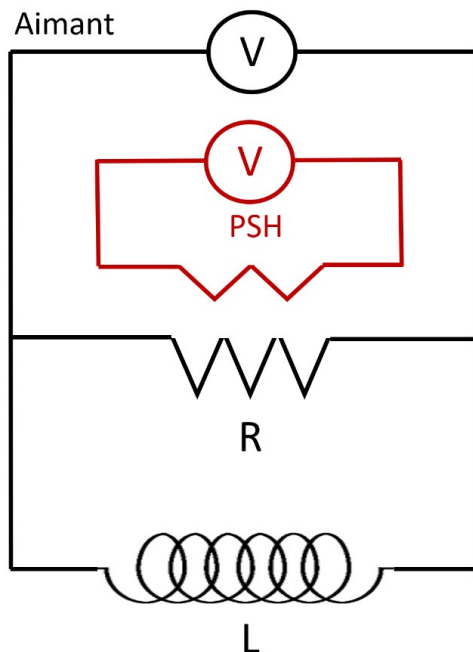


FIGURE 2.19 – Relation entre la bobine supraconductrice (notée L) générant le champ magnétique principal, le *switch* (commutateur, noté R) et le *persistent switch heater* (PSH).

Perte de la supraconductivité

Un aimant opérationnel (clinique) stocke une grande quantité d'énergie de l'ordre de 80 MJ (Daintith *et al.*, 2005, p. 27), qui va être dissipée en quelques dizaines de seconde lors d'un *quench*. La tension aux bornes d'une bobine est donnée par l'équation 2.8 dans laquelle L est l'inductance de la bobine, l'autre terme représentant la variation temporelle du courant.

$$U = L \frac{di}{dt} \quad (2.8)$$

Lors du *quench*, le courant dans la bobine passe de 200 A à 0 A en quelques secondes, ce qui peut occasionner de très fortes surtensions, comme l'indique l'équation 2.8. Pour une bobine dont l'inductance L est de 1000 H, la surtension atteint potentiellement 10000 V. Pour éviter cet effet, l'aimant est divisé en sections afin que la tension n'endommage pas la bobine. Un réseau de diodes-résistances est chargé d'absorber les surtensions et la chaleur générée. Ce réseau est monté sur le réservoir d'hélium et la chaleur est dissipée en toute sécurité dans l'hélium qui s'évapore dans un circuit adapté. Les aimants secs sont quant à eux dénués d'hélium liquide. La procédure est donc simplement l'inverse de celle qui a été décrite précédemment. Idéalement, lorsque le *quench* est volontaire, la source de courant est à nouveau connectée à l'aimant, le PSH est allumé, puis la tension et le courant de la source sont progressivement descendus à zéro. Ainsi, selon le type de cryostat employé, le *quench* d'un aimant n'a pas les mêmes conséquences. En effet, dans les aimants à cryostat liquide, le *quench* va de paire avec une évaporation totale de l'hélium qu'il faudra remplacer lors de la prochaine mise en champ. Pour les aimants secs en revanche, la remise en champ est simple et n'engendre pas de surcoût.

2.3.3 Bobines de gradients

Les bobines de gradients assurent les gradients de champ magnétiques dans les trois plans de l'espace. Ces gradients sont nécessaires à l'encodage spatial du signal. La force du gradient s'exprime

en mT/m. En clinique, ils sont de l'ordre de plusieurs dizaines de mT/m. En préclinique, où de très fines structures sont étudiées, les valeurs de gradients peuvent atteindre plusieurs centaines de mT/m. Les forts gradients sont requis pour une haute résolution spatiale.

Les gradients requièrent un temps de montée et un temps de descente : le tracé de l'amplitude d'un gradient en fonction du temps est un trapèze et non un rectangle. Le *slew rate*, exprimé en T/m/s est le quotient de l'amplitude maximal d'un gradient par le temps de montée en amplitude de ce dernier. En clinique les *slew rates* sont de l'ordre de 20 à 150 T/m/s. En préclinique ces valeurs peuvent s'élever à plusieurs milliers de T/m/s.

Le gradient de sélection de coupe peut être obtenu par une paire de bobines (configuration dite de *Maxwell pair*) dans lesquelles le courant circule en sens inverse. La linéarité optimale de gradient est obtenue quand les deux bobines sont séparées par la distance représentée par le rayon de la bobine multiplié par $\sqrt{3}$. D'autres bobines sont composées de spirales espacées de façon irrégulière. Les gradients G_ϕ et G_ω sont obtenus par un assemblage de bobines dans une configuration dite de *Golay* (aussi appelée *double-saddle*) incluant quatre bobines permettant de générer un champ magnétique quadripolaire. Un deuxième assemblage *double-saddle* permet de générer le gradient orthogonal. Les configurations de Maxwell-pair et de Golay sont illustrées en figure 2.20. La linéarité des gradients est une caractéristique essentielle du système afin d'éviter des distorsions de l'image.

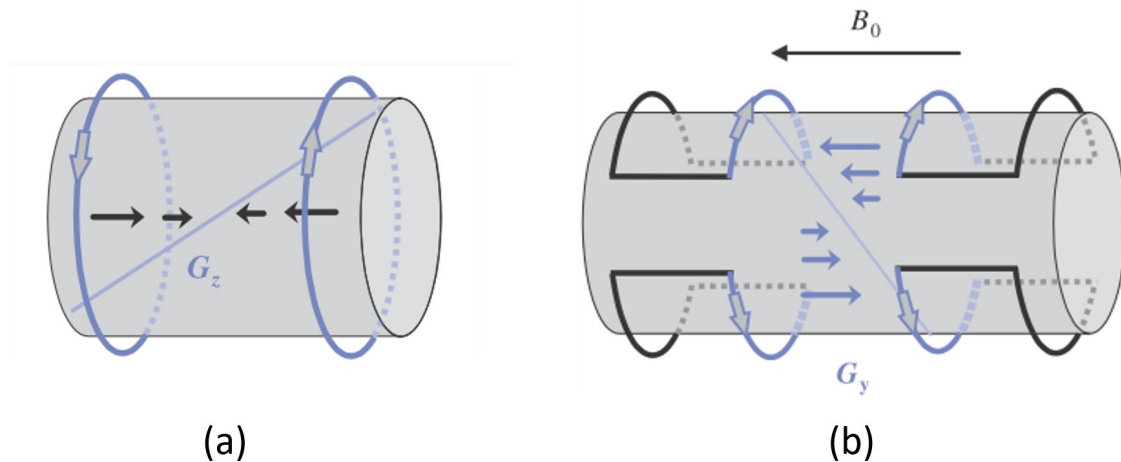


FIGURE 2.20 – Configuration de Maxwell-pair et de Golay pour les bobines de gradients (respectivement utilisées pour générer des gradients de champ magnétique selon l'axe z et selon les axes x et y). Illustration adaptée de (McRobbie, 2006, p. 174).

2.3.4 Shim passif

Le *shim* (qui peut être traduit par *cale*) passif est un dispositif constitué d'un ensemble de pièces ferromagnétiques (figure 2.21). Il est inséré autour du tunnel et a pour fonction de garantir un haut degré d'homogénéité de B_0 . Le terme *passif* se réfère au fait qu'il s'agit d'un dispositif *physique* implanté lors de la fabrication de l'aimant et personnalisé pour compenser spécifiquement les faiblesses de celui-ci. Les lamelles ferromagnétiques du *shim* passif sont agencées lors d'une étude d'optimisation réalisée avec un programme assurant une estimation volumique de B_0 au travers du champ de vue. Le *shim* passif est prolongé par son équivalent actif.

2.3.5 Bobines de shim

Tout comme le *shim* passif, les bobines de *shim* ont pour rôle le maintien d'un bon niveau d'homogénéité de B_0 . Le *shim* actif est modulé avant chaque acquisition en fonction du contenu du

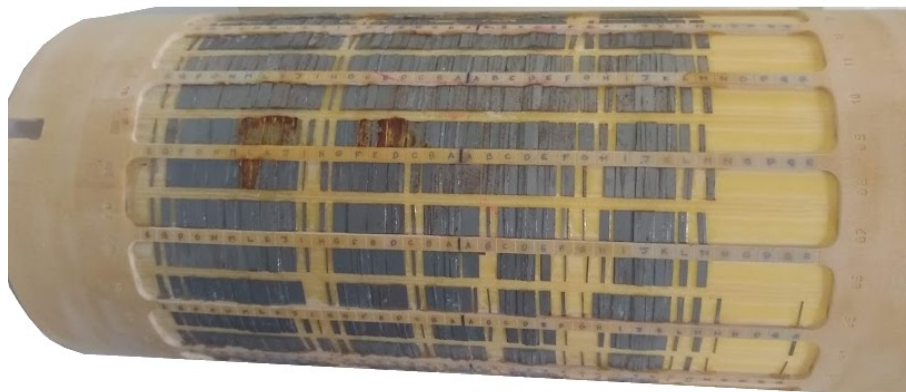


FIGURE 2.21 – Photographie du dispositif de *shim* passif extrait de l'aimant du système IMAPPI de Phase 3 lors d'une maintenance. On distingue l'agencement de lamelle ferromagnétiques (en gris) autour du cylindre-support s'insérant dans l'aimant.

champ de vue. Les bobines de *shim* produisent des champs magnétiques se superposant à B_0 . Les courants sont réglés par le biais d'un programme informatique, de façon manuelle ou automatique. Globalement, le processus d'optimisation à la base du *shim* revient à minimiser la largeur à mi-hauteur du pic spectrométrique mesuré.

2.3.6 Antennes radiofréquences

En IRM, les antennes RF peuvent être classées en trois groupes en fonction de leur rôle dans le système.

- Les antennes émettrices (en anglais *transmitter coils*, souvent notées Tx) sont chargées de générer l'onde RF et de la transmettre au milieu étudié. B_1 doit être le plus homogène possible dans le volume imagé.
- Les antennes réceptrices (*receiver coils*, Rx) réceptionnent le signal de RMN. Elles doivent être placées au plus près du patient pour maximiser le RSB.
- Les antennes émettrices-réceptrices (Tx/Rx) sont capables des deux fonctions. Lorsque l'antenne est de type Tx/Rx, un commutateur est utilisé pour passer de l'un à l'autre des circuits, ce qui protège le circuit récepteur des hautes tensions générées durant les acquisitions et permet de s'affranchir du bruit généré par le circuit d'émission.

Par ailleurs, on trouve plusieurs designs d'antennes, tels que :

- l'antenne corps entier,
- les antennes volumiques,
- les antennes surfaciques.

Les antennes se distinguent par la polarisation des ondes qu'elles génèrent, comme exposé à la section suivante. Une photographie des antennes du système TEP/IRM intégré du projet IMPPI est proposé en figure 4.12, page 136.

Principe de la production d'impulsions RF par l'antenne

Une antenne Tx (ou Tx/Rx) doit permettre de générer une impulsions RF de forme prédéterminée. Cette onde est produite par induction électromagnétique à partir d'un courant circulant dans l'antenne. D'un point de vue électronique, les antennes RF sont des dispositifs relativement simples, constitués d'une bobine d'induction de forme et de taille variable et d'un ou plusieurs condensateurs connectés en parallèle avec une résistance. Une antenne Tx émet une onde RF dont

la fréquence, la bande passante, l'amplitude et la phase sont précisément connus. Ces quatre caractéristiques de la RF vont déterminer respectivement la position de la coupe sélectionnée par le gradient G_{ss} , sa largeur, le degré de bascule de l'aimantation nette et la direction d'application dans le référentiel tournant $(x'y')$. L'onde RF est de la forme suivante :

$$S(t) = \cos(\omega_{ss}t + \phi), \quad (2.9)$$

avec :

$$\omega_{ss} = \omega_0 \pm \Delta\omega. \quad (2.10)$$

Les premières antennes étaient faites de boucles à l'intérieur desquelles circulait le courant. Ce type d'antenne fait osciller B_1 dans un seul plan, et la polarisation des ondes qu'elles génèrent est dite linéaire. L'inconvénient des antennes à polarisation linéaire est qu'une des composantes de l'onde générée ne participe pas à la mise en résonance du système et dissipe inutilement de l'énergie dans les tissus. Ce problème a été réglé par la création d'antennes en quadrature (antennes *birdcage*, par exemple), assurant une polarisation circulaire de l'onde RF. Avec ces antennes, toute l'énergie de l'onde est utilisée pour la résonance des protons. Lorsqu'elles sont également réceptrices, les antennes en quadrature permettent de réceptionner deux signaux déphasés de 90° , assimilables à la composante réelle et à la composante imaginaire du SIL, comme discuté en section B.7 (p.351). La détection en quadrature permet un meilleur RSB par rapport aux antennes à polarisation linéaire (Kastler et Vetter, 2018, p. 258).

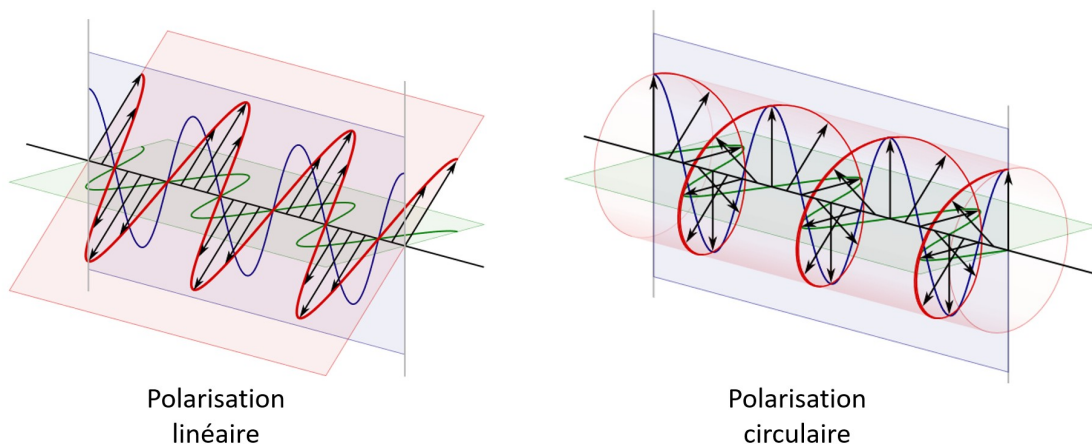


FIGURE 2.22 – Illustration de la propagation d'une onde électromagnétique dans le cas d'une polarisation linéaire (à gauche) et d'une polarisation circulaire (à droite).

Antennes corps entier

Dans certains systèmes, une antenne corps entier est intégrée directement dans l'aimant. Comme son nom l'indique son champ de vue est très large. Sa sensibilité est en revanche fort limitée, du fait de la distance avec le patient.

Antennes volumiques

Le design des antennes volumiques est conditionné par plusieurs facteurs. Leur forme est adaptée à la région anatomique étudiée, permettant d'améliorer le RSB des images produites. Le champ B_1 généré doit être orthogonal à B_0 . Or, en fonction de l'aimant, B_0 peut être orienté dans la direction *tête-pieds* (cas le plus fréquent), ou dans la direction *sol-plafond*. Le design d'une antenne doit tenir compte de l'orientation du champ magnétique B_0 . Les antennes de type *cage à oiseaux* (antennes *birdcage*) sont utilisées dans le premier cas, tandis que des solénoïdes sont préférés dans

le deuxième cas (McRobbie, 2006, pp. 175-185). Les antennes *birdcage* ont l'avantage de provoquer une polarisation circulaire de B_1 . Une antenne de ce type est composée de deux structures circulaires dites *end-rings* connectées par un nombre pair N de conducteurs rectilignes dits *legs* ou *jambes* (figure 2.23). Deux conducteurs adjacents forment une boucle avec la portion d'anneau qui les relie. Un condensateur est intégré dans cette boucle. L'ensemble va générer un *ralentissement* de la circulation du courant sous la forme d'un déphasage $\Delta\phi(\omega) = 2\pi M/N$. Dans cette relation, M est le mode de résonance ($1 \leq M \leq N/2$), généralement égal à 1. (McRobbie, 2006, p. 182).

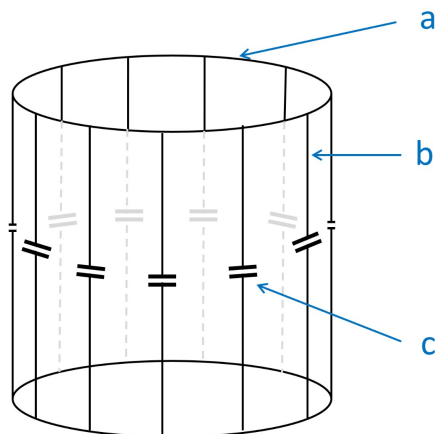


FIGURE 2.23 – Schéma illustrant la composition d'une antenne de type *birdcage* en configuration *low-pass* (ici représentée verticalement). (a) Boucle *end-ring*, (b) conducteur ou jambe, (c) un des condensateurs du circuit. En configuration *high-pass*, les condensateurs sont situés sur les boucles, entre les extrémités des jambages. Le champ B_0 est parallèle aux jambages de l'antenne.

Antennes surfaciques

Les antennes de surface offrent une bonne résolution spatiale et un RSB élevé au détriment de la taille du champ de vue. Les antennes de surface en réseau phasé, composées de plusieurs récepteurs, permettent d'augmenter d'explorer de plus larges zones. Ce type d'antenne nécessite plusieurs canaux de réception du signal et un traitement du signal adapté pour reconstruire l'image.

Références bibliographiques du Chapitre 2

- Ackermann R. A., Herd K. G., et Chen W. E. Advanced Cryocooler Cooling for MRI Systems. *In* Ross R. G., editor, Cryocoolers 10, pages 857–867. Kluwer Academic Publishers, Boston, 2002.
- Ansorge R. The Physics and Mathematics of MRI. IOP Publishing, 2016.
- Cosmus T. C. et Parizh M. Advances in Whole-Body MRI Magnets. IEEE Transactions on Applied Superconductivity, 21(3) : 2104–2109, June 2011.
- Daintith J., Rennie R., et Facts on File I., éditeurs. The facts on file dictionary of physics. Facts on File science library. Facts On File, New York, 4th ed edition, 2005.
- Doiron-Leyraud N., Proust C., LeBoeuf D., Levallois J., Bonnemaïson J.-B., Liang R., Bonn D. A., Hardy W. N., et Taillefer L. Quantum oscillations and the Fermi surface in an underdoped high-Tc superconductor. Nature, 447(7144) : 565–568, May 2007.
- Dorri B. et Laskaris E. Persistent superconducting switch for cryogen-free MR magnets. IEEE Transactions on Applied Superconductivity, 5(2) : 177–180, June 1995.
- Garroway A. N., Grannell P. K., et Mansfield P. Image formation in NMR by a selective irradiative process. Journal of Physics C : Solid State Physics, 7(24) : L457–L462, December 1974.
- Gifford W. E. The Gifford-McMahon Cycle. *In* Timmerhaus K. D., editor, Advances in Cryogenic Engineering, pages 152–159. Springer US, Boston, MA, 1966.
- Hinshaw W. S. Image formation by nuclear magnetic resonance : The sensitive-point method. Journal of Applied Physics, 47(8) : 3709–3721, August 1976.
- Kastler B. et Vetter D. Comprendre l'IRM (8ème édition). Elsevier Masson, 2018. OCLC : 1026755244.
- Laskaris E., Ackermann R., Dorri B., Gross D., Herd K., et Minas C. A cryogen-free open superconducting magnet for interventional MRI applications. IEEE Transactions on Applied Superconductivity, 5(2) : 163–168, June 1995.
- Lauterbur P. C. Image Formation by Induced Local Interactions : Examples Employing NMR. Nature, 242, 1973.
- Levy L.-P. Magnétisme et supraconductivité. Edp sciences edition, 2000.
- Lipton M. L. Totally Accessible MRI. Springer New York, New York, NY, 2008.
- Mansfield P. et Maudsley A. A. Line scan proton spin imaging in biological structures by NMR. Physics in Medicine and Biology, 21(5) : 847–852, September 1976.
- McRobbie D. W. MRI from picture to proton. Cambridge University Press, Cambridge, UK ; New York, 2006. OCLC : 181655274.
- Quettier L., Aubert G., Belorgey J., Berriaud C., Billotte G., Bourquard A., Bredy P., Dubois O., Gilgrass G., Guihard Q., Jannot V., Juster F.-P., Lannou H., Molinie F., Nusbaum M., Nunio F., Payn A., Schild T., Schweitzer M., Scola L., Sinanna A., Stepanov V., et Vedrine P. Manufacturing Completion of the Iseult Whole Body 11.7 T MRI System. IEEE Transactions on Applied Superconductivity, 28(3) : 1–4, April 2018.
- Radenbaugh R. Refrigeration for superconductors. Proceedings of the IEEE, 92(10) : 1719–1734, October 2004.

- Rinck P. A., Books on Demand, et European Magnetic Resonance Forum. Magnetic resonance in medicine : a critical introduction : the basic text book of the European Magnetic Resonance Forum. Books on Demand, Norderstedt, 2018. OCLC : 1084559323.
- Robitaille P.-M. et Berliner L. J., editeurs. Ultra high-field magnetic resonance imaging. Numéro v. 26 *in* Biological magnetic resonance. Springer, New York, NY, 2006.
- Ross R. G. Refrigeration Systems for Achieving Cryogenic Temperatures. page 57, 2016.
- Sanders J. K. M. et Hunter B. K. Modern NMR Spectroscopy. Oxford University Press. 1987.
- Somayazulu M., Ahart M., Mishra A. K., Geballe Z. M., Baldini M., Meng Y., Struzhkin V. V., et Hemley R. J. Evidence for Superconductivity above 260 K in Lanthanum Superhydride at Megabar Pressures. Physical Review Letters, 122(2), January 2019.
- Sonntag R. E. et Van Wyken G. J. Introduction to Thermodynamics, Classical and Statistical. John Wiley & Sons, Inc., 1991.
- Welti D. et Ernst R. R. NMR Fourier Zeugmatography. page 15, 1974.

Imagerie TEP/IRM

Sommaire

3.1	Intérêt de la TEP-IRM	99
3.2	Sources d'interférence entre les systèmes TEP et IRM	100
3.2.1	Force de Lorentz	100
3.2.2	Susceptibilité magnétique	101
3.2.3	Courants de Foucault	101
3.2.4	Dérèglement des antennes RF	102
3.2.5	Variations de température	102
3.2.6	Vibrations mécaniques	102
3.2.7	Atténuation des photons gamma	103
3.2.8	Interférences électromagnétiques	103
3.3	Vue d'ensemble des systèmes TEP/IRM	106
3.3.1	Systèmes TEP/IRM séquentiels	107
3.3.2	Systèmes simultanés	108
3.4	Correction d'atténuation en TEP-IRM	113
3.4.1	Recalage préalable des données de TEP et d'IRM	114
3.4.2	Correction d'atténuation basée sur les données d'IRM	115
3.4.3	Correction d'atténuation basée sur l'imagerie TEP	115

Ce chapitre présente l'évolution du design des systèmes TEP/IRM ainsi que les principales sources d'interférence entre les deux modalités justifiant l'étude de compatibilité décrite dans la deuxième partie du manuscrit.

3.1 Intérêt de la TEP-IRM

Dans les années 1990, les scanners à rayons X (ou tomodesitométriques, TDM) ont été progressivement accolés aux imageurs TEP. La tomodesitométrie est une imagerie morphologique permettant à la fois une bonne visualisation de l'anatomie et l'application d'une correction d'atténuation¹ qui améliore la justesse des données quantitatives. Aujourd'hui 90% des imageurs TEP vendus sont des machines combinées (Carrio et Ros, 2013, p. 1). Ces appareils simplifient le recalage des images issues des deux modalités et le déroulement des opérations entre l'arrivée du patient et le post-traitement des images.

1. Voir en section 1.4.2, p. 52.

Cependant, la TDM n'est pas dénuée d'inconvénients. Ses principales limites sont un faible contraste tissulaire et une importante exposition du patient aux rayonnements ionisants. L'imagerie multimodale TEP/IRM est une alternative avantageuse à la TEP/TDM, notamment en recherche clinique et préclinique. La TEP/IRM permet une meilleure visualisation des tissus mous avec une irradiation plus faible. Bien que les bénéfices de la TEP/IRM en routine fassent encore l'objet de débats (Vandenberghe et Marsden, 2015), sa supériorité est établie pour les explorations nécessitant une excellente discrimination tissulaire : cerveau, sein, ou encore abdomen et pelvis (Vandenberghe et Marsden, 2015). En préclinique, le niveau de contraste tissulaire de l'IRM est très supérieur à celui offert par les scanners RX. L'IRM offre une gamme variée de séquences adaptées aux différentes régions anatomiques (Vandenberghe et Marsden, 2015) et un large panel de techniques telles que la spectroscopie RMN et les imageries fonctionnelles, qui sont à la fois des outils de recherche fondamentale et de diagnostic clinique (Fraum *et al.*, 2016). Les systèmes TEP/IRM sont plus complexes à concevoir que les TEP/TDM (Vandenberghe et Marsden, 2015). L'incompatibilité entre le champ magnétique intense de l'IRM et le mouvement des électrons au sein des tubes photomultiplicateurs de la TEP a longtemps été un frein à la fusion des instrumentations de ces deux modalités. De plus, le champ magnétique principal, les forts gradients de champs magnétiques et les ondes radiofréquences employées en IRM peuvent affecter l'émission lumineuse des cristaux scintillants (Cumulat *et al.*, 1990), et interférer avec l'électronique de détection. À l'inverse, la présence du système TEP peut dégrader l'homogénéité du champ magnétique principal, perturber le fonctionnement des antennes, ou encore interférer avec l'électronique de l'IRM. Les progrès technologiques principalement réalisés dans les années 2000 ont permis l'intégration progressive de photodétecteurs au sein même de l'aimant d'IRM. Les scintillateurs les plus adéquats pour une utilisation conjointe de l'IRM ont été sélectionnés. En outre, l'émergence des photodétecteurs solides a fortement contribué à simplifier le design des systèmes TEP/IRM, et à diminuer les interférences réciproques. Par ailleurs, la reconstruction en TEP peut être affinée grâce à l'utilisation de données dérivées de l'IRM. Bai *et al.* (2013) ont consacré une revue de la littérature à ce sujet.

3.2 Sources d'interférence entre les systèmes TEP et IRM

Les données issues d'exams de TEP/IRM peuvent être affectées par les interférences réciproques entre les deux modalités, dont les principales causes sont présentées dans cette section.

3.2.1 Force de Lorentz

Le champ B_0 est la composante centrale d'un système d'IRM. Il s'agit, comme détaillé dans le chapitre précédent, d'un champ magnétique très intense (de 1.5 T à 7 T en général). Son homogénéité est un paramètre critique pour la justesse de l'encodage spatial et pour l'obtention d'une image dénuée d'artéfact. Il est donc nécessaire de limiter l'effet de la TEP sur l'homogénéité de B_0 . Par ailleurs, le champ magnétique principal provoque l'apparition de forces (figure 3.1) sur les particules chargées qui le traversent. Ces forces, nommées en hommage à Hendrik Antoon Lorentz (1853-1928) réduisent le libre parcours moyen du positon et peuvent de ce fait améliorer la résolution spatiale en TEP (Huang *et al.*, 2014, Hammer *et al.*, 1994). En revanche, elles interdisent l'utilisation des photomultiplicateurs conventionnels (Peng *et al.*, 2010) dont les performances sont drastiquement réduites à partir de quelques mT (Vandenberghe et Marsden, 2015). Les forces de Lorentz f sont décrites par l'équation 3.1 dans laquelle \vec{B} est un champ magnétique, q la charge de la particule, \vec{v} sa vitesse, et θ est l'angle entre \vec{v} et \vec{B} (Daintith *et al.*, 2005, p. 144).

$$\vec{F} = q\vec{v} \wedge \vec{B} = qvB \sin \theta \quad (3.1)$$

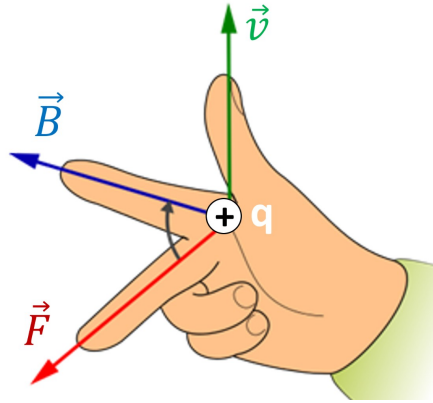


FIGURE 3.1 – Illustration de la force de Lorentz, qui peut être représentée par la règle des trois doigts de la main droite. \vec{F} est la force de Lorentz, q indique la position de la charge, \vec{v} la direction du vecteur vitesse de la particule, \vec{B} le champ magnétique, θ est l'angle formé par ces deux derniers paramètres.

3.2.2 Susceptibilité magnétique

La susceptibilité magnétique est une grandeur (sans unité) caractérisant la capacité d'un matériau à s'aimanter sous l'effet d'un champ magnétique. Plus la susceptibilité magnétique d'un matériau augmente, plus il altérera le champ magnétique à ses environs. C'est pourquoi les objets de forte susceptibilité magnétique doivent être tenus à l'écart du champ de vue (à l'intérieur comme à l'extérieur de ce dernier). Pour cette raison, les cristaux scintillateurs à base de gadolinium tels que le GSO ou le LGSO sont à proscrire en TEP/IRM (Vandenberghe et Marsden, 2015).

3.2.3 Courants de Foucault

Les courants de Foucault (*eddy currents* en anglais), nommés ainsi en hommage à Léon Foucault (1819-1868), naissent par induction électromagnétique. En effet, un champ magnétique variable provoque dans une boucle conductrice l'apparition d'une force électromotrice ϵ proportionnelle au taux de variation du champ magnétique, comme exprimé dans la relation 3.3, dans laquelle Θ est le flux de B à travers la boucle formant une surface S .

$$d\epsilon = \vec{B} \cdot d\vec{S} \quad (3.2)$$

$$\epsilon = - \frac{d\Theta}{dt} \quad (3.3)$$

Les ondes radiofréquences tout comme les gradients de champ magnétique peuvent induire ce type de courants dans toute structure conductrice à proximité (figure 3.2), et ces structures produisent à leur tour un champ magnétique. Un courant disparaissant avant l'application du gradient de lecture du signal engendre un déphasage élargissant le pic de RMN. Si au contraire le courant se maintient durant l'application du gradient de lecture, l'encodage spatial est altéré, et l'image peut souffrir de distorsions. Cet effet se matérialise essentiellement sur les images de phase pour un remplissage linéaire du plan de Fourier. Les courants de Foucault doivent faire l'objet d'une attention particulière dans le contexte de l'imagerie de phase ou de diffusion (EPI). Lorsque l'espace k est rempli de façon complexe (cercle, *zigzag*), les conséquences sont potentiellement plus lourdes (distorsions, artefacts). Par ailleurs, les courants de Foucault peuvent être sources de dérèglement des antennes, d'interférences électromagnétiques, ou encore de variations de température dans le matériel et dans le contenu du champ de vue. Par ailleurs, le passage du courant dans les gradients provoque des vibrations mécaniques et le bruit acoustique caractéristique de l'IRM.

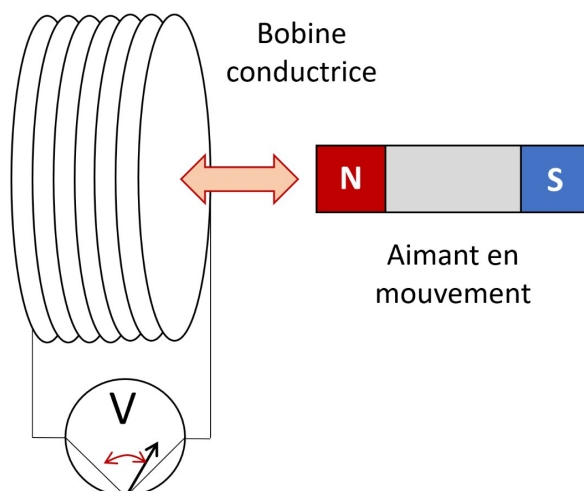


FIGURE 3.2 – Illustration de la loi de l'induction électromagnétique à la base de l'apparition des courants de Foucault. Le mouvement d'un aimant à proximité d'une bobine conductrice provoque l'apparition d'une force électromotrice au sein de cette dernière.

3.2.4 Dérèglement des antennes RF

Le champ magnétique résultant d'un courant de Foucault s'oppose à celui qui lui a donné naissance. Ces courants provoquent de ce fait une perte d'énergie pouvant altérer le fonctionnement normal des gradients de champ magnétique et des ondes radiofréquences. En outre, cet effet provoque une baisse du RSB des antennes RF et limite le taux de variation des gradients de champ magnétique (ou *slew rate*).

3.2.5 Variations de température

Lorsqu'un courant de Foucault survient dans un conducteur non idéal, ce dernier subit un échauffement par effet Joule. Cet effet doit être l'objet d'une attention particulière dans le cas de l'utilisation de photodétecteurs solides (APD, SiPM), dont le gain est justement modulé par leur température². Une variation de température peut par exemple provoquer dans les APDs une variation de gain de 3.5% par degré Kelvin (Carrio et Ros, 2013, p. 4). Dans le cas des SiPM, les changements de température modifient la tension de claquage, ce qui entraîne des changements d'efficacité de détection, de rémanence, et de gain, et *in fine* contribuent à dégrader la résolution en énergie du détecteur et sa sensibilité. Le caractère quantitatif des données TEP produites peut être altéré (España et al., 2010). Certaines séquences mobilisant fortement les gradients de champ magnétiques (EPI par exemple) engendrent des échauffements locaux et furtifs, qui ne peuvent être pris en compte par le système.

3.2.6 Vibrations mécaniques

L'interaction de B_0 avec les courants variables dans le temps circulant dans les bobines de gradients provoque des forces de Lorentz au sein de ces dernières. Elles se manifestent par des vibrations, responsables du bruit acoustique intense de l'IRM. Ces vibrations peuvent se transmettre aux autres éléments du système, provoquant parfois des artefacts (Gallichan et al., 2009). Les vibrations de basse fréquence (<100 Hz) sont les plus délétères pour l'image produite. Leur amplitude augmente avec l'intensité de champ magnétique, l'intensité des courants des gradients,

2. Voir au Chapitre 1, en sections 1.1.5.4 et 1.1.5.5, pp. 30 et suivantes.

et le diamètre de la bobine (Carrio et Ros, 2013, p. 4). La longueur de la bobine et son élasticité vont déterminer la fréquence des vibrations, tandis que la viscosité du matériel qui la constitue va influencer sur leur atténuation (Tomasi et Ernst, 2006). Les blindages magnétiques actifs³, atténuent ce problème. Concernant la TEP, l'absence de données publiées sur le sujet ne permet pas encore de conclusions définitives. Il n'est cependant pas exclu que l'exposition continue à des vibrations mécaniques puisse être une source d'usure prématurée du système. Par ailleurs, l'absence de résonance des matériaux sous l'effet des vibrations de l'IRM doit être vérifiée lors de l'assemblage d'un système combiné TEP/IRM (Carrio et Ros, 2013, p. 4).

3.2.7 Atténuation des photons gamma

Lorsque l'antenne radiofréquence est située à l'intérieur du détecteur TEP, les photons gamma issus du patient traversent l'épaisseur de l'antenne et y subissent des diffusions et des absorptions conduisant à une baisse non négligeable du RSB et à une hausse de la fraction diffusée du système. Compte tenu de l'énergie des rayonnements rencontrés en imagerie TEP et de la composition des antennes et de leur support (matières plastiques essentiellement), les photons sont surtout soumis à l'interaction Compton. Cette perte peut être corrigée lors de la reconstruction de l'image. Illustration en figure 3.3.

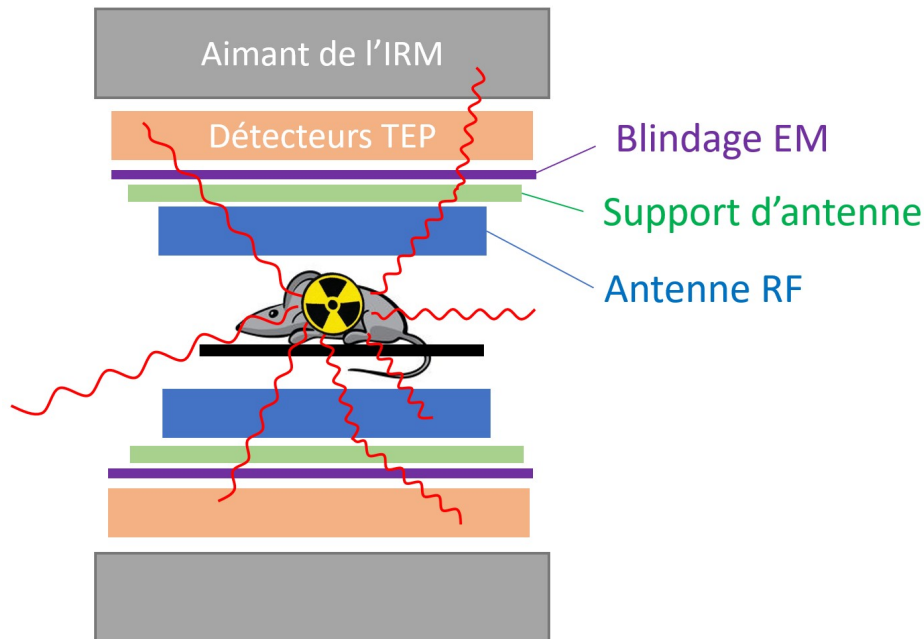


FIGURE 3.3 – Schéma représentant une coupe sagittale d'un système TEP/IRM intégré préclinique typique. L'atténuation et l'absorption des photons gamma entre le lieu d'émission et le détecteur TEP est majorée par la présence du matériel propre à l'IRM : antenne, support d'antenne, blindage électromagnétique. Ces éléments participent à la dégradation du RSB en TEP

3.2.8 Interférences électromagnétiques

L'interaction électromagnétique (IEM) est un processus par lequel de l'énergie électromagnétique est transmise d'un appareil électrique émetteur à un autre, dit récepteur. Il existe deux voies de transmission possibles : la radiation et la conduction. Souvent, ces deux processus sont liés, et la réduction de l'un conduit à la réduction de l'autre (Colin Tong, 2008, p. 1).

3. Cf. section 2.3.2.2, p. 87

Interférences par conduction et interférences par radiation

La conduction est due au couplage indésirable entre deux éléments d'un système, l'un émetteur d'énergie, l'autre récepteur. Cette énergie est transmise par un chemin de conduction (un câble, par exemple). On peut distinguer deux modes de conduction. La conduction *différentielle* est celle s'établissant entre deux niveaux de potentiel électrique d'un système, par exemple entre la phase et le neutre d'un circuit. La conduction *commune* est celle s'introduisant entre deux groupes de conducteurs au potentiel électrique différent, ou entre un groupe de conducteurs et la terre (Colin Tong, 2008, p. 4). Les chemins de conduction possibles au sein d'une TEP/IRM sont généralement connus et pris en compte à la conception pour optimiser l'indépendance électronique des deux modalités (Carrio et Ros, 2013, p. 5).

L'interférence radiative est celle dont le chemin de conduction n'est pas un milieu matériel. Il s'agit simplement de la captation indésirable d'une onde électromagnétique par un récepteur. Les interférences radiatives entre la TEP et l'IRM sont une source plus préoccupante d'artefacts, de dégradation des performances, voire de corruption des données quantitatives produites. Le plus souvent, les IEMs radiatives concernent la gamme des ondes radiofréquences⁴ (Colin Tong, 2008, pp. 2-3). Or, le principe de l'IRM est justement basé sur la réception d'un signal sous forme d'onde RF. Ce signal peut tout aussi bien provenir du contenu du champ de vue que de l'extérieur de l'antenne. C'est la raison pour laquelle un objet placé à l'extérieur d'une antenne RF d'IRM, peut apparaître sur l'image bien qu'il soit à l'extérieur du champ de vue.

Le comportement de l'onde RF formée d'un champ électrique E et d'un champ magnétique H en phase, est principalement régi par son impédance $Z = E/H$, par la nature de la source de l'onde, et par la distance séparant la source du récepteur. L'immunité des systèmes, c'est à dire leur capacité à assurer un bon niveau de performance en présence d'IEM est accrue par l'utilisation de blindages ou par filtration des signaux. La réduction des IEMs transmises par radiation consiste à diminuer l'intensité de la source (courant, tension), à filtrer le signal, ou encore à réduire les ouvertures susceptibles de laisser passer les ondes au niveau du récepteur.

En TEP/IRM, le problème des IEMs est double. D'une part, les gradients de champs magnétiques induisent dans l'électronique du système TEP des courants de faible fréquence de l'ordre de 100 à 1000 Hz, devant faire l'objet d'une filtration. Les ondes RF émises par les antennes consistent en de courtes impulsions dont la fréquence est proche de la fréquence de Larmor (42.58 MHz/T pour le proton ^1H), et régulièrement répétées avec une fréquence de l'ordre de 10 Hz. La fréquence de ces ondes peut se chevaucher avec la fréquence opérationnelle de fonctionnement des circuits de l'électronique de détection de la TEP. Cet effet se matérialise sous forme de bruit au niveau de l'impulsion électrique formée en sortie de détecteur TEP. L'éventuelle modification de la montée en amplitude de l'impulsion résultante du filtrage du signal par le préamplificateur TEP⁵ doit être prise en compte pour éviter une dégradation de la résolution temporelle du système. (Carrio et Ros, 2013, p. 5).

Généralités sur les blindages électromagnétiques

Le blindage électromagnétique vise à réfléchir ou à absorber les radiations électromagnétiques en évitant ainsi leur pénétration dans un système. La perte d'énergie de l'onde par radiation ou par réflexion est souvent exprimée en décibel (dB).

En 1821, Michael Faraday (1791-1867) conçoit un dispositif conducteur fermé relié à la terre. Le principe de la *cage de Faraday* est à la base de nombreux blindages électromagnétiques (Colin Tong, 2008, pp. 11-12). La cage de Faraday est aujourd'hui un terme générique désignant un ensemble de dispositifs permettant d'isoler un objet du champ électrique environnant. La composante électrique du champ électromagnétique dans lequel est immergée la cage module la polarité des charges contenue dans l'armature métallique de cette dernière. Il se crée au sein du matériau de la cage un

4. De 100 kHz au GHz, ou du km au m en longueur d'onde.

5. Voir en section 1.2.1, page 38.

champ électrique s'opposant au champ électrique *perturbateur* extérieur (figure 3.4). Le courant résultant traverse la cage de Faraday en empruntant le chemin de plus faible résistance, et reste à l'extérieur du blindage (lorsque la source est externe).

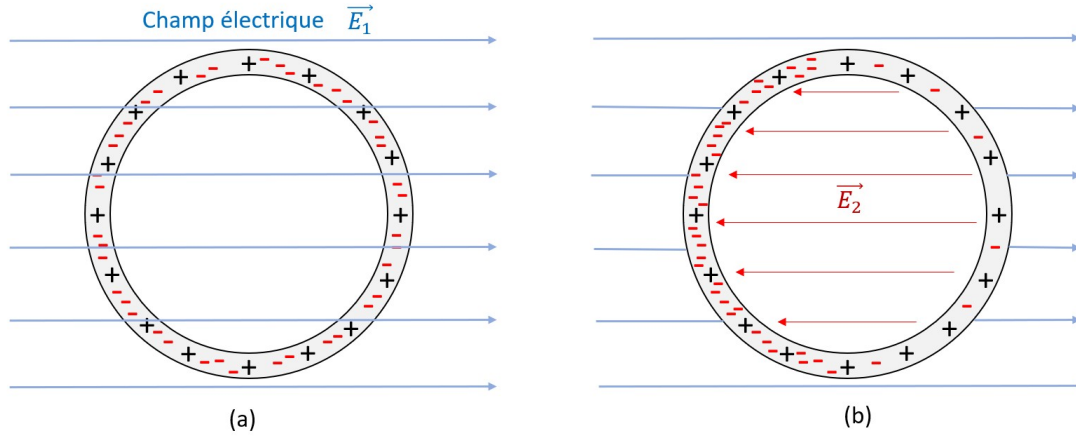


FIGURE 3.4 – Principe du blindage électromagnétique. (a) Le champ électrique \vec{E}_1 provoque une migration des électrons libres au sein du blindage conducteur. (b) Il se crée un nouveau champ électrique \vec{E}_2 s'opposant au premier, immunisant ainsi l'objet à l'intérieur du blindage.

Dimensionnement des blindages RF

Les ondes RF de faibles longueur d'ondes ne pénètrent que la surface d'un conducteur, car le champ électrique d'une onde plane y subit une décroissance exponentielle. Ce phénomène est appelé effet de peau (*skin effect*). Au contraire de l'atténuation des rayonnements ionisants, pour se prémunir des ondes RF, l'épaisseur de la cage doit être d'autant plus grande que la longueur d'onde est importante. L'épaisseur de blindage nécessaire à la diminution du champ électrique jusqu'à 37%⁶ de la valeur incidente, appelée profondeur de pénétration (*skin depth*) et notée δ est donnée par la relation 3.4 dans laquelle f est la fréquence de l'onde, μ la perméabilité magnétique du matériau, σ sa conductivité électrique.

$$\delta = \frac{1}{\sqrt{\pi f \mu \sigma}} \quad (3.4)$$

La profondeur de pénétration décroît avec les hautes valeurs de fréquence, avec la conductivité, et avec la perméabilité magnétique, comme illustré en figure 3.5. Les champs électromagnétiques causés par les gradients (de l'ordre du kHz) sont donc plus difficiles à atténuer que les ondes RF émises par les antennes (de l'ordre de 42.6 MHz/T) (Vandenberghe et Marsden, 2015). Tout défaut de conception (trou) de la cage peut réduire son efficacité. Cependant, la cage peut aussi consister en un maillage métallique agissant comme un miroir sur les ondes lui parvenant. La taille des mailles doit être adaptée à l'énergie des ondes rencontrées (Chung, 2000). Les longueurs d'onde courtes impliquent l'utilisation de plus petites mailles.

6. Soit $1/e$, où e est la base du logarithme Népérien.

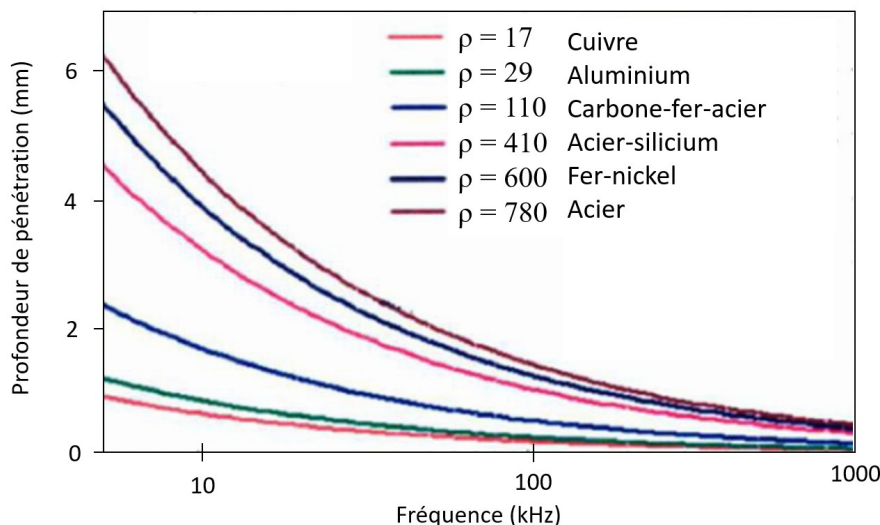


FIGURE 3.5 – Évolution de la profondeur de pénétration des ondes RF en fonction de leur fréquence, pour quelques matériaux et alliages. Données issues de [Kapil et Sharma \(2015\)](#).

Les blindages électromagnétiques en TEP/IRM

Dans le contexte de la TEP/IRM, la cage de Faraday peut avoir un double rôle.

- Assurer le blindage électromagnétique de la salle d'examen d'IRM, afin d'isoler l'imageur des perturbations extérieures et de limiter l'exposition du personnel aux ondes RF. En revanche, la cage de Faraday n'est pas un blindage *magnétique* au sens strict, car elle n'a pas vocation à annuler le champ magnétique de l'IRM en dehors de la pièce. Certains appareils d'IRM ne requièrent pas l'utilisation d'un tel blindage.
- Assurer un blindage électromagnétique entre les deux modalités au sein d'une TEP/IRM préclinique. Ce dispositif, parfois appelé *bore shield*, conçu sur mesure, est un tube de carbone ou de cuivre généralement relié à la terre. Lorsqu'il est placé entre le détecteur TEP et l'antenne RF d'IRM, le *bore shield* permet d'augmenter l'immunité de cette dernière et des capteurs nécessaires au recueil du signal électrocardiographique.

En TEP/IRM, s'agissant du *bore shield*, la nature et l'épaisseur du matériau pour le blindage sont issus d'un compromis entre l'efficacité du blindage, la faible atténuation des photons gamma émis dans le champ de vue, mais aussi l'absence de couplage entre le blindage et l'objet imagé ([Peng et al., 2010](#)). Un cylindre en carbone, des feuilles de graphite flexible, ou encore de fines feuilles de cuivre peuvent remplir ce rôle ([Chung, 2000](#)).

3.3 Vue d'ensemble des systèmes TEP/IRM

L'intégration des imageurs TEP dans les systèmes d'IRM est un sujet faisant l'objet de recherches depuis le milieu des années 1990. Cette section est une synthèse des principales revues de la littérature sur le sujet ([Carrio et Ros, 2013](#), [Vandenberghe et Marsden, 2015](#), [Catana, 2017](#), [Jung et al., 2016](#)). Une liste exhaustive des systèmes développés entre 1995 et 2014 a été publiée par [Disselhorst et al. \(2014\)](#). Les systèmes TEP/IRM cliniques et précliniques seront ici classés en deux groupes : celui des imageurs séquentiels et celui des systèmes intégrés. Les premiers designs utilisaient un insert TEP intégré à une IRM clinique. Du fait de leur petite taille, ces modèles

étaient réservés au domaine préclinique. Dans les années 2000 sont apparus des systèmes séquentiels et intégrés précliniques. Leurs équivalents cliniques ont suivi après 2010. Les systèmes intégrés précliniques sont la dernière génération en date. Leur apparition remonte au milieu des années 2010, succédant de quelques années à leurs équivalents cliniques.

3.3.1 Systèmes TEP/IRM séquentiels

Une première approche de l'imagerie hybride TEP/IRM consiste à combiner les deux appareils *en ligne* dans la direction axiale, le patient ou l'animal étant transporté d'une modalité à l'autre par une table mobile. Après reconstruction des images, l'encodage de la position de table au sein des métadonnées de l'image permet de recalibrer les images de TEP et d'IRM. Cette configuration est plus simple à mettre en oeuvre d'un point de vue instrumental, mais requiert des outils logiciels perfectionnés pour le recalage automatique des images.

Les inconvénients majeurs de ce type de système sont un temps d'imagerie long, puisque les deux examens sont réalisés consécutivement, l'augmentation du risque d'un mauvais recalage de l'image (notamment dû aux possibles mouvements de l'animal durant les examens ou durant son transfert entre les deux appareils), ainsi que d'éventuels biais physiologiques, notamment liés aux potentielles variations de température de l'animal.

3.3.1.1 Systèmes séquentiels TEP/IRM cliniques

Parmi les TEP/IRM cliniques en ligne, on trouve essentiellement dans la littérature des références au système présenté par Cho *et al.* (Cho *et al.*, 2007) destiné à l'imagerie du cerveau. Sur ce système, la TEP et l'IRM ont été placés dans deux pièces séparées, limitant ainsi les interférences entre elles. Un autre système proposait une configuration *corps entier* en ligne : l'*Ingenuity TF* de Philips Healthcare (figure 3.6) (Zaidi *et al.*, 2011), brièvement décrit dans le tableau 3.1.

Système TEP	Time-of-flight GEMINI TF
Nature du détecteur	LYSO + PMTs
Diamètre de l'anneau de TEP (cm)	90.3
Résolution spatiale au centre (mm)	4.7
Résolution temporelle (ps)	525
Résolution en énergie (%)	12
Sensibilité (cps/kBq)	7
Fraction diffusée (%)	26
Blindage électromagnétique	Acier laminé autour des PMTs
Aimant IRM	Achieva 3T X-series MRI 3T
Diamètre IRM (cm)	60
Homogénéité de B0 (ppm / (40 cm × 40 cm × 40 cm))	0.32
Homogénéité de B0 (ppm / (10 cm × 10 cm × 10 cm))	0.002

Tableau 3.1 – Description du système Ingenuity TF PET/MRI de Philips et résumé de ses performances mesurées en respect du standard NEMA NU2-2007.

3.3.1.2 Systèmes séquentiels TEP/IRM précliniques

Le nombre de systèmes précliniques séquentiels est lui aussi restreint. Sur les vingt systèmes présentés par Disselhorst *et al.* (2014), seuls deux sont *en ligne* : l'un est basé sur un aimant résistif

à cyclage de champ rapide (Bindseil *et al.*, 2011), l'autre est le système *nanoScan* de Mediso (Nagy *et al.*, 2013). Depuis 2014, d'autres systèmes sont apparus sur le marché, tel que le *BioSpin* de Brucker⁷, le LabPET/MR de Trifoil Imaging (Northridge Tri-Modality Imaging, Inc., Chatsworth, CA, USA) (Vrigneaud *et al.*, 2017), ou encore le système en *clip on* de la société MR Solutions Ltd (figure 3.6). Ce dernier propose un design original de TEP compacte et détachable de l'IRM (Vrigneaud *et al.*, 2018). Les propriétés de ces systèmes sont synthétisées dans le tableau 3.2.

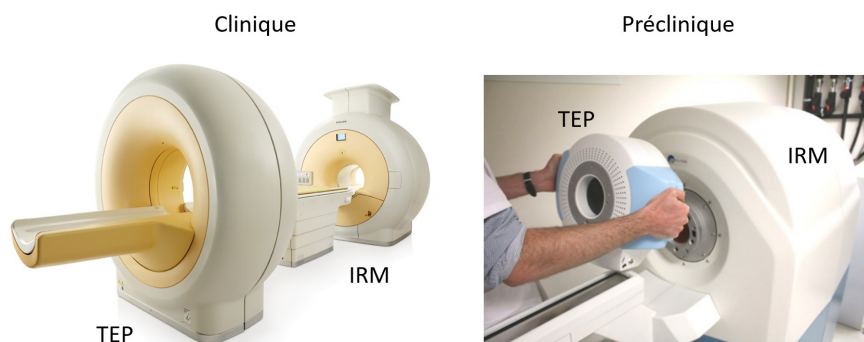


FIGURE 3.6 – Exemple de deux systèmes TEP/IRM séquentiels. A gauche, le système *Ingenuity TF* de Philips Healthcare (clinique), et à droite le système préclinique de MR Solutions Ltd, dans lequel la TEP est proposée sous forme de *clip-on* pouvant être séparé de l'IRM.

	Bindseil <i>et al.</i> (2011)	Mediso	Brucker	MR Solutions Ltd
Nom	n/a	nanoScan	Biospin in line	Clip on
Aimant	résistif	supraconducteur	supraconducteur	supraconducteur
Cryostat	n/c	sec	liquide	sec
Champ magn. (T)	0.3	3	3	3
Cristaux	BG	LYSO	LYSO continu	LYSO/LYSO
Photodétecteurs	PMT	PMT	SiPM	SiPM

Tableau 3.2 – Principales propriétés des systèmes TEP/IRM *en ligne*.

3.3.2 Systèmes simultanés

Certaines limites des systèmes en ligne ont été dépassées avec une nouvelle génération d'appareils dans lesquels la TEP est totalement intégrée dans l'aimant. Ce design permet l'imagerie simultanée corps entier. L'apport de cette technologie est à la hauteur du défi technologique qu'elle représente (gestion des interférences TEP/IRM, taille de champ de vue axial en TEP).

Il existe trois designs de TEP/IRM intégrée. Le premier consiste à introduire le détecteur TEP entre les portions de l'aimant scindé en deux en son centre dans la direction axiale. Le signal lumineux des scintillateurs est transmis à des photomultiplicateurs déportés (Lucas *et al.*, 2006). Ce design n'est compatible qu'avec les faibles champs magnétiques. Il nécessite l'adaptation des bobines de gradients. Son utilisation est limitée au préclinique. Le deuxième type de système intégré est basé sur l'imagerie par résonance magnétique avec cyclage de champ rapide permettant, grâce à des aimants résistifs, d'interposer entre les acquisitions d'IRM des espaces de temps durant lesquels l'aimant est dénué de champ magnétique (Vandenberghe et Marsden, 2015). C'est au cours de ces

7. Pas de référence bibliographique disponible à ce jour pour la version séquentielle. La version simultanée du prototype a été décrite par Gsell *et al.* (2020).

temps brefs que les données TEP sont acquises (Lurie *et al.*, 2010, Bindseil *et al.*, 2011). Ce type de système est également réservé au domaine préclinique. Enfin, le dernier type possible consiste en l'intégration du système TEP entre l'aimant et l'antenne RF.

3.3.2.1 Systèmes intégrés TEP/IRM cliniques

Une première étude de faisabilité sur un prototype TEP/IRM simultané clinique destiné à des examens neurologiques est exposé par Siemens en 2007 (Schlemmer *et al.*, 2008), ouvrant la voie à l'imagerie simultanée clinique. À l'heure actuelle, deux systèmes intégrés commercialisés ont bénéficié d'une évaluation de performance. Il s'agit du *Biograph mMR* de Siemens (Delso *et al.*, 2011) fonctionnant avec des APDs, et du *Signa* de General Electrics (Levin *et al.*, 2016) utilisant des SiPMs. Ces deux systèmes, avec les modèles en ligne de Philips constituent les trois options commerciales à ce jour (tableau 3.3). On relève également dans la littérature la présentation du projet SUBLIMA (SUB nanosecond Leverage In PET/MR Imaging) de Philips (Dohle *et al.*, 2015), destiné à la création d'un imageur SiPM intégré. Ces systèmes sont illustrés en figure 3.7.

Constructeur	Philips Healthcare	Siemens Healthcare	GE Healthcare
Modèle	Ingenuity TF	Biograph mMR	Signa
Type	Séquentiel	Simultané	Simultané
Photodétecteurs	PMT	APD	SiPM
Sensibilité (cps/kBq)	7	13.2	21
Résolution transaxiale (mm)	4.9	4.4	3.9
Résolution temporelle (ns)	0.5	2.9	0.4
Méthode de correction d'atténuation	IRM	IRM	IRM

Tableau 3.3 – Caractéristiques des trois systèmes de TEP/IRM cliniques commercialisés à l'heure actuelle. Données issues de la revue de la littérature présentée par Jung *et al.* (2016). Mesures réalisées dans le respect du standard NEMA-NU2-2012.



FIGURE 3.7 – Photographie des trois références commerciales de TEP/IRM cliniques disponibles sur le marché en 2020. De gauche à droite : le système *Signa* de General Electrics Healthcare, le *Biograph mMR* de Siemens Healthcare, et le système séquentiel *Ingenuity TF* de Philips Healthcare.

3.3.2.2 Systèmes intégrés TEP/IRM précliniques

Inserts TEP précliniques

Les premiers systèmes intégrés (prototypes non commercialisés) étaient strictement précliniques (Carrio et Ros, 2013, p. 13, Judenhofer *et al.*, 2008). Ils consistaient en l'intégration d'un insert

TEP dans l'aimant d'un système d'IRM clinique, à l'intérieur ou à l'extérieur de l'antenne RF (figure 3.8).

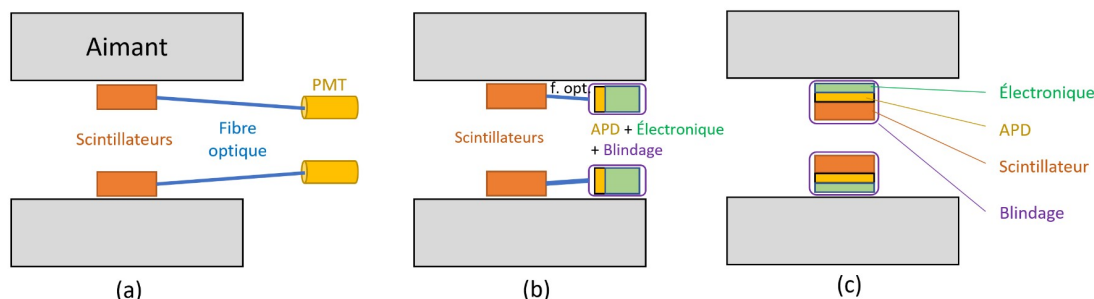


FIGURE 3.8 – Vue d'ensemble des principales architectures des systèmes intégrés précliniques pour lesquelles la TEP est dans l'aimant d'IRM. (a) Mise à distance de photomultiplicateurs (PMT) conventionnels, reliés au scintillateurs par fibre optique. (b) Utilisation de photodiodes à avalanche (APD), déportées des scintillateurs. Les APDs et l'électronique de détection sont insérés dans un blindage électromagnétique. (c) Système totalement intégré dans lequel les scintillateurs, les photodiodes (APD ou SiPM) et leur électronique de détection sont intégrés dans un blindage électromagnétique. Figure adaptée de Vandenberghe et Marsden (2015).

Les recherches sur ce type de système étaient notamment motivées par la réduction du libre parcours moyen du positon provoqué par le champ magnétique principal (Hammer *et al.*, 1994). Chronologiquement, ces systèmes TEP/IRM sont les premiers à avoir été élaborés (Shao *et al.*, 1997, Christensen *et al.*, 1995). L'intégration des éléments de la TEP au coeur de l'aimant a représenté un réel défi technologique. Deux stratégies ont été élaborées pour y répondre : l'éloignement des photodétecteurs conventionnels, et le développement de matériel IRM-compatible (APD, SiPM, et électronique adaptée). Par ailleurs, une autre difficulté majeure fut de conserver une haute homogénéité du champ magnétique principal malgré la présence de l'instrumentation de la TEP. La dimension axiale de ces inserts TEP étant très limitée, leur sensibilité était faible. Un anneau de faible diamètre, et de profondeur axiale étendue, favorise la sensibilité du système. La gestion du refroidissement de ces systèmes est complexe du fait de leur nécessaire compacité.

L'imagerie simultanée offre de nombreux avantages : réduction de la durée d'examen (et donc de l'anesthésie dans le cas des examens précliniques), réduction du biais lié au recalage spatiotemporel des images, gain cumulé de la précision anatomique et des séquences d'IRM fonctionnelle.

Le premier système de ce type utilisait une fibre optique de 4 m de long pour conduire l'information lumineuse des cristaux scintillants LSO situés dans un aimant de 0.2 T jusqu'à un jeu de photomultiplicateurs. Les premières données acquises sur ce premier système de très faible champ de vue (38 mm de diamètre, 10 mm de champ de vue axial) ont permis de démontrer la faisabilité de l'imagerie TEP/IRM simultanée (Shao *et al.*, 1997). Plusieurs systèmes ont été créés à partir de cette architecture (Raylman *et al.*, 2006, Cardon *et al.*, 1998).

Au milieu des années 2000, une transition s'opère vers les détecteurs TEP basés sur les photodiodes (APD, ou SiPM, compatibles avec les champs magnétiques (Lecomte, 2009)). Un premier prototype de détecteur avec APD, dont le diamètre est adapté à un crâne de rat, est conçu et décrit par Schlyer *et al.* (2007). Deux autres systèmes, l'un basé sur l'utilisation de fibres optiques, l'autre sur la présence des APDs à l'intérieur du système d'IRM sont présentés respectivement par Catana *et al.* (2006) et Judenhofer *et al.* (2008) (tableau 3.4 et figure 3.9).

	(Catana <i>et al.</i> , 2006)	(Judenhofer <i>et al.</i> , 2008)
Aimant	supraconducteur	supraconducteur
Cryostat	liquide	liquide
Champ magn. (T)	7	7
Cristaux	LSO	LSO
Photodétecteurs	APD	APD
Champ de vue transaxial (mm)	35	12
Champ de vue axial (mm)	35	19

Tableau 3.4 – Principales propriétés des deux premiers systèmes de TEP/IRM intégrée, issus des universités de Tübingen et de Californie-Davis. Dans le premier système (Catana *et al.*, 2006), une fibre optique conduit le signal du cristal scintillateur aux APDs. Ce procédé a été abandonné dans le cadre du deuxième système décrit deux ans plus tard par Judenhofer *et al.* (2008).

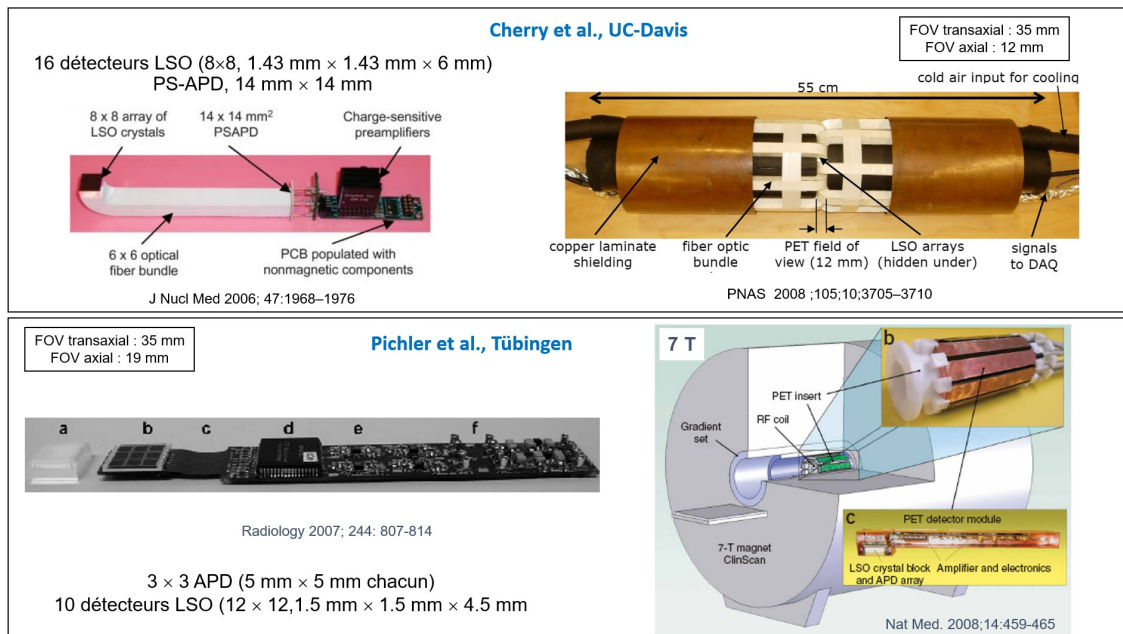


FIGURE 3.9 – Illustration des détecteurs des systèmes décrits par Catana *et al.* (2006) et Judenhofer *et al.* (2008)

Systèmes totalement intégrés précliniques

En préclinique, il existe à ce jour six systèmes totalement intégrés, tous basés sur des photodétecteurs SiPMs. Les caractéristiques de ces systèmes sont présentées dans le tableau 3.10. Leurs performances sont discutées dans la deuxième partie. Parmi ces systèmes, deux sont basés sur un aimant sec : le SimPET et le système de MR Solutions Ltd (figure 3.10), objet de l'évaluation de performance présentée dans la deuxième partie du manuscrit. Ces deux systèmes se distinguent des trois autres par leur design très compact grâce à l'absence de cryostat liquide, et par leur capacité à compenser en continu les variations de température des SiPMs. Ce design a été pensé pour faciliter une installation dans un espace réduit. Le système de MR Solutions Ltd se démarque du SimPET par son faible diamètre d'anneau (11.6 cm) et son large champ de vue axial de 10 cm⁸ offrant un

8. S'agissant du prototype IMAPPI. Le constructeur propose d'autres configurations.

large angle solide de détection et la possibilité d'imager des rats. Le système de MR Solution Ltd propose en outre la compensation de la profondeur d'interaction (DOI). Les trois autres systèmes sont basés sur des aimants cliniques (Brucker, et Philips pour l'*Hyperion 2*).

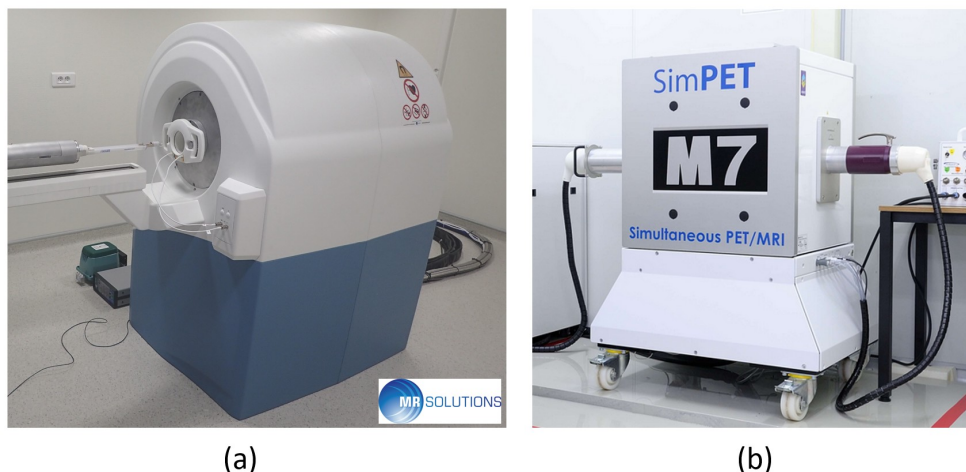


FIGURE 3.10 – Photographie du système TEP/IRM intégré de la société Britannique MR Solutions Ltd (a), et du SimPET⁹(b) développé à l'université de Séoul. Ces deux systèmes sont basés sur l'utilisation d'un aimant sec, ce qui leur confère un design très compact à hauteur d'homme.

Développé à l'université de Munich, le *MADPET 4* (figure 3.11) est le seul des cinq systèmes dont la géométrie est en anneau (et non en polygone). Le système TEP est un assemblage axial de huit de ces anneaux de 88 mm de diamètre. Les effets de parallaxe provoqués par la géométrie du système sont compensés par une double couche de cristaux permettant la compensation de la profondeur d'interaction (Omidvari *et al.*, 2017), caractéristique commune avec le système de MR Solutions Ltd et le SimPET.

Le système présenté par Stortz *et al.* (2018) (figure 3.11), et dont l'insert TEP est commercialisé par la société Cubresa Inc. (Winnipeg, Canada) consiste en un assemblage axial de deux polygones de seize détecteurs. L'ensemble est couplé avec un aimant Bruker clinique. Le diamètre de son insert TEP est de 60 mm pour une longueur de champ de vue de 27.9 mm. Ce système dispose d'une méthode de compensation des variations de température des SiPMs et de la profondeur d'interaction.

L'*Hyperion 2* (figure 3.12), développé à Aix-La-Chapelle, consiste en un système TEP de large diamètre (20 cm) permettant d'imager des animaux dont la taille va jusqu'au lapin (Hallen *et al.*, 2018). Son champ de vue axial de 10 cm lui confère un important angle solide de détection. Il s'agit du seul système de cette sélection basé sur des SiPMs entièrement numériques (dSiPM)¹⁰. Avec son intensité de 3 T, l'aimant utilisé sur ce système est à contre-courant de la tendance actuelle qui est d'utiliser de plus hauts champs (typiquement 7 T, comme sur les quatre autres systèmes précliniques intégrés). Cependant, un champ de 3 T peut avoir l'avantage de faciliter la recherche translationnelle préclinique-clinique, les systèmes destinés à l'être humain dépassant rarement les 3 T (Brunotte *et al.*, 2013).

9. Photographie du SimPET : <https://www.aspectimaging.com/pre-clinical-mri/simpet-simultaneous-pet-mri-complete-solution>, consulté pour la dernière fois le 31/05/2020.

10. Voir en page 37.

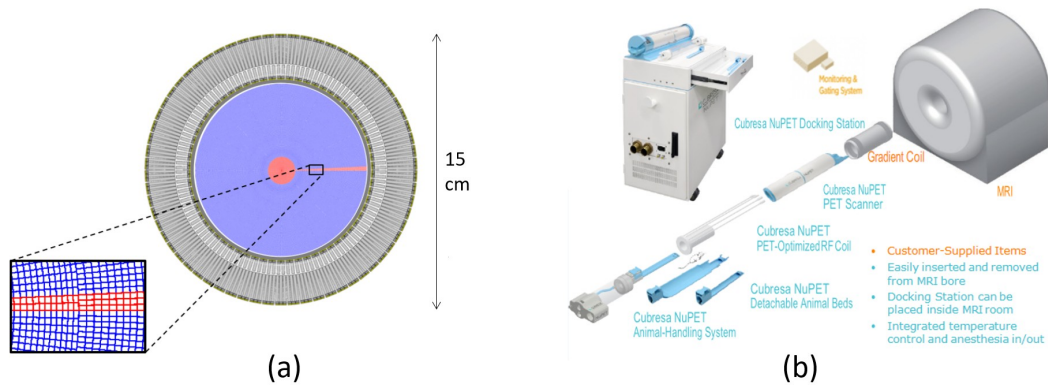


FIGURE 3.11 – (a) Illustration de la géométrie annulaire du *MADPET 4* issue de [Omidvari et al. \(2017\)](#), et (b) extrait de la documentation commerciale de Cubresa Inc au sujet de l'insert NuPET destiné à l'imagerie TEP/IRM simultanée ([NuPET, 2020](#)).

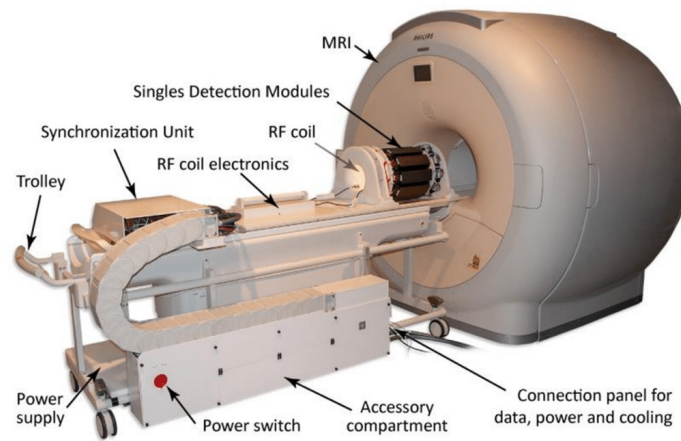


FIGURE 3.12 – Photographie du système TEP/IRM intégré présenté par [Hallen et al. \(2018\)](#), [Weissler et al. \(2015\)](#), [Wehner et al. \(2015\)](#)

3.4 Correction d'atténuation en TEP-IRM

L'atténuation des photons de 511 keV dans l'objet imagé est l'une des principales sources de dégradation des données de TEP. Cet effet doit donc être corrigé pour optimiser le caractère quantitatif des images produites, particulièrement en imagerie clinique où l'épaisseur de matière traversée est importante. En imagerie préclinique, l'impact de l'atténuation des photons est faible du fait de la petite taille des animaux imagés. La correction d'atténuation est surtout souhaitable chez le rat et les animaux de plus grande taille (rat, lapin).

En TEP/TDM, la carte d'atténuation permettant de corriger les données lors de la reconstruction s'obtient avec l'imagerie TDM, comme décrit en section 1.4.2, page 52. En TEP/IRM, en l'absence d'un jeu de données issues d'un examen TDM, la correction d'atténuation est plus complexe. En effet, les propriétés magnétiques des tissus sont déterminées par une combinaison de densité protonique et de relaxation tissulaire, non directement corrélées à la densité des tissus ([Stanisz et al., 2005](#)). Par ailleurs, l'os et le parenchyme pulmonaire ne donnent pas de signal en IRM avec les séquences conventionnelles. ([Keereman et al., 2012](#)). Cependant, il existe des méthodes de correction adaptées ([Vandenberghe et Marsden, 2015](#)).

Nous nous limiterons ici à la présentation des principales méthodes disponibles.

3.4.1 Recalage préalable des données de TEP et d'IRM

Une excellente corrélation spatiale des données de TEP et d'IRM est un prérequis à la correction d'atténuation. Un travail de formatage des images au standard DICOM (*Digital imaging and communications in medicine*) est en cours sur le prototype IMAPPI, afin d'automatiser ce procédé. En effet, le recalage des images en TEP/IRM exige un référentiel spatial commun pour le jeu de données des deux modalités, et l'inscription dans les métadonnées de l'image de son emplacement dans ce référentiel commun. Le DICOM est un format de données standardisé, spécifiquement adapté à l'imagerie médicale et préclinique. Chaque fichier DICOM contient l'image (avec une dynamique de 16 bits, au maximum, soit 65536 valeurs de gris possibles par voxel), et un ensemble de métadonnées écrites dans l'en-tête du fichier, incluant principalement des informations sur le patient ou l'animal, les paramètres d'acquisition et de reconstruction, le centre où a été réalisée l'image, le système d'imagerie et la localisation spatiale de l'image.

La localisation spatiale des images est assurée par les champs *slice location* décrivant la distance séparant le centre de l'image dans le repère cartésien du centre du repère de référence. Le champ *image position* décrit la position [x/y/z] du coin supérieur gauche de l'image dans ce même référentiel. Enfin, le champ *image orientation* contient six valeurs : trois cosinus directeurs associés aux angles entre les lignes de l'image et les trois directions du repère cartésien de référence, et trois cosinus directeurs associés aux angles entre les colonnes de l'image et les trois directions du repère cartésien de référence. Le changement de repère entre le référentiel image et le référentiel de référence est donné par la relation :

$$\begin{bmatrix} Rx \\ Ry \\ Rz \\ 1 \end{bmatrix} = M \begin{bmatrix} Ax \\ Ay \\ Az \\ 1 \end{bmatrix} \quad (3.5)$$

dans laquelle les éléments R représentent les coordonnées d'un pixel dans le référentiel de référence, A représente la localisation des pixels dans le référentiel de l'image, et $M = T \times R \times S$ est une matrice de transformation composée des mouvements de translation, de rotation et de mise à l'échelle :

$$T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & Px \\ 0 & 1 & 0 & Py \\ 0 & 0 & 1 & pz \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (3.6)$$

$$R = \begin{bmatrix} Lx & Cx & Dx & 0 \\ Ly & Cy & Dy & 0 \\ Lz & Cz & Dz & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (3.7)$$

$$S = \begin{bmatrix} \Delta x & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \Delta y & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \Delta z & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (3.8)$$

Dans les matrices T , R , et S , $Pxyz$ sont les valeurs du champ *image position*, $Lxyz$ sont les cosinus directeurs associés aux lignes, $Cxyz$ sont les cosinus directeurs associés aux colonnes, $Dxyz$

correspond au contenu du champ *slice location*, Δx et Δy représentent la taille de pixel (en mm) et Δz est l'espace intercoupe (en mm).

3.4.2 Correction d'atténuation basée sur les données d'IRM

Le principal avantage de la correction d'atténuation basée sur l'IRM est la possibilité d'acquérir simultanément les données d'atténuation avec l'imagerie d'émission. La création d'une carte d'atténuation basée sur les données de l'IRM nécessite par ailleurs de relever plusieurs défis.

En préclinique, la méthode la plus basique consiste à créer une carte binaire par seuillage des contours externes de l'animal. C'est la méthode employée sur notre prototype. Une méthode plus raffinée utilise une segmentation du volume en classes. En l'absence de corrélation entre le coefficient d'atténuation linéaire μ des tissus et des valeurs des voxels en IRM, il est nécessaire d'attribuer *artificiellement* une valeur de μ à un groupe de voxels formant une classe. Des séquences adaptées peuvent être utilisées pour acquérir du signal dans les os et les poumons, afin de faciliter ce travail. L'acquisition de données avec les séquences de type Dixon (Dixon, 1984) et *Ultra Short Echo Times* (UTE) (Keerevan *et al.*, 2010) permettent notamment d'acquérir respectivement le signal de la graisse et de l'os. Il est à noter que les séquences UTE offrent d'autres applications que la correction d'atténuation, notamment la détection de nodules pulmonaires (Burris *et al.*, 2016), et l'IRM dynamique (Zhang *et al.*, 2019). Une autre voie possible pour l'utilisation des données d'IRM est le recalage de ces données avec un atlas (Rota Kops et Herzog, 2013) établi à partir d'un ou de plusieurs sujets. Cette méthode est applicable aux images précliniques mais soulève néanmoins le problème du recalage de l'atlas avec les images. L'intelligence artificielle semble également prometteuse dans ce domaine. Il semble en effet possible de prédire les valeurs d'atténuation à partir de l'information localement disponible dans l'image en utilisant une machine entraînée (Ladefoged *et al.*, 2019).

Le principal critère de choix d'une méthode de correction d'atténuation est sa robustesse. La méthode choisie doit être réellement contributive et ne pas biaiser les données quantitatives. Pour se faire, il est nécessaire que tout le volume diffusant soit inclus dans la carte d'atténuation. Or, en TEP/IRM, une partie du volume diffusant est justement situé hors du champ de vue. Il s'agit du matériel lié à l'IRM, déjà illustré en figure 3.3 (p. 103). Cette atténuation dans le matériel de l'IRM doit être prise en compte de façon spécifique à chaque appareil par un étalonnage adapté. Par ailleurs, l'acquisition des données nécessaires à la correction d'atténuation doit être réalisée en un temps raisonnable, afin de ne pas allonger la durée d'examen, paramètre particulièrement critique en préclinique compte-tenu de l'anesthésie systématique de l'animal. Idéalement, dans le contexte de l'imagerie simultanée, la durée totale de l'examen d'IRM doit se chevaucher avec la durée de l'examen TEP. (Vandenbergh et Marsden, 2015). Lorsque la méthode de correction d'atténuation se base sur une segmentation des tissus, un certain nombre de classes de tissus doit être distingué pour limiter les erreurs à la reconstruction, typiquement : air, poumons, tissus mous, os spongieux et cortical (Keerevan *et al.*, 2011). Les séquences *ad hoc* doivent être disponibles dans le système d'imagerie.

3.4.3 Correction d'atténuation basée sur l'imagerie TEP

L'obtention de cartes d'atténuation par utilisation de l'imagerie de transmission a été décrite en section 1.4.2 (p. 52). L'utilisation de nouvelles sources d'imagerie de transmission, adaptées à la TEP/IRM a été décrite par Watson *et al.* (2013). D'autres méthodes déduisent les cartes d'atténuation à partir des coïncidences diffusées de l'image TEP (Berker *et al.*, 2014). Les corrections d'atténuation utilisant l'imagerie d'émission se basent sur des algorithmes de type *Maximum Likelihood reconstruction of Attenuation and Activity* et nécessitent l'acquisition de données TEP temps de vol (Rezaei *et al.*, 2012). À ce jour elles ne sont donc pas applicables à l'imagerie préclinique.

	MRS PET/MR	MADPET 4	SimpPET	CUBRESA	HYPERION 2	Bruker
Principaux articles		Omidvari 2017 Omidvari 2018	Ko 2016 (JNM) Ko 2016 (Med. Phys.) Yoon 2011 Son 2020	Stortz 2018 Thiessen 2016 Goertzen 2016	Wehner 2014 Weissler 2015 Hallen 2018	Gsell 2020
Commercialisé ?	oui	non	oui	oui	non	oui
Animaux compatibles	rat, souris	rat, souris	souris	souris	lapin, rat, souris	rat, souris
Imagerie par Resonance Magnétique						
AIMANTS	7	7	7	7	3	7
Champ magnétique (T)	1.1	n/c	1.5	1.5	n/c	n/c
Rayon ligne des 5 Gauss (m)	1.0, 0.8	n/c	1.1, 1.3	1.1, 1.3	n/c	n/c
Dim. aimant (Diam., long.) (m)						
Fournisseur	MRS-Magnetics Ltd	Bruker	Bruker	Bruker	Philips	Bruker
Modèle	7024	Biospec 70/30	BioSpec 70/20 USR	BioSpec 70/20, BioSpec 94/20	Achieva	BioSpec 70/30
DI bore (mm)	240	300	200	200	600	300
Antenne de gradients	MRS-G227161	Argilent Discovery HD	n/c	BGA-12S	Dual Quasar 200 T/ms	n/c
Force des gradients (mT/m)	240	300	440	660	n/c	200
Max. slew rate (X,Y,Z) (T/m/s)	1750, 1500, 1720	n/c	3440	n/c	n/c	n/c
Gradient : DI/DO (mm)	160/227	n/c	114/198	114/198	n/c	30/70
FOV axial (mm)	80	n/c	n/c	n/c	n/c	n/c
Type	RVC, Tx/Rx	LVC Tx/Rx, SVC Tx/Rx	MVC, Tx/Rx	MVC, Tx/Rx	SVC, Tx/Rx	MQBC,
Fréquences compatibles	¹ H	¹ H, ¹³ C,	¹ H	¹ H	¹ H	n/c
A l'int. ou à l'ext. de la TEP ?	int.	ext., int.	int.	int.	int.	n/c
DI/DO (mm)	65/91	150/208, 31/87	35/60	35/60	46/160	40, 86 / nc, nc
Long. résonateur (mm)	64.6	190, 46	n/c	n/c	100	n/c
Max. pic énergie transmise (kW)	2	2, 1	n/c	n/c	n/c	n/c
Tomographie par Émission de Positron						
DESIGN	2 octogones	8 anneaux	4 polygones	2 polygones	1 decagone	3 octogones
Forme transaxiale	2	8	4	2	1	3
Nombre anneaux ou polygones	n/c	1.1	n/c	n/c	n/c	n/c
Gap axial (mm)	2 x 8	66	4 x 16	2 x 16	1 x 10 (SDM)	24
Nombre total modules	2	n/a	4	2	2 x 3	3
Blocs / module	50.4 x 50.4	n/c	14 x 14	n/c	32 x 32	50 x 50
Dim. bloc (mm ²)	116	88.0	64	60	209.6	114
DI (mm)	140	149.7	n/c	113	n/c	198
DO (mm)	103.5/80	19.7	55	27.94/55	96.7	150/80

CRISTAUX	Nombre total de cristaux	27856	2640	5184	13088	30 x 30	1/module
	Cristaux par couche (int., ext.)	29 x 29, 30 x 30	2,3	9 x 9	22 x 10, 21 x 9	22 x 24, 22 x 22	1
	Couches	2	2	1	2	1	1
	Matériau	Ce:LYSO	Ce:LYSO	LYSO	Ce:LYSO	Ce:LYSO	LYSO continu
	Long. crystal int./ext. (mm)	4/6	6/14	1.2 x 1.2 x 10	6/4	n/a	50 x 50 x 10
	Taille de pixel (mm ³)	1.6 x 1.6 x (4 and 6)	1.5 x 1.5 x (6 and 14)	1.2 x 1.2 x 10	1.2 x 1.2 x (6 and 4)	0.933 x 0.933 x 10	n/a
	Pitch (mm)	1.6	2.6	1.28	1.27	1.0	n/a
	Isolation optique	75 µm, Vikiuity™ ESR	Structure 3D blanche	65 µm, 3M™ ESR	enhanced specular reflector	67 µm Vikiuity™ ESR	n/c
	Guide lumineux (mm)	1.0, K9 glass	non	Graisse optique	1.0	2.0	n/c
	Technologie	SIPM	SIPM	SIPM	SIPM	SIPM	SIPM
DIODES	Fournisseur	SensL Inc (Ir)	KETEK GmHB (Ge)	Hamamatsu Photonics (J)	SensL Inc (Ir)	Philips	n/c
	Séries	J-Series 3 mm	PM1150NT	S11828-3344M	ArraySB-4	DPC3200-22	n/c
	Organisation	3 x 3 groupes de 4 x 4 SiPM par module	1 SiPM/cristal	n/c	4 x 4	4 x 4, 2 x 2	12 x 12
	Diodes / module	144 SiPM	40	32	32	64	144
	Surface SiPM (mm ²)	1.2 x 1.2	1.2 x 1.2	n/c	n/c	4 x 4	3 x 3
	Facteur de remplissage	n/c	0.7	n/c	n/c	0.85	n/c
	Compensation des variations de température	oui	non	oui	oui	oui	n/c
	Méthode (ou alternative)	Un détecteur par bloc SiPM. Ajustement continu de la tension de polarisation.	Ajustement de la tension de claquage.	Un détecteur par bloc SiPM. Ajustement continu de la tension de polarisation.	Convertisseur température tension.	Un détecteur par bloc SiPM.	Maintien de la température du système
	Compensation de la profondeur d'interaction	oui	oui	non	oui	non	n/a
	Méthode	Double couche de cristal LYSO	Double couche de cristal LYSO	n/a	Double couche de cristal LYSO	oui	n/a
Blindage électromagnétique							
TEP : blindage de la surface interne							
Matériau		9 µm de cuivre	2 tubes de carbone DI/DO : 60/62 mm, 98/100 mm	Tube de carbone 60 mm de diamètre		Fibre de carbone	Fibre de carbone
Position		Autour de l'antenne RF	Int. et Ext. de la TEP	Autour de la PET		Autour des blocs SiPM, Autour de l'antenne RF	Autour des anneaux TEP
TEP : blindage de la surface externe							
Matériel		1 µm, FR4, autour de la TEP	n/c	n/c		n/c	Fibre de carbone
Position		Pas de préamplificateur ni d'électronique haute fréquence dans l'IRM	n/c	n/c		n/c	Autour des anneaux TEP
Autre information		Pas de cage de Faraday autour de la salle d'examen.	Blindage cylindrique, 30 µm Cu (avant) 1 mm Al (arrière)	n/c		Cage de Faraday autour de la salle d'examen.	

Tableau 3.5 – (Page précédente) Présentation des six systèmes TEP/IRM simultanés précliniques existant à ce jour. *n/c* = non communiqué, l'information n'a pas été trouvée dans la littérature disponible. *n/a* = non applicable, ce paramètre est incompatible avec l'imageur.

Références bibliographiques du Chapitre 3

- Bai B., Li Q., et Leahy R. M. Magnetic Resonance-Guided Positron Emission Tomography Image Reconstruction. Seminars in Nuclear Medicine, 43(1) : 30–44, January 2013.
- Berker Y., Kiessling F., et Schulz V. Scattered PET data for attenuation-map reconstruction in PET/MRI : Scattered PET data for attenuation maps. Medical Physics, 41(10) : 102502, September 2014.
- Bindseil G. A., Gilbert K. M., Scholl T. J., Handler W. B., et Chronik B. A. First image from a combined positron emission tomography and field-cycled MRI system. Magnetic Resonance in Medicine, 66(1) : 301–305, July 2011.
- Brunotte F., Hein H., Collin B., Oudot A., Bricq S., Lalande A., Tizon X., Vrigneaud J.-M., et Walker P. Integrated PET/MRI in preclinical studies State of the art. tijdschrift voor nucleaire geneeskunde, 35 : 1144–1152, December 2013.
- Burris N. S., Johnson K. M., Larson P. E. Z., Hope M. D., Nagle S. K., Behr S. C., et Hope T. A. Detection of Small Pulmonary Nodules with Ultrashort Echo Time Sequences in Oncology Patients by Using a PET/MR System. Radiology, 278(1) : 239–246, January 2016.
- Cardon R., Herscovitch P., et Daube-Witherspoon M. Quantitative Functional Brain Imaging with Positron Emission Tomography. Elsevier Masson, 1998.
- Carrio I. et Ros P. PET/MRI : methodology and clinical applications. Springer, New York, 2013.
- Catana C. Principles of Simultaneous PET/MR Imaging. Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America, 25(2) : 231–243, May 2017.
- Catana C., Wu Y., Judenhofer M. S., Qi J., Pichler B. J., et Cherry S. R. Simultaneous Acquisition of Multislice PET and MR Images : Initial Results with a MR-Compatible PET Scanner. page 10, 2006.
- Cho Z.-H., Son Y.-D., Kim H.-K., Kim K.-N., Oh S.-H., Han J.-Y., Hong I.-K., et Kim Y.-B. A hybrid PET-MRI : An integrated molecular-genetic imaging system with HRRT-PET and 7.0-T MRI. International Journal of Imaging Systems and Technology, 17(4) : 252–265, 2007.
- Christensen N. L., Hammer B. E., Heil B. G., et Fetterly K. Positron emission tomography within a magnetic field using photomultiplier tubes and lightguides. Physics in Medicine and Biology, 40(4) : 691–697, April 1995.
- Chung D. D. L. Materials for electromagnetic interference shielding. Journal of Materials Engineering and Performance, page 5, 2000.
- Colin Tong X. Advanced Materials and Design for Electromagnetic Interference Shielding. CRC Press, November 2008.
- Cumulat J.-P., Cheung H., Hased J., et Smith B. Effects of magnetic fields on the light yield of scintillators. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 293(3), August 1990.

- Daintith J., Rennie R., et Facts on File I., editeurs. The facts on file dictionary of physics. Facts on File science library. Facts On File, New York, 4th ed edition, 2005.
- Delso G., Furst S., Jakoby B., Ladebeck R., Ganter C., Nekolla S. G., Schwaiger M., et Ziegler S. I. Performance Measurements of the Siemens mMR Integrated Whole-Body PET/MR Scanner. Journal of Nuclear Medicine, 52(12) : 1914–1922, December 2011.
- Disselhorst J. A., Bezrukov I., Kolb A., Parl C., et Pichler B. J. Principles of PET/MR Imaging. Journal of Nuclear Medicine, 55(Supplement_2) : 2S–10S, June 2014.
- Dixon T. W. Simple Proton Spectroscopic Imaging. Radiology, (153), 1984.
- Dohle D. R., Sacco I., et Fischer P. P. Very Compact, Water-Cooled SiPM Module for PET/MRT Applications. page 7, 2015.
- España S., Fraile L., Herraiz J., Udías J., Desco M., et Vaquero J. Performance evaluation of SiPM photodetectors for PET imaging in the presence of magnetic fields. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 613(2) : 308–316, February 2010.
- Fraum T. J., Fowler K. J., et McConathy J. PET/MRI :. Academic Radiology, 23(2) : 220–236, February 2016.
- Gallichan D., Scholz J., Bartsch A., Behrens T. E., Robson M. D., et Miller K. L. Addressing a systematic vibration artifact in diffusion-weighted MRI. Human Brain Mapping, pages NA–NA, 2009.
- Goertzen A. L., Stortz G., Thiessen J. D., Bishop D., Khan M. S., Kozlowski P., Retiere F., Schellenberg G., Shams E., Sossi V., et Thompson C. J. First Results From a High-Resolution Small Animal SiPM PET Insert for PET/MR Imaging at 7T. IEEE Transactions on Nuclear Science, 63(5) : 2424–2433, October 2016.
- Gsell W., Molinos C., Correcher C., Belderbos S., Wouters J., Junge S., Heidenreich M., Vande Velde G., Rezaei A., Nuyts J., Cawthorne C., Cleeren F., Nannan L., Deroose C. M., Himmelreich U., et González Martínez A. J. Characterization of a preclinical PET insert in a 7 Tesla MRI scanner : beyond NEMA testing. Physics in Medicine & Biology, June 2020.
- Hallen P., Schug D., Weissler B., Gebhardt P., Salomon A., Kiessling F., et Schulz V. PET performance evaluation of the small-animal Hyperion II^d PET/MRI insert based on the NEMA NU-4 standard. Biomedical Physics & Engineering Express, 4(6) : 065027, October 2018.
- Hammer B. E., Christensen N. L., et Heil B. G. Use of a magnetic field to increase the spatial resolution of positron emission tomography. Medical Physics, 21(12) : 1917–1920, December 1994.
- Huang S.-y., Savic D., Yang J., Shrestha U., et Seo Y. Spatial Resolution in an Integrated Whole-Body. page 4, 2014.
- Judenhofer M. S., Wehrl H. F., Newport D. F., Catana C., Siegel S. B., Becker M., Thielscher A., Kneilling M., Lichy M. P., Eichner M., Klingel K., Reischl G., Widmaier S., Röcken M., Nutt R. E., Machulla H.-J., Uludag K., Cherry S. R., Claussen C. D., et Pichler B. J. Simultaneous PET-MRI : a new approach for functional and morphological imaging. Nature Medicine, 14(4) : 459–465, April 2008.
- Jung J. H., Choi Y., et Im K. C. PET/MRI : Technical Challenges and Recent Advances. Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 50(1) : 3–12, March 2016.

- Kapil A. et Sharma A. Magnetic pulse welding : an efficient and environmentally friendly multi-material joining technique. Journal of Cleaner Production, 100 : 35–58, August 2015.
- Keereman V., Fierens Y., Broux T., De Deene Y., Lonneux M., et Vandenberghe S. MRI-Based Attenuation Correction for PET/MRI Using Ultrashort Echo Time Sequences. Journal of Nuclear Medicine, 51(5) : 812–818, May 2010.
- Keereman V., Van Holen R., Mollet P., et Vandenberghe S. The effect of errors in segmented attenuation maps on PET quantification : PET quantification with segmented attenuation maps. Medical Physics, 38(11) : 6010–6019, October 2011.
- Keereman V., Fierens Y., Vanhove C., Lahoutte T., et Vandenberghe S. Magnetic Resonance-Based Attenuation Correction for Micro-Single-Photon Emission Computed Tomography. Molecular Imaging, 11(2) : 7290.2011.00036, March 2012.
- Ko G. B., Yoon H. S., Kim K. Y., Lee M. S., Yang B. Y., Jeong J. M., Lee D. S., Song I. C., Kim S.-k., Kim D., et Lee J. S. Simultaneous Multiparametric PET/MRI with Silicon Photomultiplier PET and Ultra-High-Field MRI for Small-Animal Imaging. Journal of Nuclear Medicine, 57(8) : 1309–1315, August 2016.
- Ko G. B., Kim K. Y., Yoon H. S., Lee M. S., Son J.-W., Im H.-J., et Lee J. S. Evaluation of a silicon photomultiplier PET insert for simultaneous PET and MR imaging : Silicon photomultiplier PET insert for simultaneous PET/MRI. Medical Physics, 43(1) : 72–83, December 2015.
- Ladefoged C. N., Marner L., Hindsholm A., Law I., Højgaard L., et Andersen F. L. Deep Learning Based Attenuation Correction of PET/MRI in Pediatric Brain Tumor Patients : Evaluation in a Clinical Setting. Frontiers in Neuroscience, 12, January 2019.
- Lecomte R. Novel detector technology for clinical PET. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 36(S1) : 69–85, March 2009.
- Levin C. S., Maramraju S. H., Khalighi M. M., Deller T. W., Delso G., et Jansen F. Design Features and Mutual Compatibility Studies of the Time-of-Flight PET Capable GE SIGNA PET/MR System. IEEE Transactions on Medical Imaging, 35(8) : 1907–1914, August 2016.
- Lucas A. J., Hawkes R. C., Ansorge R. E., Williams G. B., Nutt R. E., Clark J. C., Fryer T. D., et Carpeter T. A. Development of a Combined microPET-MR System. Technology in Cancer Research & Treatment, 5(4), August 2006.
- Lurie D. J., Aime S., Baroni S., Booth N. A., Broche L. M., Choi C.-H., Davies G. R., Ismail S., Ó-Hogáin D., et Pine K. J. Fast field-cycling magnetic resonance imaging. Comptes Rendus Physique, 11(2) : 136–148, March 2010.
- Nagy K., Toth M., Major P., Patay G., Egri G., Haggkvist J., Varrone A., Farde L., Halldin C., et Gulyas B. Performance Evaluation of the Small-Animal nanoScan PET/MRI System. Journal of Nuclear Medicine, 54(10) : 1825–1832, October 2013.
- NuPET C. Technical Note : Discover links between molecular mechanisms & functional response, 2020.
- Omidvari N., Cabello J., Topping G., Schneider F. R., Paul S., Schwaiger M., et Ziegler S. I. PET performance evaluation of MADPET4 : a small animal PET insert for a 7-Tesla MRI scanner. Physics in Medicine and Biology, October 2017.
- Omidvari N., Topping G., Cabello J., Paul S., Schwaiger M., et Ziegler S. I. MR-compatibility assessment of MADPET4 : a study of interferences between an SiPM-based PET insert and a 7 T MRI system. Physics in Medicine & Biology, 63(9) : 095002, May 2018.

- Peng B. J., Walton J. H., Cherry S. R., et Willig-Onwuachi J. Studies of the interactions of an MRI system with the shielding in a combined PET/MRI scanner. Physics in Medicine and Biology, 55(1) : 265–280, January 2010.
- Raylman R. R., Majewski S., Lemieux S. K., Velan S. S., Kross B., Popov V., Smith M. F., Weisenberger A. G., Zorn C., et Marano G. D. Simultaneous MRI and PET imaging of a rat brain. Physics in Medicine and Biology, 51(24) : 6371–6379, December 2006.
- Rezaei A., Defrise M., Bal G., Michel C., Conti M., Watson C., et Nuyts J. Simultaneous Reconstruction of Activity and Attenuation in Time-of-Flight PET. IEEE Transactions on Medical Imaging, 31(12) : 2224–2233, December 2012.
- Rota Kops E. et Herzog H. Errors in MR-based attenuation correction for brain imaging with PET/MR scanners. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 702 : 104–107, February 2013.
- Schlemmer H.-P. W., Pichler B. J., Schmand M., Burbar Z., Michel C., Ladebeck R., Jattke K., Townsend D., Nahmias C., Jacob P. K., Heiss W.-D., et Claussen C. D. Simultaneous MR/PET Imaging of the Human Brain : Feasibility Study. Radiology, 248(3) : 1028–1035, September 2008.
- Schlyer D., Vaska P., Tomasi D., Woody C., Maramraju S.-H., Southeikal S., Pratte J.-F., Junnarkar S., Solis-Najera S., Krishnamoorthy S., Kriplani A., et Stoll S. A Simultaneous PET/MRI scanner based on RatCAP in small animals. In 2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, pages 3256–3259, Honolulu, HI, USA, 2007. IEEE.
- Shao Y., Cherry S. R., Farahani K., Meadors K., Siegel S., Silverman R. W., et Marsden P. K. Simultaneous PET and MR imaging. Physics in Medicine & Biology, 42(10) : 1965, 1997.
- Son J.-W., Kim K. Y., Park J. Y., Kim K., Lee Y.-S., Ko G. B., et Lee J. S. SimPET : a Preclinical PET Insert for Simultaneous PET/MR Imaging. Molecular Imaging and Biology, April 2020.
- Stanisz G. J., Odobina E. E., Pun J., Escaravage M., Graham S. J., Bronskill M. J., et Henkelman R. M. T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. Magnetic Resonance in Medicine, 54(3) : 507–512, September 2005.
- Stortz G., Thiessen J. D., Bishop D., Khan M. S., Kozlowski P., Retière F., Schellenberg G., Shams E., Zhang X., Thompson C. J., Goertzen A. L., et Sossi V. Performance of a PET Insert for High-Resolution Small-Animal PET/MRI at 7 Tesla. Journal of Nuclear Medicine, 59(3) : 536–542, March 2018.
- Thiessen J. D., Shams E., Stortz G., Schellenberg G., Bishop D., Khan M. S., Kozlowski P., Retière F., Sossi V., Thompson C. J., et Goertzen A. L. MR-compatibility of a high-resolution small animal PET insert operating inside a 7 T MRI. Physics in Medicine and Biology, 61(22) : 7934–7956, November 2016.
- Tomasi D. et Ernst T. A simple theory for vibration of MRI gradient coils. Brazilian Journal of Physics, 36(1a), March 2006.
- Vandenberghe S. et Marsden P. K. PET-MRI : a review of challenges and solutions in the development of integrated multimodality imaging. Physics in Medicine and Biology, 60(4) : R115–R154, February 2015.
- Vrigneaud J. M., Walker P., Barbier B., Camacho A., Oudot A., Collin B., et Brunotte F. Performance evaluation of the PET component of a sequential APD-based micro-PET/MR imaging system. Biomedical Physics & Engineering Express, 3(3) : 035006, May 2017.

- Vrigneaud J. M., McGrath J., Courteau A., Pegg R., Gomis A. S.-P., Camacho A., Martin G., Schramm N., et Brunotte F. Initial performance evaluation of a preclinical PET scanner available as a clip-on assembly in a sequential PET/MRI system. Phys Med Biol, 63(12) : 125007, June 2018.
- Watson C. C., Eriksson L., et Kolb A. Physics and applications of positron beams in an integrated PET/MR. Physics in Medicine and Biology, 58(3) : L1–L12, February 2013.
- Wehner J., Weissler B., Dueppenbecker P. M., Gebhardt P., Goldschmidt B., Schug D., Kiessling F., et Schulz V. MR-compatibility assessment of the first preclinical PET-MRI insert equipped with digital silicon photomultipliers. Physics in Medicine and Biology, 60(6) : 2231–2255, March 2015.
- Weissler B., Gebhardt P., Dueppenbecker P. M., Wehner J., Schug D., Lerche C. W., Goldschmidt B., Salomon A., Verel I., Heijman E., Perkuhn M., Heberling D., Botnar R. M., Kiessling F., et Schulz V. A Digital Preclinical PET/MRI Insert and Initial Results. IEEE Transactions on Medical Imaging, 34(11) : 2258–2270, November 2015.
- Yoon H. S., Ko G. B., Kwon S. I., Lee C. M., Ito M., Chan Song I., Lee D. S., Hong S. J., et Lee J. S. Initial Results of Simultaneous PET/MRI Experiments with an MRI-Compatible Silicon Photomultiplier PET Scanner. Journal of Nuclear Medicine, 53(4) : 608–614, April 2012.
- Zaidi H., Ojha N., Morich M., Griesmer J., Hu Z., Maniawski P., Ratib O., Izquierdo-Garcia D., Fayad Z. A., et Shao L. Design and performance evaluation of a whole-body Ingenuity TF PET–MRI system. Physics in Medicine and Biology, 56(10) : 3091–3106, May 2011.
- Zhang J., Feng L., Otazo R., et Kim S. G. Rapid dynamic contrast-enhanced MRI for small animals at 7T using 3D ultra-short echo time and golden-angle radial sparse parallel MRI. Magnetic Resonance in Medicine, 81(1) : 140–152, January 2019.

DEUXIÈME PARTIE

ÉVALUATION DE PERFORMANCE

Chapitre 4

Description du système et protocole d'évaluation

Sommaire

4.1	Description du système évalué	126
4.1.1	Vue d'ensemble du système	126
4.1.2	Description détaillée de la modalité TEP	127
4.1.3	Description détaillée de la modalité IRM	133
4.2	Évaluation de la modalité TEP	138
4.2.1	Résolution spatiale	138
4.2.2	Sensibilité	144
4.2.3	Taux de comptage	147
4.2.4	Qualité d'image	152
4.2.5	Résolution temporelle	154
4.2.6	Résolution en énergie	155
4.2.7	Linéarité de la quantification	156
4.2.8	Prise en compte des variations de température des détecteurs	156
4.2.9	Limites du standard NEMA-NU4-2008	156
4.3	Évaluation de la modalité IRM	158
4.3.1	Homogénéité du champ magnétique principal	158
4.3.2	Homogénéité du champ B_1	162
4.3.3	Linéarité des gradients de champ magnétique	165
4.3.4	Rapport signal sur bruit	166
4.3.5	Spectroscopie du proton	167

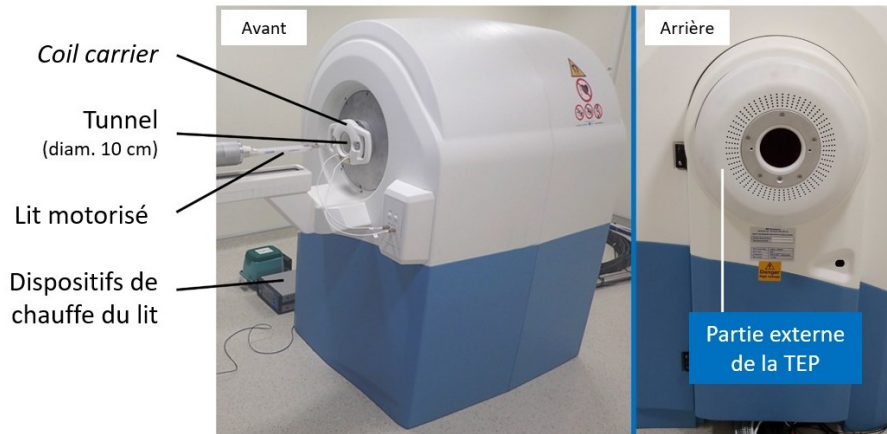
La deuxième partie de ce manuscrit est consacrée à l'évaluation de performance d'un système TEP/IRM intégré préclinique.

Ce quatrième chapitre débute par une description des deux modalités de l'imageur de Phase 3 d'IMAPPI. La seconde partie traite des principales caractéristiques de ce type de système et de leurs paramètres d'influence. Le protocole d'évaluation est ici présenté en détail.

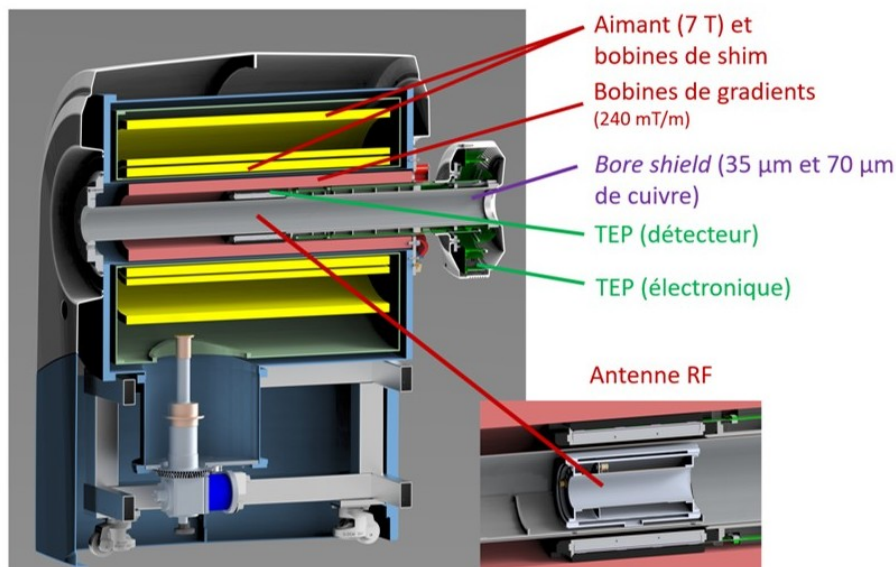
4.1 Description du système évalué

4.1.1 Vue d'ensemble du système

Cette étude concerne un prototype préclinique destiné à l'imagerie TEP/IRM simultanée du rat et de la souris. Une vue d'ensemble du système est présentée en figure 4.1.



(a)



(b)

FIGURE 4.1 – (a) Photographies de la face avant et de la face arrière du système évalué. (b) Section sagittale médiane de la modélisation 3D du système.

Il s'agit de la version intégrée d'un imageur *en ligne* (figure 3.6, image de droite, p. 108) précédemment évalué dans le cadre du projet IMAPPI (Vrigneaud *et al.*, 2018). À l'avant du système, un dispositif motorisé permet un mouvement axial de haute précision du lit d'examen (± 0.1 mm). Ce dernier est chauffé à température physiologique grâce au flux d'air chaud continuellement renouvelé dans sa paroi (Minerve, Esternay, France). Le lit inclut un masque d'anesthésie et de recapture des gaz. Les tubulures des gaz et les câbles reliant les capteurs cardiorespiratoires à leur unité de commande sont englobés dans un cylindre limitant les interférences électromagnétiques.

De nombreuses modifications portant à la fois sur le design, l'instrumentation, et l'électronique ont été apportées pour parvenir à la version intégrée. Ce système simultané bénéficie d'une nouvelle génération de photodiodes SiPM dites *J-Series* (SensL, Cork, Irlande) offrant une excellente efficacité de détection. Le blindage électromagnétique entre la TEP et l'IRM est assuré par un fin cylindre de cuivre parcourant l'aimant sur toute sa longueur. L'électronique de détection a été revue et optimisée. Il en résulte une amélioration remarquable du temps mort électronique passé de 850 ns sur la précédente version à 204 ns sur ce nouveau prototype.

4.1.2 Description détaillée de la modalité TEP

4.1.2.1 Instrumentation

Le tableau 4.1 résume ses principales caractéristiques, présentées plus en détail dans la suite de cette section.

Modules de détection	
Scintillateurs	LYSO(Ce), double couche
Matrice de cristaux	27 × 29, 28 × 30
Dimensions des cristaux :	
- Couche externe (mm × mm × mm)	1.605 × 1.605 × 6
- Couche interne (mm × mm × mm)	1.605 × 1.605 × 4
<i>Pitch</i> inter cristal (mm)	1.68
Modèle des SiPMs	SensL J-Series
Matrice des SiPMs	12 × 12
Taille de la dalle de SiPM (mm × mm)	50.4 × 50.4
Système	
Nombres de modules	16 (8 per ring, 2 rings)
Diamètre d'anneaux (mm)	116
Champ de vue transaxial (mm)	80
Champ de vue axial (mm)	102.5
Fenêtre temporelle de coïncidence (ns)	10
Fenêtre en énergie (keV)	250 - 750
Blindage électromagnétique	
Composition	Bandes de cuivres (2 épaisseurs)
Épaisseur des bandes (μm)	35, 70

Tableau 4.1 – Caractéristiques du système TEP.

Le système TEP, dont une vue d'ensemble est présentée en figure 4.2 est localisé entre l'antenne RF et l'antenne des gradients d'IRM. Il est composé de seize têtes de détection organisées en deux octogones de 116 mm de diamètre, l'ensemble offrant un champ de vue axial de 102.5 mm. Un blindage électromagnétique (ou *bore shield*) de 100 mm de diamètre, d'épaisseur comprise entre 35 μm et 70 μm et de longueur équivalente à celle de l'aimant est inséré à l'intérieur de la TEP. Deux têtes de détection de la TEP alignées dans la direction axiale sont connectées à une même carte électronique (dite *front-end*).

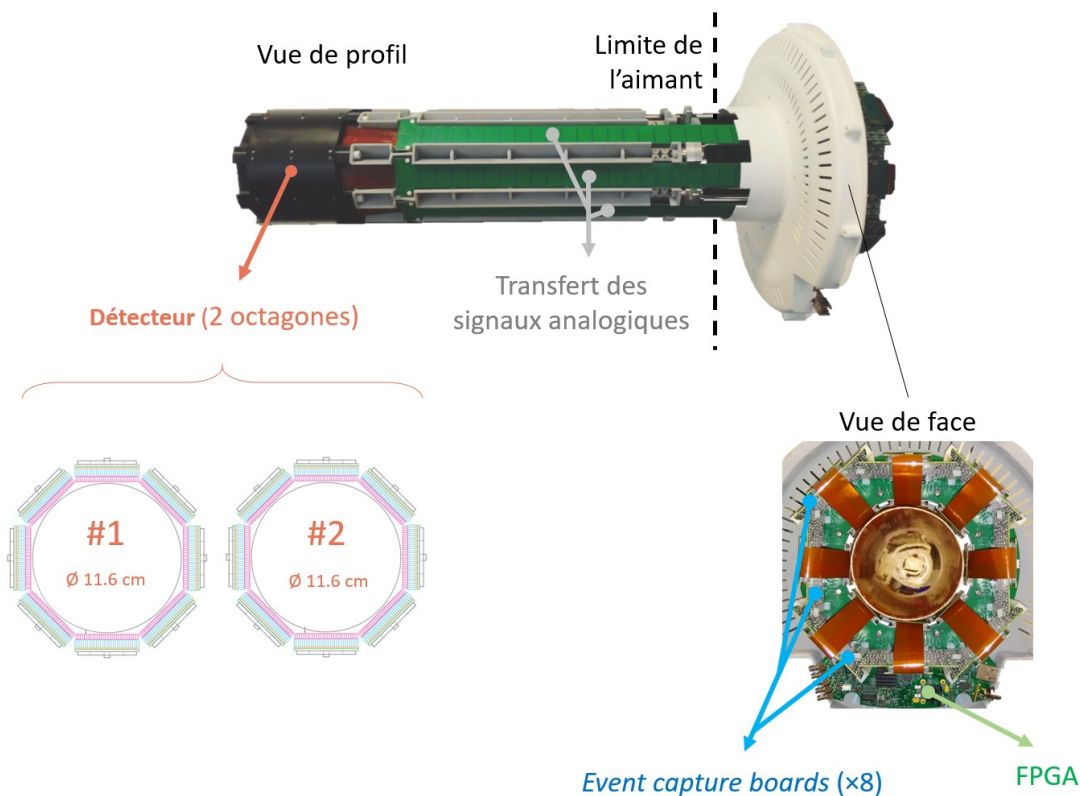


FIGURE 4.2 – Vue de profil et de face du système TEP hors de l'aimant après retrait de la coque en plastique protégeant le système.

Chaque tête de détection contient une double couche de cristaux LYSO(Ce) organisés en matrice. La couche interne (la plus proche de l'isocentre du système) et la couche externe sont respectivement composées de 27×29 pixels et de 28×30 pixels carrés de 1.605 mm de côté, comme illustré en figure 4.3.

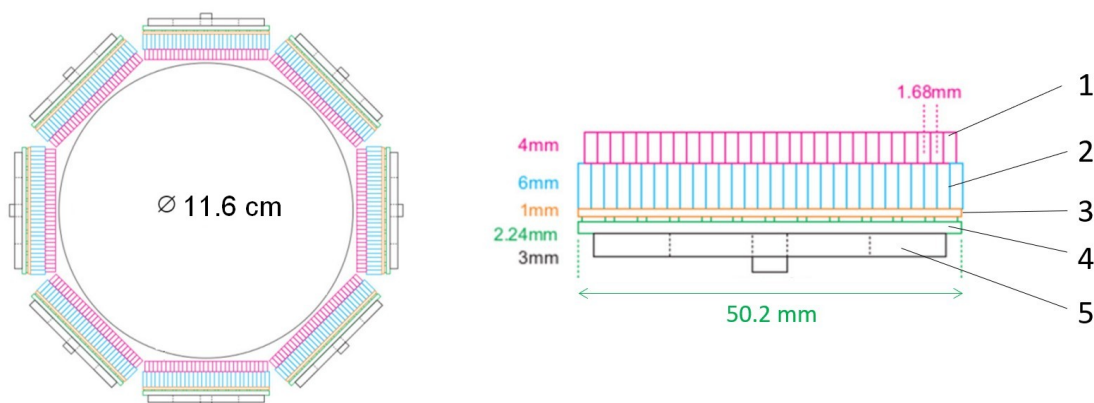


FIGURE 4.3 – Composition d'un octogone du détecteur. 1- Couche interne de cristal (4 mm), 2- couche externe de cristal (6 mm), 3- guide de lumière (1 mm), 4- SiPMs, 5- support des SiPMs.

Les épaisseurs de cristaux sont de 4 mm pour la couche interne et 6 mm pour la couche externe. Les deux matrices de LYSO sont décalées d'une distance (*crystal pitch*) correspondant à l'espacement entre les centres de deux éléments de cristal. Ce non-alignement des pixels entre les

couches superposées permet la détermination de la profondeur d'interaction des photons dans le cristal LYSO. Les faces des cristaux sont recouvertes de $75\ \mu\text{m}$ de film réflecteur (*enhanced specular reflector*, ESR), ce dernier étant formé de $60\ \mu\text{m}$ de sulfate de baryum (BaSO_4), un film Toray E60, et $15\ \mu\text{m}$ d'adhésif OP20 (Dymax Europe GmbH, Wiesbaden, Allemagne). Le pitch intercristal mesure $1.68\ \text{mm}$. Un ESR supplémentaire et un guide de lumière sous la forme d'un verre K9 de $1\ \text{mm}$ d'épaisseur (EPIC Crystal Co Ltd, Jiangsu, Chine) sont ajoutés sur les faces intérieures et postérieures des cristaux. Le couplage optique entre le guide de lumière et le cristal est réalisé grâce à une couche de $10\ \mu\text{m}$ à $20\ \mu\text{m}$ de graisse optique BC-360 (Saint-Gobain, Courbevoie, France).

Dans chaque tête de détection, la matrice de cristaux est couplée à une dalle de SiPM de type *J-Series* (SensL, Cork, Irlande). Son design se distingue de celui d'autres systèmes basés sur les mêmes photodiodes, tel que celui présenté par Du *et al.* (2015). Dans le système évalué ici, les SiPMs sont régulièrement espacés et reliés à une dalle conçue sur mesure. Contrairement au système décrit par Du *et al.* (2015), le multiplexage de la dalle (figure 4.4) en neuf matrices de seize pixels n'est pas visible de l'extérieur (figure 4.5).

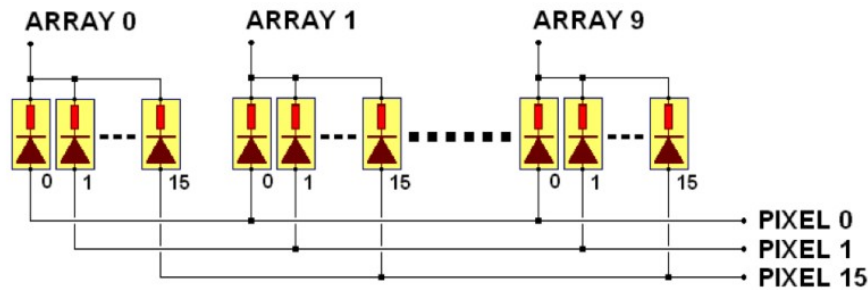


FIGURE 4.4 – Illustration du multiplexage de la dalle de SiPMs, issue de la documentation constructeur (SensL, 2012).

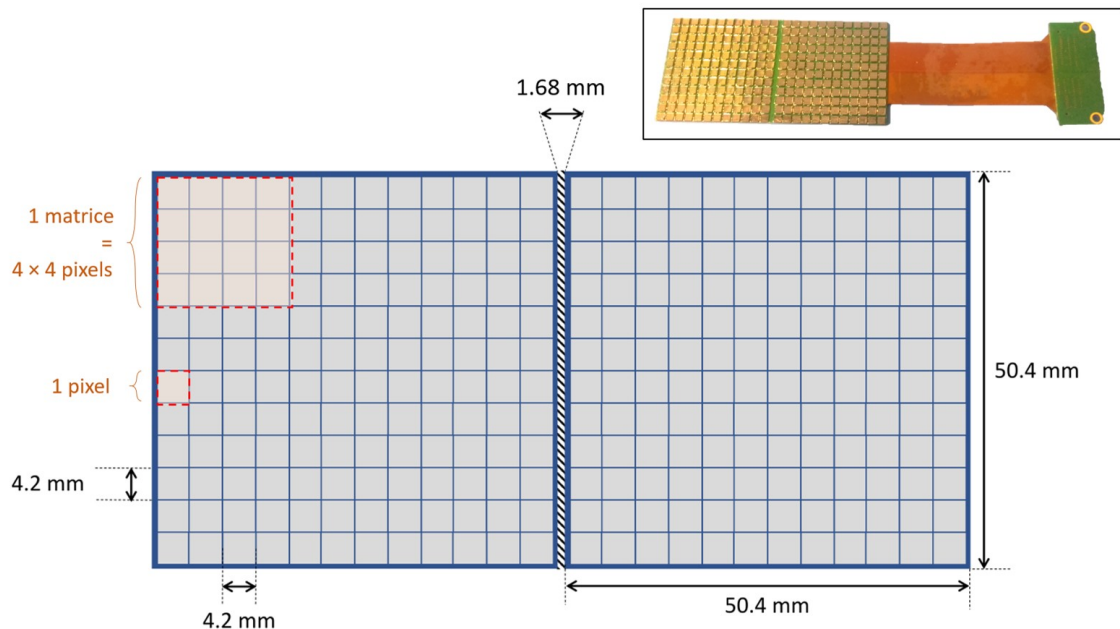


FIGURE 4.5 – Illustration du multiplexage de la dalle SiPM. En médaillon : photographie de l'assemblage des SiPMs. Le liseré vert (à gauche) correspond à l'espace axial entre les SiPMs appartenant à chacun des deux octogones. À droite, les câbles conduisant l'information vers l'électronique.

Le diagramme de la figure 4.6 présente une vue d'ensemble de l'électronique du système TEP, chargée de traiter le signal issu des SiPMs. Les liens fonctionnels entre le détecteur, les cartes d'acquisition du signal et le circuit intégré *field programmable gate array* (FPGA) traitant les événements y est décrite.

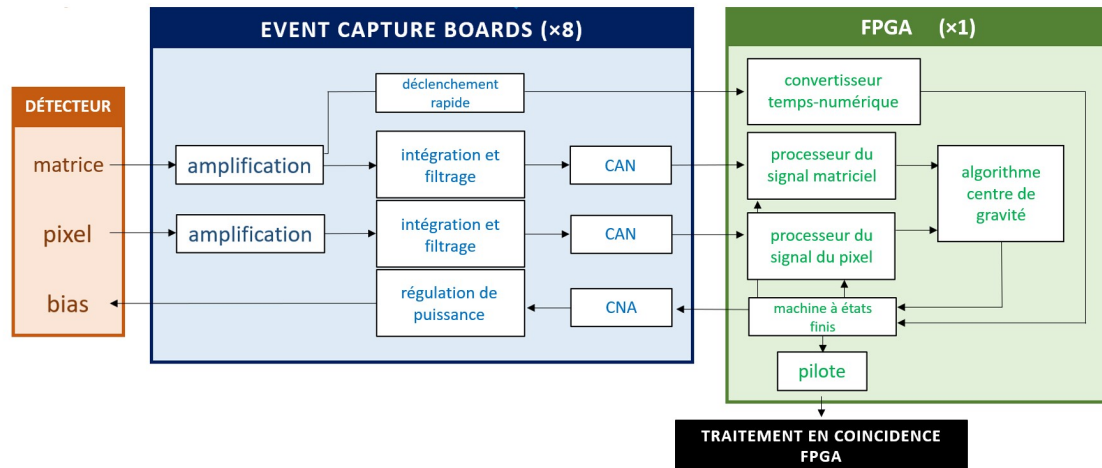


FIGURE 4.6 – Diagramme représentant les interactions entre le détecteur, les *event capture boards*, et les FPGAs. CAN : convertisseur analogique-numérique. CNA : convertisseur numérique-analogique.

4.1.2.2 Naissance du signal en TEP

Le multiplexage des dalles de SiPMs et les cartes d'acquisition génèrent deux types de signaux analogiques : des impulsions de type *pixel* (*pixel signals*) issues de chaque SiPM et des impulsions de type *matrice* (*array signals*) issues de chaque ensemble de seize pixels. Les deux types d'impulsions sont conduites en dehors de l'aimant via de longues cartes électroniques afin d'être traitées. Le traitement du signal en dehors de l'aimant permet de limiter les interférences avec l'aimant. Les signaux sont ensuite filtrés et amplifiés par un circuit de type résistance-condensateur dans la carte de capture d'évènements (*events capture board*), avant d'être numérisés par deux CANs (un pour le signal type-pixel, un pour le signal type-matriciel) de 1.25 GHz de fréquence, avec une durée d'intégration de respectivement 70 ns et 90 ns pour l'impulsion de type *pixel* et l'impulsion de type *matrice*. Le signal matriciel, plus rapide, est utilisé pour l'horodatage de l'évènement. Il ne permet cependant qu'une évaluation approximative de la position d'interaction du photon dans le cristal. L'impulsion des pixels, plus lente, permet au contraire une meilleure précision sur la position de l'interaction et l'énergie déposée dans le cristal. La forme des impulsions de la matrice de SiPM et du pixel est illustrée en figure 4.7.

Les signaux type-pixel et type-matrice sont ensuite conduits au circuit intégré FPGA qui calcule la position en X et en Y du lieu d'interaction en utilisant la logique d'Anger (Anger, 1958). L'impulsion correspondante à chaque évènement simple enregistré dans une des huit cartes de détection d'évènements est ensuite transmise à l'unique carte de contrôle de système (*controller board*) pour y être traitée. Le FPGA utilise l'information temporelle et énergétique contenue dans l'impulsion matricielle pour déduire les évènements en coïncidence. Une correction *time walk* (TWC) utilise l'énergie de l'évènement pour corriger le biais temporel introduit par l'électronique. En effet, l'horodatage va dépendre de l'amplitude de la tension mesurée et donc de l'énergie¹.

Après l'application de la TWC, les coïncidences numérisées sont envoyées au processeur d'acquisition via un câble Ethernet de 1 Gbit. Le système TEP enregistre un évènement en coïncidence

1. L'horodatage des impulsions est présentée en page 43

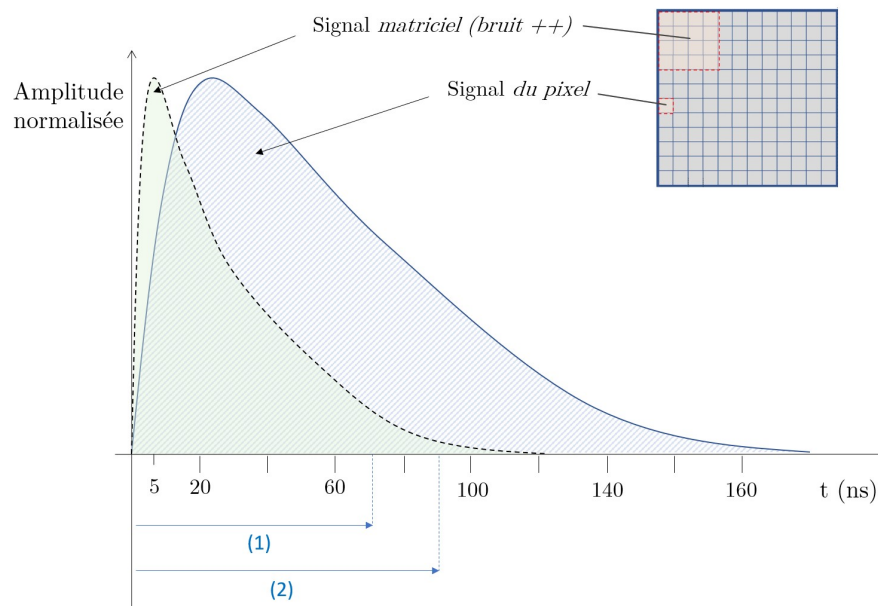


FIGURE 4.7 – Illustration de la différence de forme entre les impulsions issues des pixels et celles issues des matrices de la dalle de SiPMs. Les flèches bleues sous l'axe des abscisses correspondent aux durées d'intégration des pulses, respectivement (1) 70 ns pour le signal matriciel et (2) 90 ns pour le signal du pixel.

si l'amplitude de l'impulsion correspondante dépasse un seuil d'énergie prédéterminé (1.25 V) et si les deux photons sont détectés dans un intervalle de temps inférieur à une fenêtre de coïncidence de 10 ns. Les coïncidences aléatoires sont collectées dans une fenêtre temporelle décalée. Les données envoyées via le câble Ethernet de 1 Gbit sont analysées en temps réel par le processeur d'acquisition. Ce processeur convertit les coordonnées XY de la position d'interaction dans le cristal (obtenues par logique de Anger) et les données propres à l'énergie de l'évènement en données mode-liste (*list-mode data*, LMD). Cette conversion est permise par l'utilisation de tables de correspondance (*lookup tables*) prédéterminées par simulation Monte-Carlo. Les fichiers mode-liste incluent pour chaque évènement en coïncidence une énergie et des coordonnées de cristal. Les données sont encodées en mode-liste de la façon suivante : les deux premiers bits marquent le début d'un nouvel évènement, les 16 bits suivants sont consacrés à la valeur émise par le convertisseur temps-numérique (figure 4.6), et les bits restants sont consacrés à la description de l'énergie de l'évènement (SensL, 2012). L'algorithme de détermination du lieu d'interaction utilisé dans ce système a été décrit en détail par Liu et Goertzen (2013).

4.1.2.3 Gestion des variations de température des détecteurs

Les variations de température du système, principalement dues aux gradients de l'IRM sont en partie maîtrisées grâce à un refroidissement continu des gradients. Par ailleurs, chacune des seize dalles de SiPM contient un capteur de température permettant un rétrocontrôle continu de leur gain. La dépendance connue entre le gain des SiPMs et la tension de polarisation permet de compenser en continu les variations de température (Marrocchesi *et al.*, 2009). Les SiPMs *J-Series* offrent une relation linéaire entre gain et température (Du *et al.*, 2019).

4.1.2.4 Réarrangement et reconstruction des données

Les bases théoriques du procédé de reconstruction sont évoquées au Chapitre 1, à partir de la page 58. Avant reconstruction, les LMDs sont triées dans deux structures distinctes, l'une contenant

toutes les coïncidences (*prompt coincidences*) et l'autre spécifiquement les données propres aux coïncidences aléatoires (*random coincidences*). Ces structures contiennent un numéro de module, un identifiant de cristal (position axiale, position transaxiale, couche de cristal concernée), et l'énergie du photon. Les données peuvent être reconstruites par rétroprojection filtrée 2D (2D-FBP, utilisée pour les tests NEMA), ou par un algorithme itératif de type *3D ordered subsets expectation maximization* (3D-OSEM).

Reconstruction par 2D-FBP

Après une conversion de l'identifiant de cristal en coordonnées globales, les coïncidences totales et aléatoires sont triées en deux sinogrammes distincts. Les données destinées à une reconstruction 2D-FBP subissent en préalable un réarrangement axial de type *single slice rebinning* (SSRB). Dans le plan transaxial du champ de vue, 180 projections sont réarrangées en 81 classes (ou *bins*). La largeur de chaque classe représente 0.84 mm, soit la moitié du *pitch* des éléments des cristaux. Chaque sinogramme contient donc 81 colonnes et 180 lignes. Deux exemples de sinogrammes sont visibles en figure 4.21 (p. 146) et 4.24 (p. 150). Le premier provient de l'acquisition d'une source ponctuelle centrée dans le champ de vue, et le deuxième d'une source linéaire légèrement décalée du centre transaxial du FOV.

C'est à l'étape du SSRB que la différence maximale entre anneaux (*maximum ring difference*, MRD), expliquée en section 1.5.4.1, page 65, est effectivement appliquée². Des valeurs de MRD différentes ont été choisies pour les tests de résolution spatiale et de sensibilité. Les raisons motivant ce choix inhabituel sont discutées en section 5.3.1.1, p. 196. Par ailleurs, aucune correction d'arc n'a été employée dans le cadre de ce travail.

Reconstruction par 3D-OSEM

Pour la reconstruction 3D-OSEM, les LMDs sont classées dans une structure compatible avec la matrice de réponse du système (*factored system matrix model*, aussi appelée *system response matrix* décrite en page 63.), correspondant au produit de matrices contenant les facteurs correctifs appliqués aux données acquises en tout point du champ de vue. À la livraison sur site du prototype, la matrice de réponse du système contenait une matrice diagonale P_{norm} neutre (sans effet). Les valeurs diagonales de P_{norm} ont été progressivement modifiées grâce à des simulations Monte-Carlo et des mesures physiques, pour offrir un haut degré de personnalisation de la correction de normalisation. Les autres matrices contenues dans la matrice de réponse du système sont obtenues par des opérations de symétrie axiale et centrale.

Les données propres aux coïncidences totales et aléatoires sont remplies après que la réponse du détecteur a été normalisée par une table de correspondance. Les sinogrammes des coïncidences aléatoires sont lissés afin de réduire la quantité de bruit qu'ils contiennent. Cette étape de lissage a une répercussion importante sur la méthode de calcul du *noise equivalent counting rate*, comme expliqué en section 4.2.3. La fraction diffusée et sa distribution spatiale sont déduites d'une table de correspondance énergie-diffusion. Ce procédé, décrit en détail par [Chen et al. \(2004\)](#) consiste à comparer la distribution en énergie des données mesurées à des données de référence pour lesquelles la fraction diffusée des photons est connue. Ces données de référence, produites par simulation Monte-Carlo, sont compatibles avec une grande variété de distributions de source. Les autres corrections (temps mort, décroissance de la radiocativité en cours d'acquisition) sont appliquées au jeu de données contenant le bruit de fond (*background dataset*), constitué des coïncidences aléatoires et diffusées. Par ailleurs, un module de correction d'atténuation des données, basé sur une binarisation des images à partir des contours externes du sujet imagé est mise en œuvre sur le système. Il n'a pas été utilisé dans le cadre de cette étude.

2. Il est précisé ici à titre informatif que le MRD tel que traité par ce système équivaut à deux fois la définition classique du MRD. Ainsi, pour obtenir un MRD de 8, il faut renseigner la valeur 16 au logiciel de reconstruction du prototype.

4.1.3 Description détaillée de la modalité IRM

4.1.3.1 Instrumentation

Les caractéristiques détaillées du système IRM sont présentées dans le tableau 4.2 (p. 133) et dans la colonne *MRS PET/MR* du tableau 3.5 (Chapitre 3, page 118).

Aimant (Flexiscan-MRS-1024-FL)	
Densité de flux magnétique nominale (T)	7
Courant nominal bobine (A)	108.9
Tension nominale bobine (V)	10.0
Ratio champ/courant (G/A)	643
Inductance (H)	209.3
Taux de montée en intensité (A/s)	0.043
Diamètre, longueur (m)	1.0, 0.8
Masse (kg)	600
Distance de la ligne des 5 Gauss au centre (m)	1.1
Diamètre interne aimant (mm)	240
FOV elliptique (mm × mm)	98 × 135
Cryostat sec	
Technologie refroidissement	Cryoréfrigérateur Gifford-McMahon
Puissance calorifique (W)	1
Température minimale	4.2 K
Durée de refroidissement (jours)	Environ 7
Gaz	helium (99.999%)
Puissance dissipée par eau glacée (kW)	7
Antenne de gradients (MRS-G227161)	
Force des gradients (X, Y, Z) (mT/m)	240
<i>Slew rate</i> maximal (X, Y, Z) (T/m/s)	1750, 1500, 1720
DI/DE (mm)	160/227
Antenne RF	
Type	¹ H Tx/Rx en quadrature
Dénomination	<i>large rat body coil</i>
DI/DE (mm)	6.7/9.1
Position dans le système	Dans le système TEP
Longueur de résonateur (mm)	64
Pic puissance max. transmise (kW)	2.0

Tableau 4.2 – Caractéristiques du système d'IRM. (DI : diamètre interne, DE : diamètre externe.)

Aimant et cryostat

Le système d'IRM est constitué d'un aimant supraconducteur à cryostat sec offrant une densité de flux magnétique nominale de 7 T (Flexiscan-MRS-1024-FL, MRS Magnetics Ltd, Guildford, UK). L'aimant mesure 0.8 m de longueur pour 1.0 m de diamètre externe (figure 4.8).

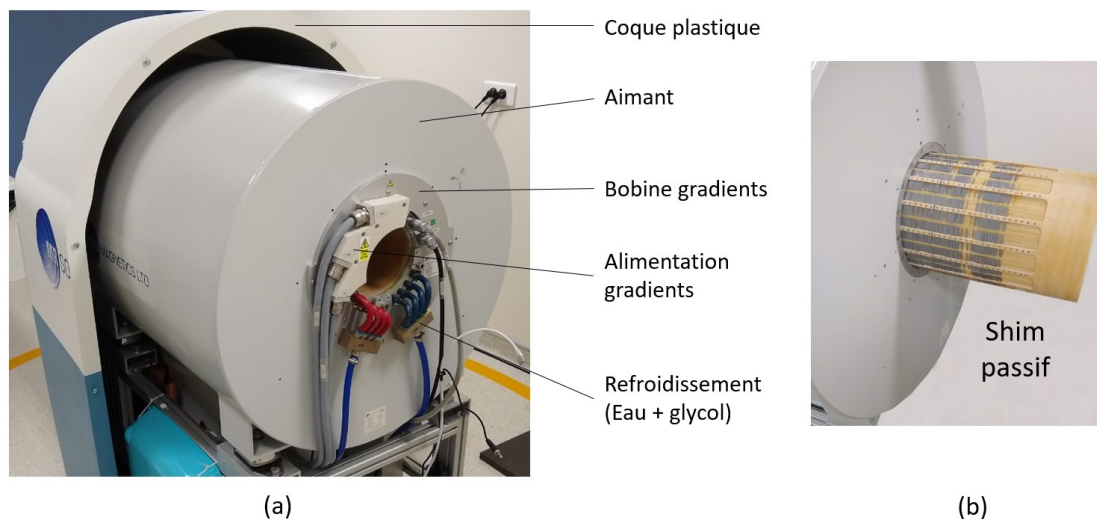


FIGURE 4.8 – (a) Photographie de la face arrière de l'aimant après retrait de sa coque de protection. L'antenne des gradients, au centre de l'aimant, masque le dispositif de *shim* passif visible sur l'image de droite. (b) Extraction du dispositif de *shim* passif entre l'aimant et l'antenne des gradients.

La ligne des 5 Gauss (5×10^{-4} T) est située à 1.2 m et à 1.5 m de l'isocentre, respectivement dans le plan transaxial et dans le plan axial. La bobine supraconductrice, d'un diamètre interne de 240 mm, est munie de deux électrodes (*current leads*) et d'un commutateur (*persistent switch heater*) permettant de générer et d'annuler sa supraconductivité. Une sonde de Pinari et des capteurs thermiques mesurent respectivement le vide partiel dans l'aimant et la température en différents points du cryostat et de la bobine. Le cryostat, dont une partie est visible sous l'aimant, contient une tête froide à deux chambres *RDK-408D2-4K Cryocooler Series* (Sumitomo Cryogenics Ltd, Japon). Elle refroidit l'enceinte contenant la bobine supraconductrice à une température inférieure à 4.2 K. Un circuit d'hélium gazeux à 99.999% de pureté transfère la chaleur de la tête froide jusqu'à un échangeur thermique alimenté par un flux continu d'eau glacée. Un cryocompresseur *F-70H* (Sumitomo Cryogenics Ltd, Japon) assure la compression de l'hélium et sa circulation entre la tête froide et l'échangeur thermique. L'aimant en lui-même ne contient ni hélium liquide, ni hélium gazeux, d'où le terme d'aimant *sec*. Le compresseur et la tête froide de l'aimant sont présentés en figures 4.9 et 4.10.

Gradients et shim

La bobine de gradients (MRS-G227161, MRS Magnetics Ltd, Guildford, UK) est insérée dans le dispositif de shim passif. Elle est refroidie en continu par un circuit d'eau glycolée à 15 °C permettant son refroidissement.

Un dispositif de shim passif d'un diamètre interne de 230 mm est inclus dans l'aimant. Il est pourvu de multiples lamelles ferromagnétiques dont les positions ont été optimisées lors d'un étalonnage de l'homogénéité du champ magnétique principal. Cet étalonnage a été réalisé avec un teslamètre à la réception de l'aimant. Cette étape est illustrée en figure 4.11.

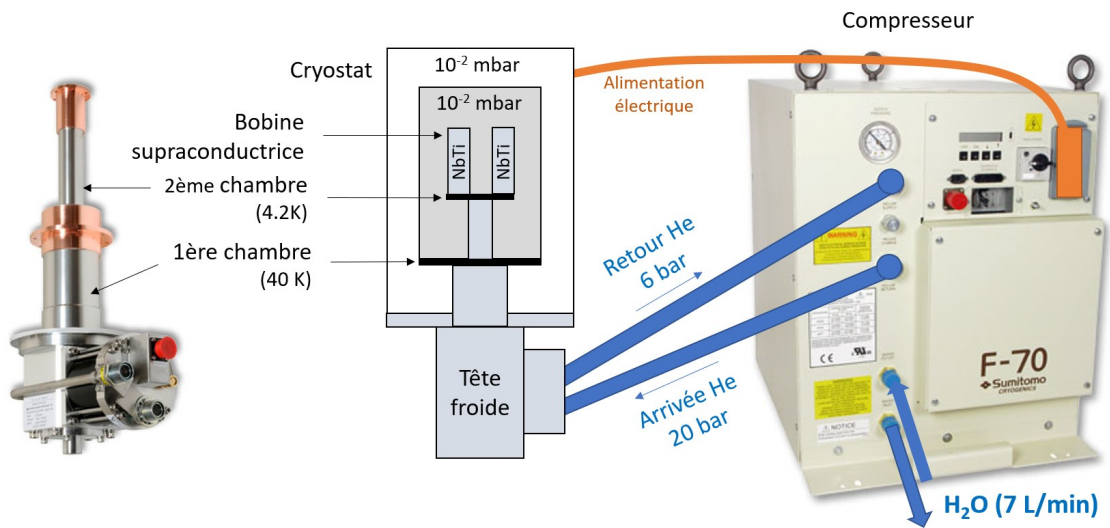


FIGURE 4.9 – Schéma représentant la relation entre le cryocompresseur, contenant un échangeur thermique (flux continu d'eau glacée), et la tête froide insérée dans le cryostat de l'aimant. Cette dernière assure le refroidissement continu des bobines de NbTi par conduction.

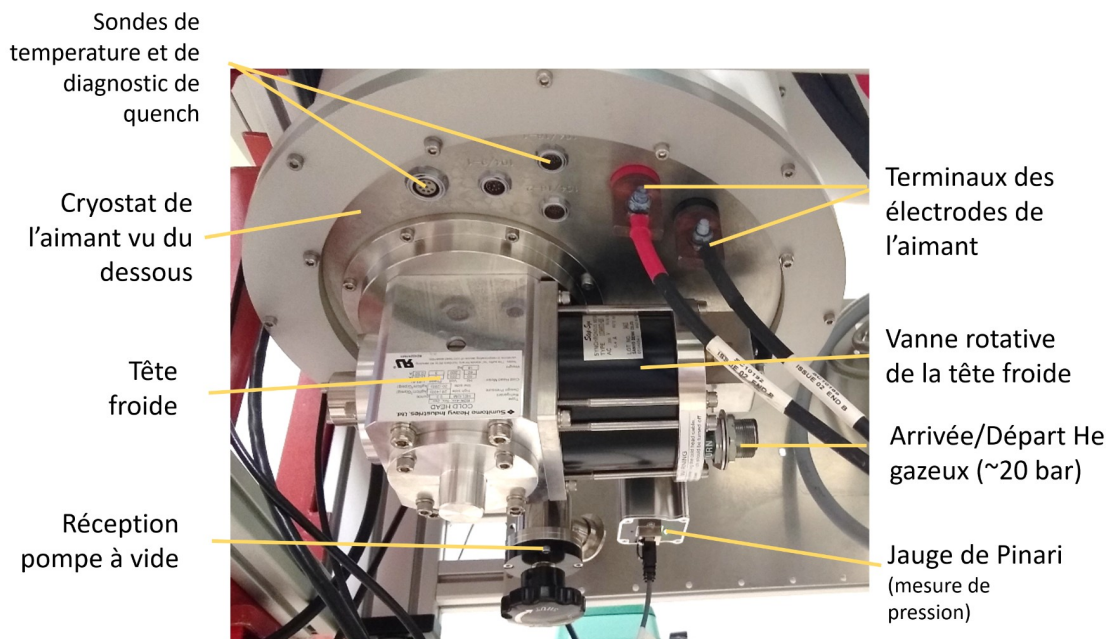
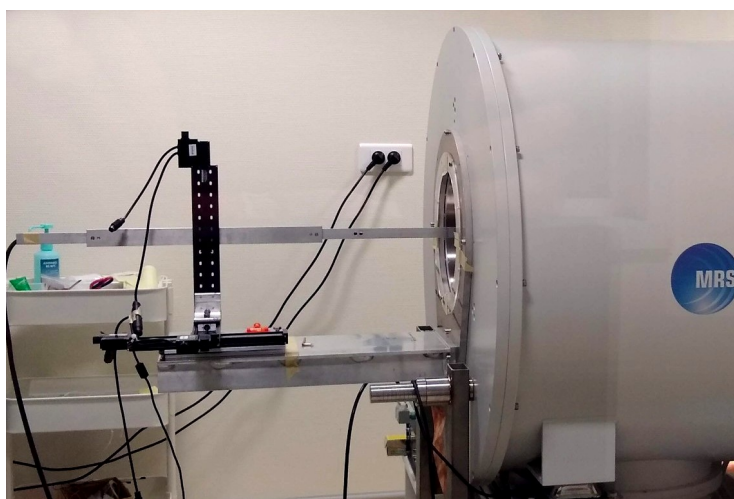


FIGURE 4.10 – (a) Photographie de l'aimant vu du dessous. Au premier plan, le cryostat et ses accessoires.



(a)



(b)



(c)

FIGURE 4.11 – Aperçu du matériel propre à l'étude d'optimisation du shim passif menée par le constructeur à la livraison de l'imageur. (a) Potence permettant de positionner la sonde teslamètre à l'isocentre exact de l'aimant. Un télémètre LASER, situé à l'autre extrémité de l'aimant (non visible sur l'image) facilite la précision du positionnement. (b) Teslamètre assurant la lecture du signal et sa conversion en valeur de densité de flux magnétique. (c) Sonde du teslamètre.

Antennes RF

Le système est fourni avec un jeu d'antennes RF de type cage-à-oiseaux émettrices-réceptrices permettant la détection en quadrature du signal de RMN (figure 4.12).

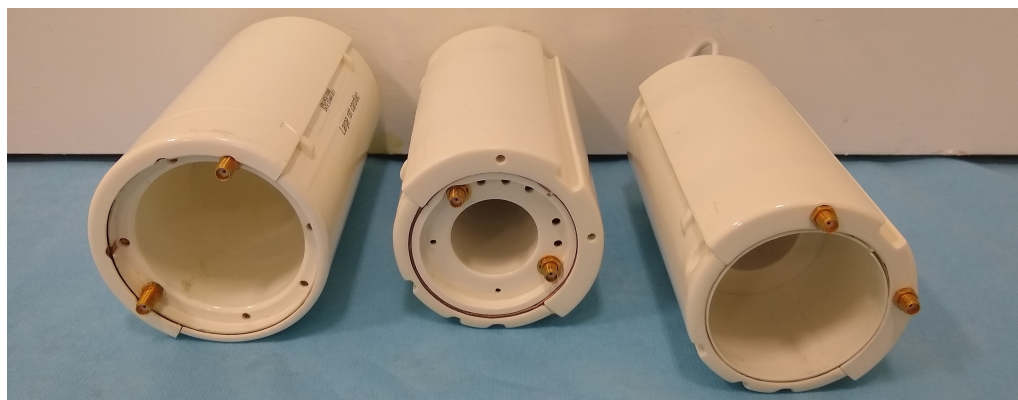


FIGURE 4.12 – Photographie des antennes RF destinées respectivement (de gauche à droite) à l'imagerie corps entier du rat, à l'imagerie thoracique de la souris, et à l'imagerie cérébrale du rat.

Ces antennes sont dédiées à l'imagerie corps entier, à l'imagerie cardiaque, et aux acquisitions neurologiques de la souris et du rat. Un dispositif appelé *coil carrier* permet de positionner l'antenne au centre du champ de vue. Le *coil carrier* assure par ailleurs la transmission du signal de RMN vers l'extérieur de l'aimant.

Organisation des locaux recevant l'imageur

La présence d'un blindage magnétique affranchit cet aimant de la nécessité d'une cage de Faraday autour de la salle d'examen. Le cryocompresseur et les contrôleurs de l'aimant et des gradients sont installés dans un local technique adjacent à la salle d'imagerie. (Voir en figure 4.13.)

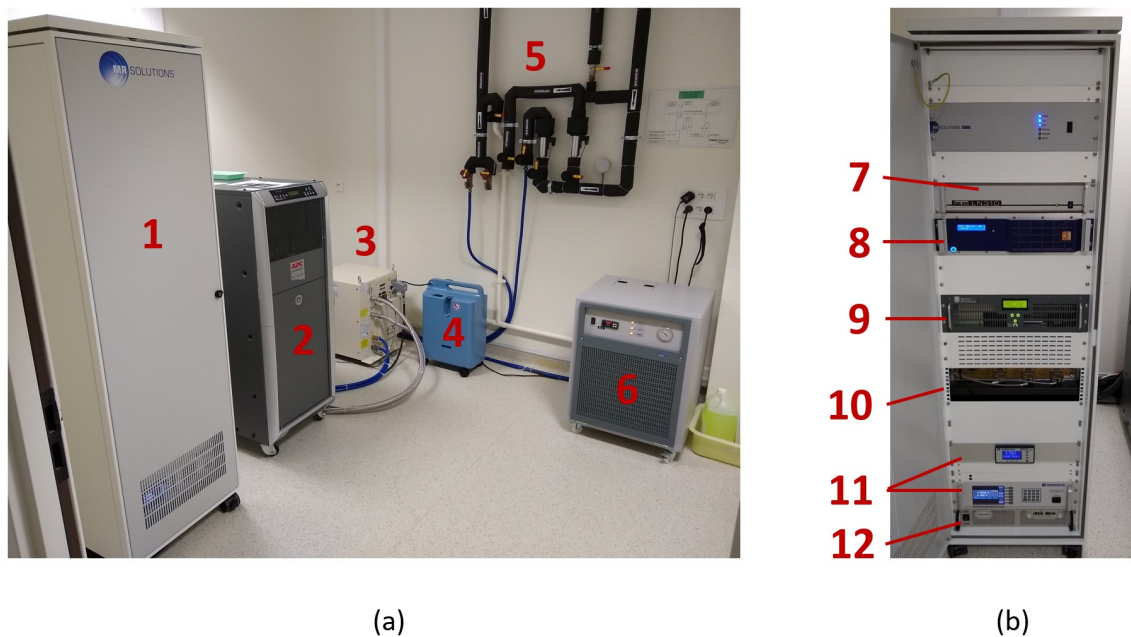


FIGURE 4.13 – Photographie du local technique contenant les éléments de contrôle du système d'IRM. 1- armoire électrique (détaillée à droite), 2- onduleur assurant une alimentation continue du système, 3- compresseur de la tête froide de l'aimant, 4- dispositif de recapture d'anesthésique, 5- vannes du circuit d'eau glacée participant au refroidissement de l'aimant, 6- contrôleur du circuit de refroidissement des gradients. Image de droite : 7- et 8- générateur d'ondes RF et spectromètre, 9- Contrôleur du shim, 10- contrôleur des gradients, 11- contrôleur de l'aimant et du *persistent switch heater*, 12- alimentation des gradients.

4.1.3.2 Écriture des données

Les données d'IRM et de RMN sont écrites dans des fichiers au format SMIS (Surrey Medical Image Systems). Les fichiers bruts, d'extension [**.MRD*], se composent comme suit :

- un en-tête vide de 512 octets,
- les données correspondant aux points de mesure du signal d'induction libre,
- un suffixe de taille variable contenant les métadonnées de l'acquisition.

Les données complexes du signal d'induction libre sont encodées en virgule flottante à double précision (*two single-precision floating-point*, aussi appelé *Complex64*) permettant, pour chaque point du SIL, de stocker deux valeurs sur 32 bits (4 octets), soit 64 bits (8 octets) au total par point de mesure du SIL. Illustration en figure 4.14.

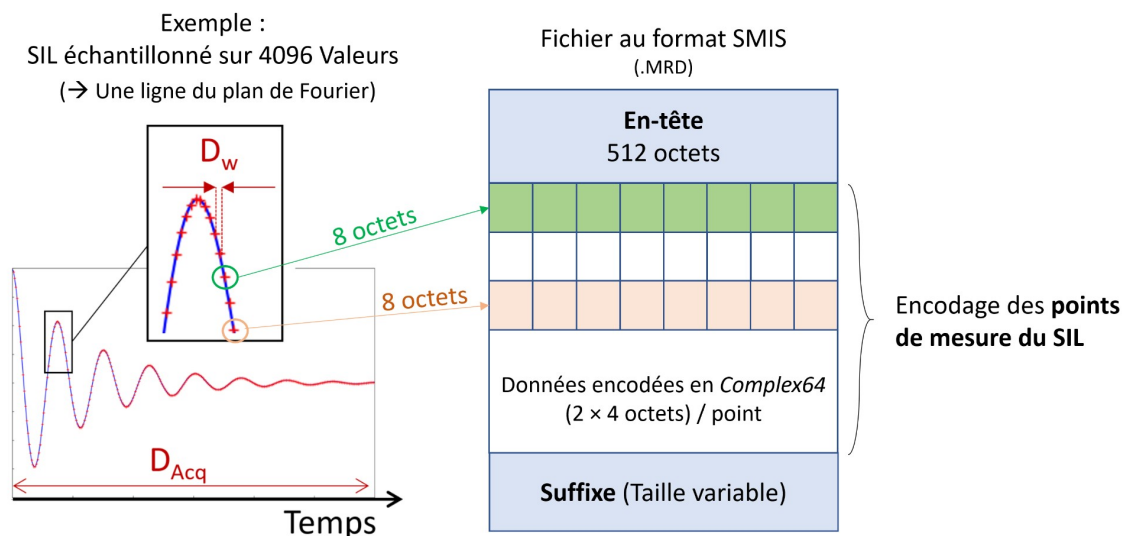


FIGURE 4.14 – Encodage des données du signal d’induction libre (SIL) en IRM.

Le nombre de points de mesure du SIL est noté N . Les $8 \times N$ premiers octets correspondent, après avoir subi la transformée de Fourier, à une ligne de l’espace k . La transformée de Fourier inverse 2D permet de passer du domaine fréquentiel au domaine spatial³. Le résultat de la transformée de Fourier inverse 2D est en chaque pixel un nombre complexe. Ces données peuvent être visualisées sous la forme d’une image *réelle*, *imaginaires*, d’*amplitude*, ou de phase. L’obtention d’une image de phase est décrite en section 4.3.1.4 en page 159. L’image d’amplitude (la version visuellement interprétable des données) est obtenue par la racine carrée de la somme des carrés des composantes réelles et imaginaires ($\sqrt{Re^2 + Im^2}$).

4.2 Évaluation de la modalité TEP

4.2.1 Résolution spatiale

4.2.1.1 Définition de la résolution spatiale

La résolution spatiale (RS) est définie comme la distance minimale devant séparer deux sources pour qu’elles soient discernables par les détecteur TEP (Mohammadi *et al.*, 2019). La RS d’un détecteur limite intrinsèquement la retranscription sur l’image des hautes fréquences spatiales d’une distribution d’activité. Elle trouve son origine dans un certain nombre de facteurs physiques, instrumentaux, et statistiques (Moses, 2011). Sa principale conséquence est qu’une source ponctuelle apparaît floue sur l’image reconstruite, comme si une *dispersion* artificielle de la radioactivité s’était produite. Cet effet, dit de *volume partiel*, est modélisable par la fonction d’étalement du point de l’imageur (*point spread function*, PSF). La PSF dans un axe est en général assimilée au profil d’intensité de l’image d’une source ponctuelle. La largeur à mi-hauteur de ce profil mesuré au cours d’une procédure standardisée donne une estimation de la résolution spatiale (NEMA, 2008). En conséquence du théorème de Shannon-Nyquist⁴, l’effet de volume partiel (EVP) est majoré pour les sources de taille inférieure à deux ou trois fois la résolution spatiale du système.

3. Voir en section 2.1.2.2, pp. 73 et suivantes.

4. Énoncé en page 75 dans le Chapitre 2 consacré aux bases physiques de l’IRM.

4.2.1.2 Paramètres d'influence de la résolution spatiale

Influence de la géométrie du détecteur et de la profondeur d'interaction

Le premier paramètre affectant la résolution spatiale est la géométrie du détecteur. En préclinique, les cristaux scintillateurs sont constitués d'un grand nombre d'éléments agencés en matrice. La taille de ces éléments de cristal détermine la résolution spatiale du système. Le profil d'une source située entre les deux éléments d'une paire de cristaux diamétralement opposés est modulé par la position transaxiale de la source. À mi-distance des détecteurs, la résolution est estimée à $\frac{1}{2}d$, d étant la largeur des pixels du cristal. Le profil d'une source positionnée à cet endroit apparaît triangulaire. La forme du profil évolue vers un trapèze lorsque la source est rapprochée de l'un des détecteurs (Cherry *et al.*, 2012, p. 310).

L'incertitude sur la profondeur d'interaction (*depth of interaction*, DOI) diminue la précision de la connaissance du lieu d'émission du positon. Cet effet est majoré dans le cas d'un diamètre de détecteur faible et d'un champ de vue axial large (Mohammadi *et al.*, 2019). Il est d'autant plus important de le corriger en préclinique (figure 4.15).

Dans le cas classique (sans correction de DOI), la position 2D de l'interaction est mesurée en utilisant la logique de détection de Anger, soit le calcul du barycentre de tous les lieux de dépôt d'énergie pris en compte (Anger, 1958). Dans cette configuration, la profondeur d'interaction est estimée artificiellement, sur la base d'une constante calculée à partir des caractéristiques géométriques et physico-chimiques du cristal, ou plus simplement considérée pour un élément de cristal comme le centre de sa face interne.

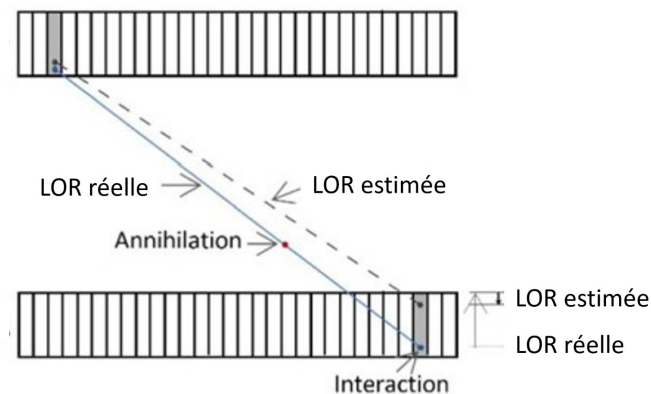


FIGURE 4.15 – Illustration de l'effet de la profondeur d'interaction sur la résolution spatiale pour un détecteur de type polygone. Illustration adaptée de Mohammadi *et al.* (2019).

Il est possible de déterminer la DOI pour assurer une meilleure stabilité radiale de la résolution spatiale. Des méthodes sont notamment listées par Mohammadi *et al.* (2019). Parmi elles, on trouve l'utilisation d'une double couche de cristaux LYSO, les éléments de chaque couche étant décalés de ceux de la couche voisine d'une distance équivalente à la moitié du pitch du cristal⁵. Ce procédé, utilisé sur notre prototype, a notamment été théorisé par Nan Zhang *et al.* (2003). L'information sur la DOI est extraite de la *flood image* du cristal, qui est un histogramme 2D des localisations des événements déterminés par logique de Anger pour un multiplexage donné. Le non-alignement des deux couches de cristaux pixellisés permet de distinguer sur la *flood image* l'irradiation propre à chacune des deux couches (figure 4.16).

La discrimination des taches lumineuses nécessite à la fois des cristaux suffisamment lumineux et des détecteurs très sensibles (Wernick et Aarsvold, 2004). Le nombre de couches de cristaux peut être augmenté. La dispersion lumineuse dans la structure décalée des cristaux est alors accrue, ce qui dégrade la résolution temporelle et la résolution spatiale du système (Ito *et al.*, 2011).

5. Contrairement à la taille de cristal, le pitch prend en considération la couche de réflecteur entre deux éléments.

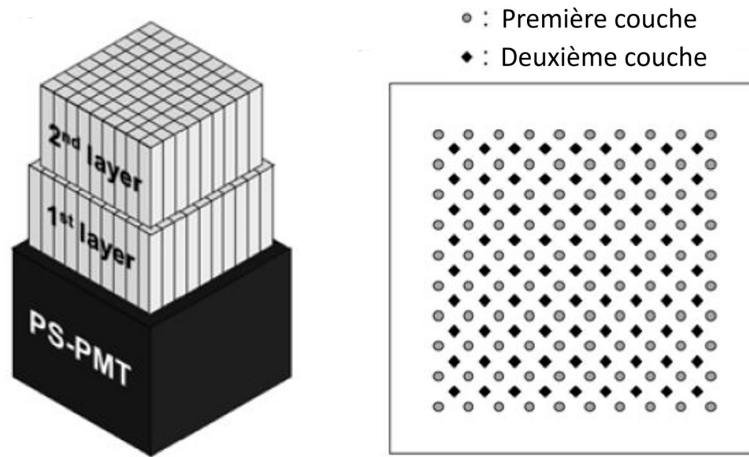


FIGURE 4.16 – Exemple de montage permettant la compensation des effets de la profondeur d’interaction : cristal en double couche décalée couplé avec des photomultiplicateurs sensibles à la position (PS-PMT) et schéma représentant l’image *flood field* théoriquement résultante de cette configuration. Illustration extraite de Ito *et al.* (2011).

La présence d’espaces entre les détecteurs dans la direction axiale ou dans la direction transaxiale dégrade la résolution spatiale. Dans un détecteur octogonal comme celui du prototype évalué, il existe des lignes de réponses radiales et tangentes au centre du champ de vue, non affectées par un espace interdétecteur (figure 4.17). En revanche, le *gap* axial entre les anneaux ou les polygones assurant la détection en coïncidence favorise une dégradation de la RS du fait du manque de lignes de réponse à cet endroit (Hallen *et al.*, 2020).

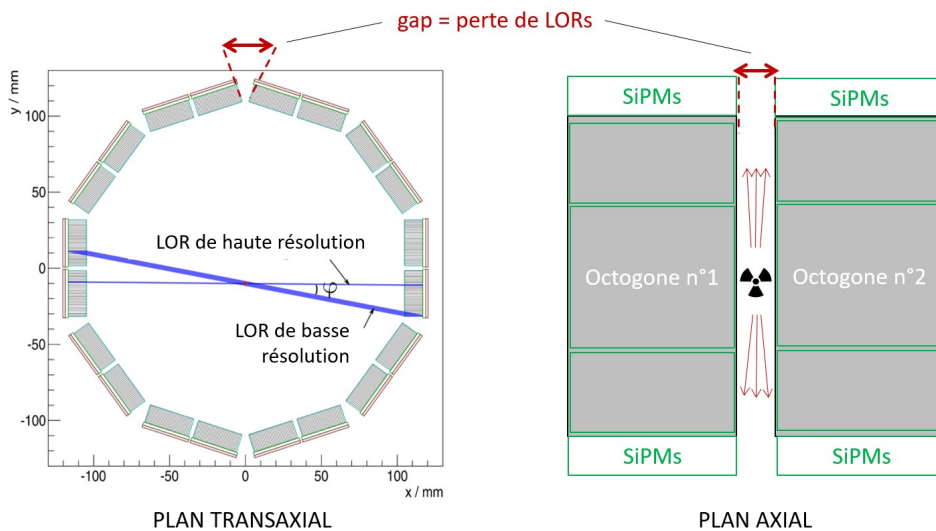


FIGURE 4.17 – Les *gaps* inter détecteurs dans la direction transaxiale et dans le plan axial provoquent des pertes de LORs. Illustration transaxiale extraite de Hallen *et al.* (2020).

Paramètres physiques d’influence de la résolution spatiale

Le libre parcours moyen du positon s’ajoute aux effets purement géométriques précédemment décrits. Le lieu d’émission d’un positon est distant du lieu de son annihilation du fait de son parcours

dans la matière entre les deux évènements. Ce parcours est lui-même conditionné par l'énergie de la particule et la composition du milieu traversé comme présenté en Annexe A (page 335) et en section 1.4.5 (page 56). Les valeurs possibles d'énergie pour les positons émis se répartissent sur un spectre continu (figure A.4). En conséquence, il existe un continuum de valeurs possibles pour le libre parcours moyen du positon (figure 1.29), favorisant le flou de l'image reconstruite.

La non-colinéarité des photons d'annihilation (Annexe A, p. 337) est une cause supplémentaire d'incertitude sur la localisation spatiale du lieu d'émission, concourant à la dégradation de la RS. La largeur à mi-hauteur de la distribution angulaire des directions initiales des photons d'annihilation (avant toute interaction avec le milieu) est de 0.5 degrés (Cherry *et al.*, 2012, p. 314). La largeur à mi-hauteur (LMH) de la fonction d'étalement du point pour la distance inter détecteurs r est donnée par la relation semi-empirique suivante :

$$\text{LMH} = 0.0022 \times r \quad (4.1)$$

Cette distribution entraîne donc pour un diamètre interne de détecteur préclinique de 10 cm, une largeur à mi hauteur de la fonction d'étalement du point de l'ordre de 0.2 mm.

À ce jour, la correction de ces effets physiques n'est pas disponible sur le prototype IMAPPI de Phase 3.

Autres paramètres d'influence de la résolution spatiale

Le bruit statistique de l'image nucléaire s'explique par le nombre fini d'évènements détectés lors d'une acquisition. Le bruit statistique est amplifié par les algorithmes de reconstruction (Moses, 2011). Un lissage de l'image peut réduire cet effet. Il n'existe pas de métrique permettant de quantifier à quel point la RS est dégradée par la statistique de l'image. Cet effet est complexe et dépend à la fois du nombre de coups enregistrés et de leur répartition dans l'image. Il est admis que l'amplification du bruit croît avec le nombre de voxels contenant de l'activité. Les mesures visant à modéliser la PSF d'un système sont justement réalisées à partir d'acquisitions de sources ponctuelles de faible activité durant un temps relativement court. Or, une acquisition clinique ou préclinique *réelle* contient bien plus de coups, étalés sur un grand nombre de pixels (Moses, 2011). Il est donc nécessaire de faire preuve de prudence dans l'interprétation des résultats des mesures de résolution spatiale basées sur des profils de sources ponctuelles, et de compléter ces dernières par des fantômes plus proches de la réalité clinique, tel que le fantôme NEMA-IQ ou les fantômes type *microsphères* ou *ultra micro hot spot*.

Enfin, l'algorithme de reconstruction utilisé influence fortement la résolution spatiale. Historiquement les algorithmes basés sur la rétroprojection filtrée sont les premiers à avoir été utilisés. Ils ont depuis été remplacés par les méthodes de type *expectation maximization* (EM) (voir en dernière section du Chapitre 1). Contrairement aux méthodes de type FBP, les méthodes EM interdisent l'intégration de valeurs négatives dans les voxels, ce qui conduit le système dans le cas d'une mesure avec source ponctuelle, à *ramener* une partie de l'activité du fond de l'image sur la source (Moses, 2011), biaisant ainsi le résultat de la largeur à mi-hauteur du profil de source. Les algorithmes FBP sont toujours utilisés dans le cadre des procédures NEMA, ce qui permet d'avoir une méthode objective de reconstruction pour les comparaisons inter systèmes.

Certains systèmes TEP, tel que celui évalué dans la présente étude, utilisent un système de *multiplexage* des signaux émis par les éléments de détection, afin de minimiser le nombre de canaux électroniques (illustration en page 129). Ce *multiplexage* entraîne une dégradation plus ou moins importante de la RS en fonction des systèmes (Moses, 2011).

Modélisation de la résolution spatiale

La résolution spatiale reconstruite d'un système à la position radiale r peut être approchée par l'équation 4.2 (Moses, 2011).

$$\Gamma = 1.25 \sqrt{(d/2)^2 + s^2 + (0.0044R)^2 + b^2 + \frac{12.5r}{r^2 + R^2}} \quad (4.2)$$

Dans cette équation d est la taille d'élément de cristal, s est le libre parcours moyen du positon, b est un facteur tenant compte du multiplexage ($0 < b < d/3$), R est le rayon du détecteur. Le facteur 12.5 au numérateur du dernier ratio est propre à la pénétration des photons d'annihilation dans un cristal de BGO ou de LSO.

4.2.1.3 Matériel et méthodes de mesure de la RS selon le standard NEMA-NU-4-2008

Source radioactive

La résolution spatiale a été mesurée avec une source de ^{22}Na (Eckert and Ziegler Isotopes Product, Valencia, USA) contenant une activité de 0.8 MBq au moment de la mesure. Ce test ne requière aucun objet-test ni volume diffusant.

Acquisitions

La mesure de résolution spatiale telle que définie par le standard NEMA-NU4-2008 consiste en une série de huit acquisitions représentant huit positions de sources différentes d'une source ponctuelle positionnées aux emplacements suivants (± 0.5 mm dans les trois axes) :

- au centre du champ de vue, aux positions radiales suivantes : 5 mm, 10 mm, 15 mm et 25 mm,
- à une position située à 1/4 du champ de vue axial, aux quatre mêmes positions radiales.

Le diamètre de l'antenne RF en place pour cette mesure n'a pas permis l'acquisition des deux positions de sources situées à 25 mm. En complément des acquisitions NEMA, deux mesures ont été réalisées au centre du champ de vue et à 1/4 du champ de vue axial à la position radiale 0 mm. Les positions de sources sont illustrées en figure 4.18.

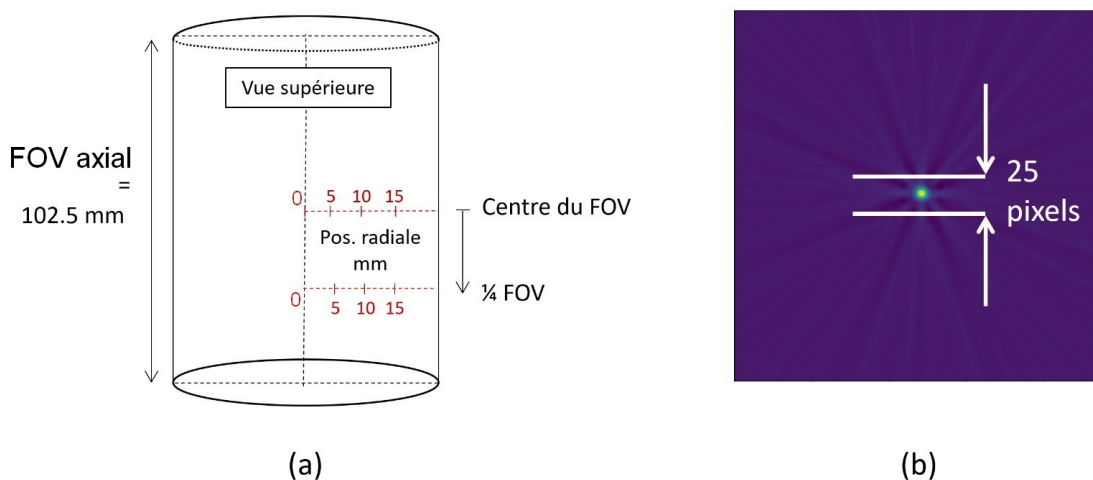


FIGURE 4.18 – (a) Position des sources utilisées dans le cadre des acquisitions de RS. (b) Exemple de profil sur l'image d'une source ponctuelle.

Pour chaque position de source, une acquisition mode-liste d'une durée d'une minute a été lancée afin de collecter au moins 10^5 coïncidences totales. Chaque acquisition a produit 123 sinogrammes 2D contenant chacun 180 projections et 81 classes (ou *bins*). Les sinogrammes ont été générés par SSRB. Plusieurs *maximum ring difference* (MRD) ont été testés y compris les deux valeurs limites MRD=0 (seules les LORs à 180° sont incluses) et MRD=122 (toutes les LORs sont incluses).

Reconstructions

Les sinogrammes ont ensuite été reconstruits par 2D-FBP avec une taille de voxel de 0.28 mm \times 0.28 mm \times 0.42 mm. Les événements aléatoires ont été collectés par une fenêtre temporelle décalée et stockés dans des sinogrammes séparés à des fins de correction.

Analyses

La largeur à mi-hauteur (LMH) et la largeur au dixième de hauteur (LDH) ont été mesurées dans les trois axes de l'image reconstruite à l'aide d'un programme dédié à cet usage. Pour ce faire, le pixel d'intensité maximale de la source a été repéré et des profils de 25 mm de largeur ont été tracés sur l'image de la source. Puis, un profil somme a été calculé comme la somme de chaque colonne de la matrice formée par ce profil épais de 25 pixels. Le point d'intensité maximale et ses deux plus proches voisins sont interpolés par une parabole d'équation :

$$y = Ax^2 + Bx + C \quad (4.3)$$

Cette parabole permet une meilleure estimation du maximum des données en particulier lorsqu'elles sont bruitées. L'ajustement parabolique revient à un système de trois équations à trois inconnues :

$$y_1 = Ax_1^2 + Bx_1 + C \quad (4.4)$$

$$y_2 = Ax_2^2 + Bx_2 + C \quad (4.5)$$

$$y_3 = Ax_3^2 + Bx_3 + C \quad (4.6)$$

et possède une unique solution. Ce système peut être résolu par la méthode de Kramer consistant à utiliser le déterminant *Det* de la matrice du système 4.6 calculé comme suit :

$$Det = (x_1 - x_2)(x_1 - x_3)(x_2 - x_3) \quad (4.7)$$

Les coefficients indéterminés A, B et C du système 4.6 deviennent :

$$A = \frac{x_3(y_2 - y_1) + x_2(y_1 - y_3) + x_1(y_3 - y_2)}{Det} \quad (4.8)$$

$$B = \frac{x_3^2(y_1 - y_2) + x_2^2(y_3 - y_1) + x_1^2(y_2 - y_3)}{Det} \quad (4.9)$$

$$C = \frac{x_2x_3(x_2 - x_3)y_1 + x_3x_1(x_3 - x_1)y_2 + x_1x_2(x_1 - x_2)y_3}{Det} \quad (4.10)$$

L'abscisse du maximum est donnée par $x_{max} = -B/2A$. Le maximum est obtenu en substituant x par x_{max} dans l'équation 4.3.

$$Y_{max} = Ax_{max}^2 + Bx_{max} + C \quad (4.11)$$

Finalement, les points d'intersection des droites d'équation $Y = Y_{max}/2$ et $y = Y_{max}/10$ avec les données sont obtenues par la formule de Taylor-Young au premier ordre (eq. 4.12, figure 4.19) et permettent d'obtenir la LMH et la LDH des données.

$$x_{LMH} = \frac{(y_{LMH} - y_1)(x_2 - x_1)}{y_2 - y_1} + x_1 \quad (4.12)$$

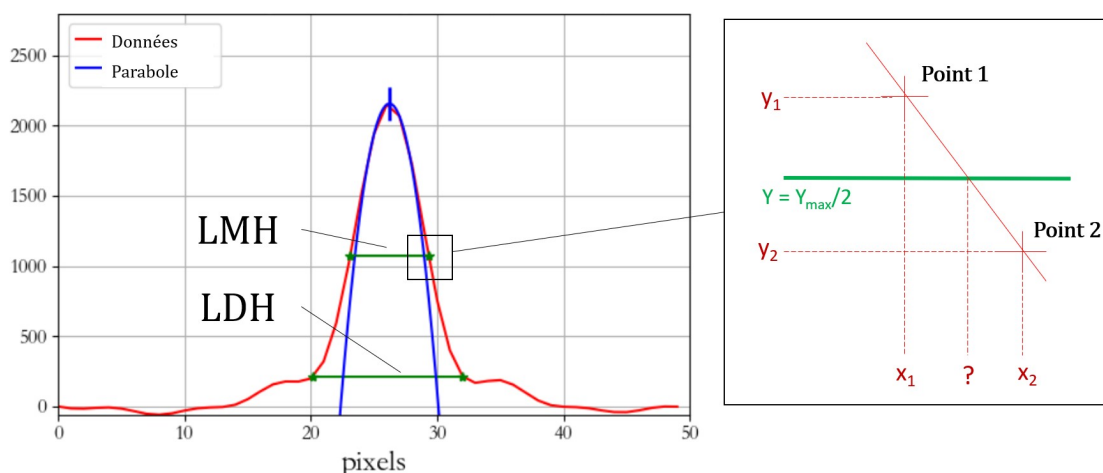


FIGURE 4.19 – Traitement des données de RS : aperçu de la version sommée d’un profil de source ponctuelle acquis au centre du champ de vue et illustration de l’interpolation linéaire permettant l’obtention des abscisses des points d’intersection de la droite $Y = Y_{max}/2$ avec les données.

4.2.1.4 Étude de compatibilité

Les mesures présentées à la section précédente ont été reproduites avec une acquisition simultanée d’IRM (condition désignée par *MR pulsing*) et après abaissement du champ magnétique du système (*MR Off*). Un MRD de 8 a été utilisé pour le SSRB de ces acquisitions. Les résultats obtenus pour les différentes conditions d’acquisitions ont été comparés.

Une séquence de type EG-EPI sollicitant les gradients de façon intense, a été utilisée pour le scan simultané. Les paramètres de la séquence étaient un TR de 2000 ms, un TE de 24 ms, un angle de bascule de 90° , une matrice de 64×128 , un FOV de $40 \text{ mm} \times 40 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$, et 14 répétitions (*signal averages*).

4.2.2 Sensibilité

Définition de la sensibilité

La sensibilité est la capacité du système à détecter les événements en coïncidence. Elle est plus précisément définie par le taux de détection de coïncidences vraies enregistrées pour une activité de source donnée et un rapport de branchement donné (NEMA, 2008).

4.2.2.1 Paramètres influençant la sensibilité

La sensibilité dépend de l’instrumentation, de l’angle solide de détection des détecteurs, et de l’électronique de détection. Elle est favorisée par un faible diamètre et un long champ de vue dans la direction axiale, ainsi que par des cristaux denses et épais. D’autres paramètres, propres à l’efficacité des photodétecteurs et à l’électronique de détection influencent la sensibilité. Pour une source de positons localisée entre deux détecteurs en coïncidence, le taux de coïncidences vraies détecté R_t est donné par l’équation 4.13 (Cherry *et al.*, 2012, p. 319).

$$R_t = E\epsilon^2 g_{ACD} e^{-\mu t} \quad (4.13)$$

Avec :

- E : taux d’émission de la source (positon/s)
- ϵ : efficacité intrinsèque de chaque détecteur (fraction détectée des photons)
- g_{ACD} : efficacité géométrique pour une paire de détecteurs

- μ : coefficient d'atténuation linéique
- t : épaisseur de l'objet imagé

L'efficacité intrinsèque de détection est la fraction de photons incidents détectés. L'efficacité géométrique d'une paire de détecteurs est la fraction des événements en coïncidence interceptés par les deux détecteurs. Le profil de sensibilité d'un détecteur est obtenu par des acquisitions répétées d'une source ponctuelle positionnée au centre transaxial du champ de vue et à de multiples positions axiales. Ce profil est en principe triangulaire (figure 4.20). L'efficacité géométrique et la sensibilité sont maximales lorsque la source est au centre du champ de vue. Le design d'un système doit favoriser la sensibilité tout en maintenant un compromis avec la résolution spatiale. Notamment, la diminution de la taille des cristaux permet une meilleure RS, mais diminue le rapport signal sur bruit et détériore le contraste de l'image (Kuntner et Stout, 2014).

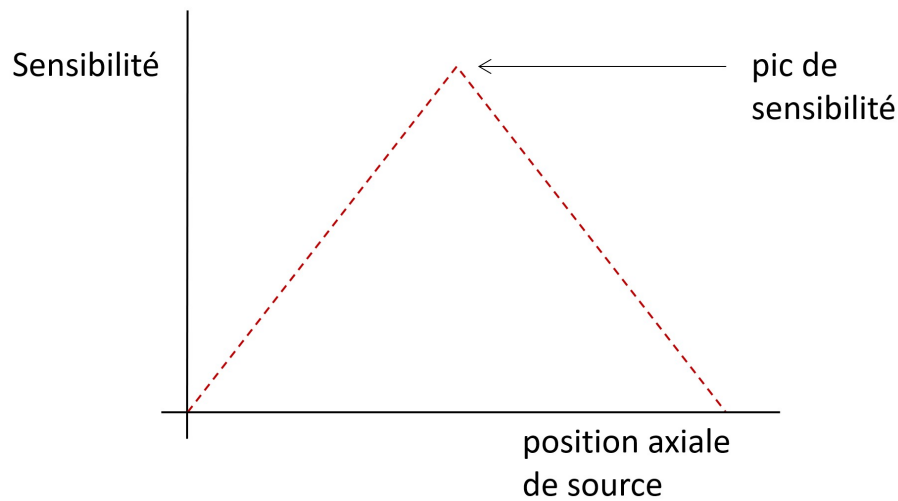


FIGURE 4.20 – Illustration du profil de sensibilité typique d'un détecteur TEP.

4.2.2.2 Matériel et méthodes de mesure de la sensibilité du système selon le standard NEMA-NU-4-2008

Source radioactive

La source ponctuelle décrite dans le cadre des mesures de RS (^{22}Na , 0.8 MBq) a été utilisée pour acquérir la sensibilité.

Acquisitions

La source ponctuelle a été positionnée au centre du champ de vue et déplacée axialement par *pas* de 0.84 mm (± 0.5 mm dans les trois axes) de façon à couvrir l'intégralité des 102.5 mm de champ de vue (soit un total de 121 acquisitions). Une acquisition d'une minute a été lancée à chaque position de source, permettant de collecter au moins 10000 événements vrais. Une deuxième série de mesures a été réalisée en l'absence de l'antenne RF. Le nombre de positions de source a été réduit à dix-neuf pour cette deuxième série. Deux acquisitions de bruit de fond d'une minute chacune ont été réalisées respectivement avec et sans l'antenne RF.

Reconstructions

Un total de 123 sinogrammes 2D de 180 projections et 81 classes ont été produits par SSRB pour chaque acquisition, avec un MRD maximal (toutes LORs autorisées).

Analyses

La sensibilité a été calculée à l'aide d'un programme dédié. Pour chaque ligne du sinogramme, le pixel d'intensité maximal est détecté et un segment de ± 1 cm est considéré autour de ce pixel. Ce segment représente la projection de la source selon un angle donné et contient les événements vrais. L'intensité de tous les pixels en dehors de ce segment (événements diffusés) est fixée à zéro, comme illustré en figure 4.21.

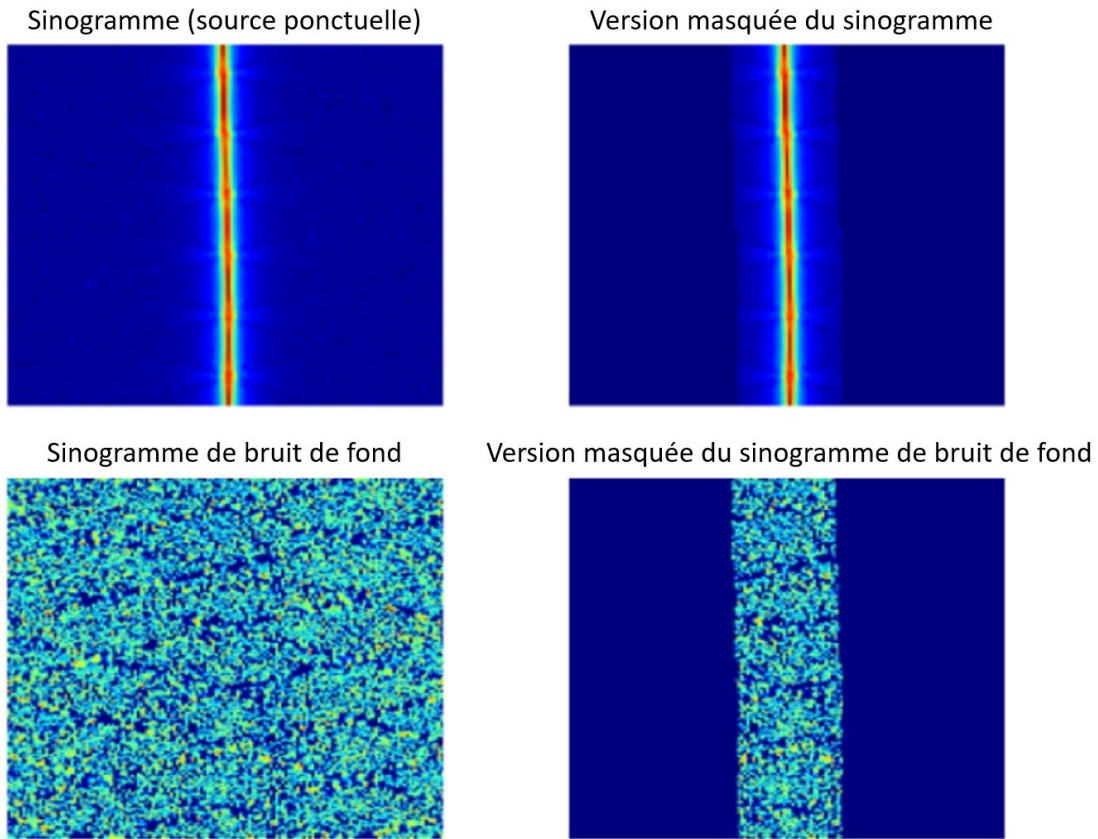


FIGURE 4.21 – Aperçu des sinogrammes bruts et masqués d'une acquisition obtenue avec la source ponctuelle, et de l'acquisition de bruit de fond associée.

Cette étape permet de ne garder dans le sinogramme que les coups issus de coïncidences vraies. La somme des pixels de chaque sinogramme est ensuite divisée par la durée exacte de l'acquisition pour obtenir le taux R_i . Une opération identique est pratiquée sur les sinogrammes de bruit de fond pour obtenir un taux $R_{B,i}$. La sensibilité S_i (coups/s/Bq) pour un sinogramme est donnée par :

$$S_i = \frac{R_i - R_{B,i}}{A_{Cal}}. \quad (4.14)$$

En tenant compte du rapport de branchement du ^{22}Na de 0.9060, la sensibilité absolue exprimée en pourcentage est donnée par :

$$S_{A,i} = \frac{100 \times S_i}{0.9060}. \quad (4.15)$$

La sensibilité du système est obtenue en sommant la valeur de sensibilité obtenue pour chaque sinogramme d'une acquisition.

4.2.2.3 Étude de compatibilité

Les acquisitions ont été répétées dans deux conditions différentes : avec l'IRM en cours de fonctionnement (condition *MR pulsing*, avec la séquence EPI présentée à la section 4.2.1.4) et en l'absence de champ magnétique (*MR off*). Pour ces deux conditions de mesure, dix-neuf positions de source ont été acquises.

4.2.3 Taux de comptage

4.2.3.1 Généralités sur les taux de comptage

Les photons d'annihilation subissent des diffusions dans la matière traversée. Ces diffusions contribuent à l'incertitude sur la localisation du lieu exact d'émission des photons. Le taux de comptage total d'un système TEP (*prompt counting rate*) se décline en trois composantes :

- le taux de coïncidences vraies (la partie utile du signal),
- le taux de coïncidences diffusées,
- et le taux de coïncidences aléatoires.

Ces coïncidences ont été décrites en section 1.3.2 (p. 47). Le taux des coïncidences totales et aléatoires est mesuré à l'acquisition par les détecteurs, tandis que le taux des coïncidences diffusées est estimé sur les données en projection acquises à partir d'une source linéaire entourée de volume diffusant. La fraction diffusée (*scatter fraction*) se définit comme le nombre de coïncidences diffusées divisé par la somme des coïncidences vraies et diffusées au sein d'une région d'intérêt du champ de vue. Le taux d'événements vrais correspond au taux de coïncidences total auquel est soustrait le taux de coïncidences diffusées et le taux de coïncidences aléatoires. Les déviations du pic photoélectrique peuvent influencer sur les coïncidences.

La sensibilité de chaque système à l'égard du rayonnement diffusé est majorée par le temps mort de détection, qui impacte plus les hauts taux de comptage. De plus, le détecteur contient intrinsèquement une certaine quantité de radioactivité du fait de la nature des matériaux qui le constituent. Par exemple, les cristaux de LYSO contiennent du ^{176}Lu . La radioactivité intrinsèque du cristal contribue à dégrader le signal en augmentant la part de coïncidences diffusées et aléatoires. C'est la raison pour laquelle le bruit de fond doit être pris en compte dans une analyse de fraction diffusée.

Le *noise equivalent counting rate* (NECR) est un indicateur complémentaire de la performance du système en termes de taux de comptage. Il est assimilable à un rapport signal sur bruit sur des courbes de taux de comptage. Il s'agit d'un index prenant en compte la quantité de bruit statistique induit par la présence des coïncidences diffusées et aléatoires (Watson *et al.*, 2005, p. 340, Cherry *et al.*, 2012). Le NECR se calcule à l'aide de la relation suivante :

$$\text{NECR} = \frac{T^2}{T + S + \beta R} \quad (4.16)$$

dans laquelle T est le taux de coïncidences vraies (*true*s), S le taux de coïncidences diffusées (*scatters*), et R le taux de coïncidences aléatoires (*randoms*). La variable β est une constante égale à 1 si l'estimation du taux de coïncidences aléatoires est indexé sur le taux d'événements simples, et en principe égal à 2 si une méthode de fenêtre temporelle décalée est utilisée⁶. Il a été démontré que le NECR est globalement proportionnel au carré du RSB de l'activité reconstruite par FBP lorsque la source est un cylindre contenant une activité uniforme (Cherry *et al.*, 2012, pp. 340-341). La courbe de NECR est très dépendante de la distribution d'activité dans le champ de vue (Watson *et al.*, 2005). Lorsqu'il est mesuré en condition normalisée, le NECR est un outil de comparaison des performances des systèmes TEP en termes de taux de comptage.

6. Sauf si le niveau de bruit du jeu de données des coïncidences aléatoires est faible.

4.2.3.2 Matériel et méthodes de mesure du taux de comptage selon le standard NEMA-NU-4-2008

Description de la mesure

Ce test consiste à construire la courbe de l'évolution des taux de comptage mesurés par le système en fonction de l'activité d'une source linéaire entourée de volume diffusant simulant la présence d'un animal. La forte activité initiale de la source fait que le temps mort impacte la détection. Les données sont acquises au cours d'une série de mesures s'étalant sur environ 20 h, temps nécessaire à la décroissance de la source de ^{18}F . Passé un certain seuil d'activité, propre à chaque système, les pertes de comptage deviennent négligeables. Lorsque la source est suffisamment décriue, le taux de comptage total est dénué de coïncidences aléatoires, et n'est pas affecté par le temps mort de détection. La comparaison du taux de coïncidences effectivement mesurée lors des premières acquisitions avec une extrapolation du taux de coïncidences obtenu lors des dernières acquisitions permet d'estimer la perte de comptage à haute activité. Cette méthode requière une statistique suffisante surtout dans les données de bas niveaux d'activité, ce qui implique une augmentation progressive de la durée des acquisitions. Les données sont acquises à des intervalles plus fréquents que la moitié de la demi vie du radionucléide, jusqu'à ce que la perte en coïncidence vraies soit inférieure à 1%, ou que le taux des évènements aléatoires soit inférieur à 1% du taux de coïncidences vraies. La durée des acquisitions doit être inférieure à un quart de la demi-vie du radionucléide utilisé.

Pour les imageurs contenant un cristal naturellement radioactif, les mesures sont conduites jusqu'à ce que le taux d'évènements simples issus de l'activité dans le fantôme égale le taux d'évènement simple provoqué par la radioactivité intrinsèque du cristal (Watson *et al.*, 2004).

Il est essentiel pour la précision de la mesure qu'une statistique suffisante soit acquise avec un taux de perte de comptage et un taux de comptage aléatoire tous deux inférieur à 1% du taux de comptage vrai. Chaque acquisition doit contenir un minimum de 500000 coups de type *prompt*. La fréquence des acquisitions doit permettre un échantillonnage fin du pic NECR.

Source radioactive et objets-test

Une source linéaire de fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) d'environ 100 MBq contenue dans une tubulure remplissable transparente a été utilisée pour ce test ⁷. La tubulure contenant la source a été insérée dans un fantôme reflétant la taille et la quantité de volume diffusant d'une souris (fantôme désigné comme *type-souris* ou *mouse-like* dans le NEMA-NU4-2008) ou d'un rat (fantôme dit *type-rat* ou *rat-like*). La source linéaire mesure 10 mm de moins que le fantôme lui-même tel qu'illustré en figure 4.22.



FIGURE 4.22 – Exemple de fantôme *souris* utilisé pour la mesure des taux de comptage selon le standard NEMA-NU4-2008. La source, symbolisée en jaune, est 10 mm plus courte que la longueur du fantôme.

7. Le ^{11}C peut être utilisé en lieu et place du ^{18}F -FDG.

Les fantômes consistent en un cylindre de matière plastique creusé d'un insert cylindrique permettant d'y placer la source linéaire. Cet insert est situé à 10 mm du centre (dans la direction transverse verticale vers le lit d'examen), et à 17.5 mm du centre, respectivement pour le fantôme souris et le fantôme rat. Les caractéristiques des fantômes sont exposées dans le tableau 4.3.

	Fantôme <i>souris</i>	Fantôme <i>rat</i>
Diamètre (mm)	25.0	50.0
Longueur (mm)	70.0	150.0
Diamètre trou (mm)	3.2	3.2
Distance trou-centre (mm)	10.0	17,5
Matériau	Polyéthylène de haute densité	
Masse volumique (g/cm ³)	0,96	

Tableau 4.3 – Propriétés des deux fantômes NEMA utilisés pour la mesure des taux de comptages.

Acquisitions

La première acquisition a été démarrée lorsque l'activité de la source a atteint 70 MBq. Quarante-quatre acquisitions de durée comprise entre 5 min (premières acquisitions, activité proche de 70 MBq) et 25 min (dernières acquisitions, activité finale proche de 0.1 MBq) ont été programmées avec un délai inter acquisition adapté, afin de couvrir la décroissance physique du traceur. Une acquisition de bruit de fond de 20 h a également été réalisée en l'absence de la source. L'ensemble de ces acquisitions (y compris le bruit de fond) a été reproduit deux fois (acquisition *rat* et acquisition *souris*) en l'absence de l'antenne RF adaptée à chaque taille d'animal, afin de rendre compte de la perte de comptage provoquée par cette dernière.

Analyse des données

La méthode décrite dans le NEMA-NU4-2008 est inspirée par [Strother et al. \(1990\)](#). En premier lieu, sur chaque ligne des sinogrammes la valeur des pixels localisés en dehors d'une région située à 8 mm du bord du fantôme est réduite à zéro. Pour le fantôme *rat*, deux bandes de pixels de valeur nulle sont ajoutées de part et d'autre des données, de manière à obtenir un sinogramme de 121 colonnes. Cette étape hors procédure NEMA est nécessaire du fait de la forme des données projetée dans ces conditions. L'ajout des colonnes permet de ne pas supprimer artificiellement du diffusé lors du réalignement qui lui succède. En effet, suite à cette étape, les sinogrammes sont *réalignés* en déplaçant latéralement chaque ligne, de manière à faire correspondre le pixel d'intensité maximale avec le centre géométrique de la ligne (figure 4.23).

La courbe de la position des coïncidences vraies sur le sinogramme a été modélisée par une fonction sinusoïdale de la forme :

$$S(\phi) = K \sin(0.0174 \times \phi) \quad (4.17)$$

dans laquelle K est une constante égale à 11 dans le cas d'une acquisition sur fantôme *souris* et égale à 21 pour une acquisition sur fantôme *rat*. La modélisation de la position des coïncidences vraies permet de délimiter une zone autour de la courbe modélisée dans laquelle il est raisonnable d'utiliser le pixel d'intensité maximal pour le réalignement. Dans le cas contraire, la projection n'est pas réalignée. Ceci permet de palier au problème des projections réalisées en dehors de la source, comme expliqué en section 4.2.9. Après cette étape d'alignement, la somme des colonnes de la matrice du sinogramme est calculée. La matrice 1D obtenue est qualifiée de *projection somme*.

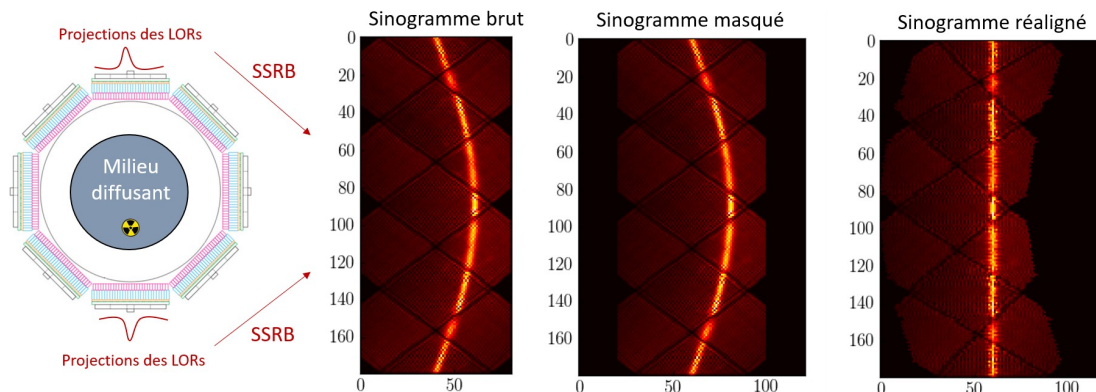


FIGURE 4.23 – Exemple d’un sinogramme dans sa version brute, masquée, et réalignée. Les lignes diagonales en asignal sont dues aux espaces entre les détecteurs.

Le calcul de la projection somme revient à l’opération suivante :

$$C(r)_{i,j} = \sum_a C(r - r_{max}(a), \phi)_{i,j} \quad (4.18)$$

dans laquelle r est une position radiale de pixel (c’est à dire une colonne de sinogramme), ϕ est une projection (une ligne de sinogramme), r représente le pixel central, et $r_{max}(a)$ est l’emplacement du pixel d’intensité maximum sur la projection ϕ . Enfin, i et j désignent respectivement les sinogrammes et les acquisitions. Les points C_L et C_R à la jonction entre les données et une bande de 7 mm de largeur positionnée au centre du sinogramme sont obtenus par interpolation linéaire (figure 4.24).

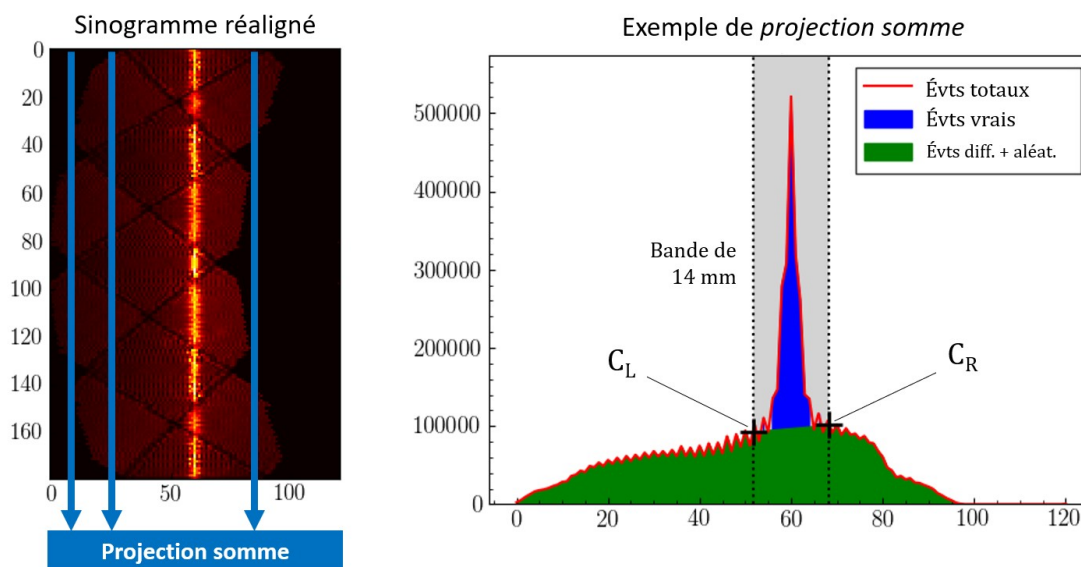


FIGURE 4.24 – Exemple de sinogramme réaligné (figure de gauche) et de projection somme (figure de droite) avec la visualisation de la part des évènements (évts) totaux, vrais, et diffusés. Les points C_L et C_R obtenus par interpolation linéaire sont indiqués sur la projection somme.

Le produit de la moyenne de ces deux points par le nombre de pixels les séparant (fractions décimales comprises) est ajouté à la somme de tous les pixels en dehors de la bande de 14 mm. Le résultat donne la somme des évènements diffusés et aléatoires. La somme de tous les pixels de la

projection somme donne le nombre total d'évènements C_{Tot} . Ce nombre est aussi défini comme la somme :

$$C_{Tot} = C_{True} + C_{Rand} + C_{Scatt} \quad (4.19)$$

Le nombre d'évènements vrais (C_{True}) est obtenu par la soustraction des évènements diffusés et aléatoires aux évènements totaux.

$$C_{True} = C_{Tot} - C_{Rand} - C_{Scatt} \quad (4.20)$$

Le nombre d'évènements aléatoires (C_{Rand}) est défini comme la somme des pixels à l'intérieur d'une bande de 14 mm au centre du sinogramme des coïncidences aléatoires (obtenu par une fenêtre temporelle décalée). Le nombre d'évènements diffusés (C_{Scatt}) est obtenu en soustrayant les évènements aléatoires et vrais aux évènements totaux.

$$C_{scatt} = C_{Tot} - C_{True} - C_{rand} \quad (4.21)$$

Les taux d'évènements sont définis comme le nombre d'évènements divisé par la durée exacte de l'acquisition T_{Acq} . Le taux d'évènements intrinsèques est obtenu en divisant le total des évènements enregistrés durant l'acquisition de bruit de fond C_{Int} par la durée de cette acquisition (environ 20 h).

$$I = \frac{C_{Int}}{T_{Acq}} \quad (4.22)$$

Le taux d'évènements diffusés S est obtenu en soustrayant le taux d'évènements intrinsèque I , aléatoires R , et vrais T , au taux d'évènement total Tot .

$$S = Tot - T - R - I \quad (4.23)$$

La courbe du NECR a été calculée pour chaque acquisition. Le système faisant l'objet de cette évaluation mesure les coïncidences aléatoires dans une fenêtre temporelle décalée, produisant des données bruitées. Dans ce système, les sinogrammes des coïncidences aléatoires sont lissés lors du processus de reconstruction des images. En conséquence, la constante k de l'équation 4.16 vaut 1 (et non 2).

$$NECR = \frac{T^2}{T + S + kR} \quad (4.24)$$

Enfin, la fraction diffusée (*scatter fraction*) est obtenue à partir des dernières acquisitions de la série de mesures. Dans ces acquisitions, l'ensemble des évènements diffusés et aléatoires est en réalité quasiment exclusivement constitué d'évènements diffusés. La fraction diffusée SF pour chaque sinogramme est définie comme

$$SF = \frac{S}{T + S} \quad (4.25)$$

La fraction diffusée du système est définie comme la somme des fractions diffusées des sinogrammes de l'acquisition produisant un taux d'évènements simples cinq fois supérieur au taux d'évènements simples de l'acquisition de bruit de fond.

L'ensemble de ces calculs est répété pour chaque sinogramme de chacune des acquisitions. Les taux de comptage sont affichés en fonction de l'activité moyenne A_{moy} de chaque acquisition, définie comme :

$$A_{moy} = \frac{A_0}{\ln(2)} \left(\frac{T_{1/2}}{T_{acq}} \right) \left[1 - \exp \left(\frac{-T_{acq}}{T_{1/2}} \ln(2) \right) \right]. \quad (4.26)$$

Dans cette relation, $T_{1/2}$ est la période physique du traceur, T_{acq} est la durée exacte de l'acquisition, et A_0 est l'activité initiale de la source.

4.2.3.3 Étude de compatibilité et analyse de la variation de température des détecteurs

Les mesures des taux de comptage, le calcul du NECR, et l'acquisition de bruit de fond ont été reproduits lors d'une acquisition simultanée d'EPI (condition *MR pulsing*, et en l'absence de champ magnétique (*MR off*)). La séquence EPI (présentée à la section 4.2.1.4) a été répétée pour couvrir toute la durée d'acquisition des données TEP. La température des seize têtes de détection au cours des 20 h d'acquisition simultanée a été relevée grâce au capteur de température situé au plus proche des SiPMs.

4.2.4 Qualité d'image

Métriques d'évaluation de la qualité d'image en TEP

Dans le standard NEMA-NU4-2008, la qualité d'une TEP reconstruite est évaluée par trois indicateurs mesurés dans le fantôme NEMA-IQ préclinique (figure 4.25) : le coefficient de non-uniformité, les coefficients de recouvrement, les *spillover ratios*.

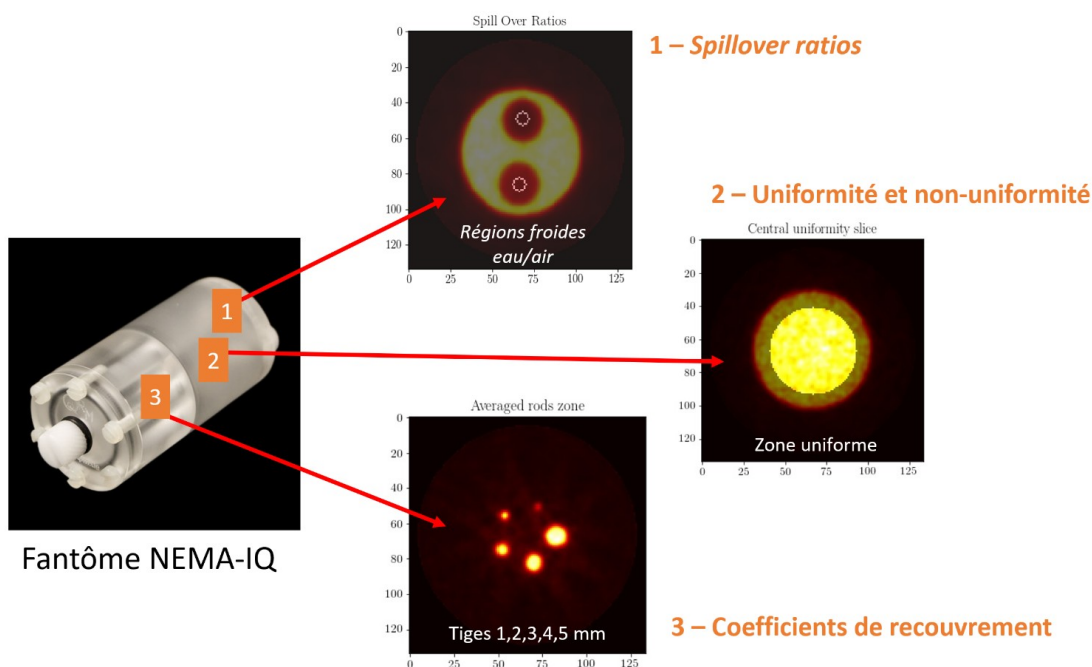


FIGURE 4.25 – Présentation des trois inserts du fantôme NEMA-IQ.

Le coefficient de non-uniformité aussi appelé *percentage standard deviation* ($\%SD$), est exprimé par le coefficient de variation (écart type/moyenne) de la valeur des voxels contenus dans un cylindre d'activité homogène de 22.5 mm de diamètre et de 10 mm de longueur. Il rend compte de l'introduction de bruit dans l'image reconstruite et de sa déviation par rapport à une réponse uniforme (Phelps, 2006, p. 109). Il est engendré par l'incertitude liée à l'instrumentation et à la méthode de correction d'atténuation et de diffusion. Idéalement, la valeur du coefficient de variation est aussi basse que possible.

Les coefficients de recouvrement quantifient la dispersion artificielle de l'activité des sources radioactives sous l'action de la fonction d'étalement du point (*point spread function*, PSF) du système (figure 4.26). Cet ajout de flou dans l'image est qualifié d'effet de *volume partiel*. L'EVP est influencé par de nombreux paramètres tels que la distribution spatiale de la source, l'activité

environnante, la résolution spatiale du système, ou encore l'échantillonnage de l'image (Srinivas *et al.*, 2009).

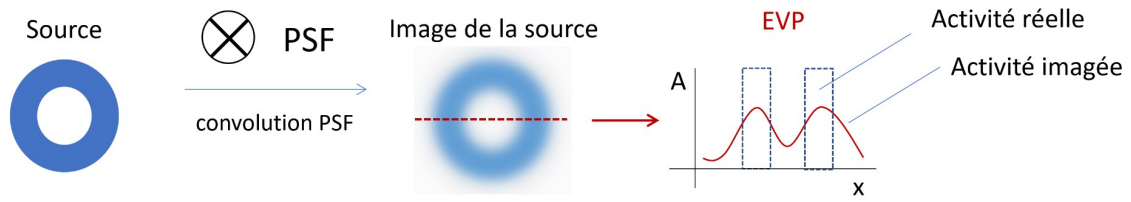


FIGURE 4.26 – Illustration de l'effet de volume partiel. L'EVP provoque deux conséquences : l'équivalent d'un *débordement* sur l'image d'une source radioactive dans son environnement non radioactif (*spill out*), et le *débordement* d'un environnement radioactif dans une zone froide (*spill in*).

Le calcul des coefficients de recouvrement est décrit dans le standard NEMA-NU4-2008 (NEMA, 2008). Une coupe axiale moyenne est calculée à partir d'un VOI d'une longueur de 10 mm au centre de l'insert contenant les tiges radioactives du fantôme NEMA-IQ. Une ROI circulaire d'un diamètre deux fois supérieur au diamètre physique de la tige est tracée sur chacune des cinq tiges. La valeur maximale et la coordonnée 2D transaxiale de cette valeur est extraite de chacune de ces ROIs. Ces coordonnées servent à tracer un profil linéaire s'étendant sur toute la longueur de la tige dans la direction axiale. Les valeurs de ce profil sont divisées par la valeur moyenne calculée à l'étape du coefficient de non-uniformité. Le coefficient de recouvrement est exprimé par la moyenne des valeurs obtenues et leur écart-type calculé comme suit :

$$\%STD_{RC} = 100 \times \sqrt{\left(\frac{STD_{profil}}{Moyenne_{profil}}\right)^2 + \left(\frac{STD_{Fond}}{Moyenne_{Fond}}\right)^2} \quad (4.27)$$

L'évaluation des coefficients de recouvrement est le prolongement des mesures de résolution spatiale. La mesure NEMA-NU4-2008 de résolution spatiale détermine une caractéristique limite du système, tandis que les coefficients de recouvrement renseignent sur la perte artificielle de radioactivité par *étalement* dans l'image, pour des sources de tailles variables. La connaissance de la fonction d'étalement du point permet théoriquement de corriger l'effet de volume partiel et d'améliorer la précision des données quantitatives extraites de l'image. L'absence d'environnement radioactif autour des tiges utilisées pour la mesure des coefficients de recouvrement constitue une limite de ce test, comme évoqué en section 4.27.

Les *spillover ratios* (SOR), qui traduisent l'efficacité des corrections, sont calculés comme suit. Deux VOIs de 4 mm de diamètre et de 7.5 mm de longueur sont tracés respectivement dans le cylindre d'eau et dans le cylindre d'air du fantôme NEMA-IQ. Le SOR est calculé comme le quotient de la moyenne des voxels dans cette région sur la moyenne des pixels de la région homogène de la non-uniformité. L'écart-type des valeurs est quant à lui obtenu par l'équation 4.27 (précédemment utilisée dans le cadre du calcul des coefficients de recouvrement). Ici, le calcul est appliqué à la VOI et non plus au profil linéaire de source.

Mesure de la qualité image selon le standard NEMA-NU-4-2008

Le fantôme NEMA-IQ a été rempli d'une solution de ^{18}F -FDG. Une acquisition mode-liste de 20 min a été lancée au moment où l'activité de la source a atteint 3.7 MBq. Les données ont été reconstruites par algorithme OSEM-3D avec 2 itérations et 32 *subsets*, et une taille de voxel de 0.42 mm \times 0.42 mm \times 0.42 mm, sans lissage Gaussien. Les corrections suivantes ont été appliquées à la reconstruction : coïncidences diffusées et aléatoires, décroissance de la source durant l'acquisition,

normalisation et temps mort du d tecte r. Les trois métriques de qualité image définies par le standard NEMA-NU4-2008 ont été calculées.

4.2.4.1  tude de compatibilité

Les données ont été à nouveau acquises lors d’un examen simultané d’IRM (condition *MR pulsing*, et en l’absence de champ magnétique (*MR off*)). La séquence EPI utilisée pour l’acquisition simultanée est présentée à la section 4.2.1.4, page 144).

4.2.5 Résolution temporelle

4.2.5.1 Définition et grandeurs d’influence de la résolution temporelle d’un système TEP

Un système TEP est basé sur une collimation électronique : les  v nements en coïncidence contribuant à la formation de l’image sont sélectionnés sur un critère temporel. En effet, un horodatage précis est attribuée à chaque  v nement simple détecté par le système. Un processeur en coïncidence ayant une vue d’ensemble sur tous les  v nements simples détectés associe deux  v nements pour former une paire, lorsque la différence entre leurs dates d’enregistrement respectives est inférieure à une fenêtre temporelle Δt préalablement fixée. L’horodatage d’un  v nement simple est entachée d’une certaine incertitude. La résolution temporelle du système caractérise cette incertitude. Elle est généralement définie comme la moyenne des largeurs à mi-hauteur des distributions temporelles des  v nements enregistrés par toutes les paires de d tecte rs. La durée de la fenêtre temporelle de détection en coïncidence est généralement fixée comme deux à trois fois cette largeur à mi-hauteur. Les fenêtres temporelles réduites permettent de limiter l’enregistrement de coïncidences aléatoires dont le nombre augmente linéairement avec Δt . De ce fait, les fenêtres temporelles étroites améliorent les performances du système et la qualité des images produites. (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 172).

La résolution temporelle d’un système est influencée par les propriétés du couple cristal scintillateur-photod tecte r et par l’électronique de détection qui lui est associée.

Avant toute considération d’ordre électronique, la résolution temporelle est intrinsèquement limitée par les propriétés physico-chimiques du cristal, qui déterminent la montée en amplitude et la décroissance de l’impulsion lumineuse. Le réflecteur utilisé entre les volumes élémentaires du cristal influe sur les déviations subies par les photons lumineux qui augmentent leur temps de transit dans le cristal. Ainsi, la connaissance du lieu de l’interaction initiale du photon d’annihilation dans le cristal permet via une correction adapt e⁸ de diminuer l’incertitude sur l’horodatage d’un  v nement par le d tecte r (Mohammadi *et al.*, 2019). L’atténuation des photons lumineux dans le guide de lumière permettant le couplage optique entre le cristal et le photod tecte r participe à la dégradation de la résolution temporelle.

Par ailleurs, l’étape de la formation de l’impulsion électrique par le préamplificateur et l’amplificateur en sortie de photod tecte r est critique pour la résolution temporelle (Ivan *et al.*, 2004). En particulier, les montées en amplitude rapides des impulsions, les seuils bas de détection des impulsions⁹, et les faibles niveaux de bruit des pulses favorisent la résolution temporelle. (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 172). La correction de *time walk*¹⁰ diminue l’incertitude sur la connaissance de la date des  v nements, et contribue de fait à l’amélioration de la résolution temporelle (Ivan *et al.*, 2004). La compensation de la DOI par le système favorise la résolution temporelle (Ivan *et al.*, 2004).

8. Pour la compensation de la profondeur d’interaction, voir en p. 139.

9. Voir au Chapitre 1 en section 1.2, à partir de la page 37.

10. Voir en page 43.

4.2.5.2 Matériel et méthodes de la mesure de résolution temporelle

Une acquisition mode-liste d'une minute de la source ponctuelle de ^{22}Na centrée dans le champ de vue a été réalisée pour cette mesure, en présence d'une antenne RF de type *rat corps entier*. Un programme¹¹ a été utilisé pour générer l'histogramme des différences de date d'enregistrement des deux événements simples d'une même coïncidence, sur douze paires de détecteur, à partir des fichiers mode-liste. La résolution temporelle, ou résolution sur la détection en coïncidence (*coincidence time resolution*, CTR) est définie comme la largeur à mi-hauteur de cet histogramme centré sur zéro, contenant 31 classes de 0.8 ns chacune.

4.2.5.3 Étude de compatibilité

La CTR a été mesurée lors d'une acquisition simultanée d'EPI.

4.2.6 Résolution en énergie

4.2.6.1 Définition et grandeurs d'influence de la résolution en énergie

La résolution en énergie (RE) d'un système spectrométrique caractérise sa capacité à produire un pic photoélectrique fin et ample. La résolution en énergie est quantifiée par le quotient de la largeur à mi-hauteur du pic photoélectrique d'un spectre en énergie sur la position du centre de ce même pic. Elle a ici été mesurée à l'aide d'une source ponctuelle centrée dans le champ de vue. Le cristal, le photodétecteur, et l'électronique associée influencent la résolution en énergie. La fluctuation de l'efficacité de détection et la non-uniformité de la réponse du cristal contribuent à élargir le pic photoélectrique. En outre, la réponse du cristal à une quantité d'énergie égale dépend des particules secondaires (photoélectrons, électrons Compton) dont les interactions ne conduisent pas à la même quantité de lumière. (Cherry *et al.*, 2012, p. 148). La présence d'un guide de lumière (1 mm d'épaisseur sur notre système) permettant le couplage optique entre le cristal et le photodétecteur détériore la largeur du pic photoélectrique (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 179). En outre, les caractéristiques listées ci-dessous participent à la non-linéarité de la réponse des SiPM¹², qui a pour conséquence une dégradation de la RE (Acerbi et Gundacker, 2019).

- Le gain, défini comme le nombre de charges produites lors d'une avalanche, ou encore comme le quotient de la charge totale produite sur la charge élémentaire¹³.
- Le *dark count*, qui est une réponse de la microcellule en l'absence de toute stimulation lumineuse.
- Le phénomène d'*afterpulse* correspondant au déclenchement consécutif de deux avalanches sous l'effet du relargage soudain d'une charge piégée dans une région des microcellules où règne un haut champ électrique.
- Un effet de contamination (*optical crosstalk*), consistant en un déclenchement d'avalanche dans une microcellule sous l'effet de l'avalanche dans une microcellule voisine.

Enfin, dans le circuit d'amplification du signal de sortie du SiPM, les phénomènes de *pulse pile-up* et de *baseline shift* des impulsions bipolaires, présentés au Chapitre 1¹⁴, peuvent conduire respectivement à une surestimation et à une sous-estimation de l'énergie déposée dans le cristal. La surestimation de l'énergie du photon contribue à élargir le pic photoélectrique, et explique la portion supérieure à 511 keV du pic photoélectrique.

4.2.6.2 Matériel et méthodes de la mesure de résolution en énergie

Une acquisition mode-liste d'une minute de la source ponctuelle de ^{22}Na centrée dans le champ de vue a été réalisée. Un programme a permis d'extraire les spectres en énergie obtenus sur les seize

11. Fourni par le constructeur.

12. Pour l'effet des PMT sur la RE, voir Cherry *et al.* (2012, pp. 148-151).

13. Soit 1.6×10^{-19} C en valeur absolue.

14. Voir page 40.

têtes de détection du système. Un ajustement du pic photoélectrique du spectre a été réalisé par la méthode des moindres carrés à l'aide de la relation 4.28 (Vandenbroucke *et al.*, 2010) contenant un terme Gaussien auquel s'ajoute un terme exponentiel et une constante, ces derniers permettant une meilleure prise en compte de la forme du front Compton sur le pic photoélectrique.

$$Y(x) = p_0 + e^{p_1 + p_2 x} + p_3 e^{-0.5 \left[\frac{(c - p_4)}{p_5} \right]^2} \quad (4.28)$$

La résolution en énergie du système a été reportée comme la moyenne des résolutions en énergie mesurées sur les seize têtes de détection.

4.2.6.3 Étude de compatibilité

La RE a été mesurée lors d'une acquisition simultanée d'IRM.

4.2.7 Linéarité de la quantification

Ce test est complémentaire à l'analyse de la qualité d'image réalisée conformément au standard NEMA-NU4-2008 avec le fantôme NEMA-IQ.

4.2.7.1 Définition et grandeurs d'influence

Un des intérêts majeurs de la TEP est sa capacité à produire des données reconstruites *quantitatives*, c'est à dire un signal proportionnel à l'activité de la source imagée. En réalité la linéarité de la réponse du système est perturbée par de nombreux facteurs tels que l'absorption locale des photons d'annihilation, leur diffusion, le temps mort, les coïncidences aléatoires (Knoop *et al.*, 2002). C'est pourquoi les algorithmes de reconstruction itérative utilisés pour l'imagerie *in vivo* intègrent des corrections physiques permettant de limiter ces effets. L'efficacité de ces corrections doit être validée.

Par ailleurs la PSF contribue à détériorer la réponse du système pour les sources de faibles dimensions. Cet effet est évalué grâce aux coefficients de recouvrement du fantôme NEMA-IQ.

4.2.7.2 Matériel et méthodes

Une seringue de 50 mL a été remplie d'une solution de ^{18}F -FDG de forte activité. Vingt-trois acquisitions de 30 min ont été lancées toutes les heures pour couvrir la gamme d'activité de source allant de 150 MBq à 0.1 MBq. Les données ont été reconstruites par algorithme OSEM-3D avec 2 itérations et 32 *subsets*, et une taille de voxel de 0.56 mm \times 0.56 mm \times 0.56 mm, sans lissage Gaussien. Les corrections suivantes ont été appliquées à la reconstruction : coïncidences diffusées et aléatoires, décroissance de la source durant l'acquisition, normalisation et temps mort du détecteur. Un volume d'intérêt cylindrique d'un diamètre de 13.4 mm et d'une longueur de 72.8 mm ont été tracés autour du fantôme. La valeur moyenne des voxels dans le cylindre a été mesurée pour chaque acquisition afin de déterminer la relation $\text{Signal} = f(\text{MBq})$.

4.2.8 Prise en compte des variations de température des détecteurs

La température des SiPMs a été suivie tout au long des mesures de taux de comptage, grâce à des capteurs situés sur chaque tête de détection.

4.2.9 Limites du standard NEMA-NU4-2008

Depuis la parution du standard NEMA-NU4 en 2008, l'instrumentation et l'électronique des systèmes TEP précliniques a fortement évolué. Des systèmes multi anneaux à large champ de vue axial ont notamment vus le jour. Or, le standard NEMA-NU4-2008 n'a à ce jour fait l'objet

d'aucune mise à jour. Ainsi, [Hallen et al. \(2020\)](#) font état de certaines limites à ce protocole. Nous présentons ici une synthèse de leurs conclusions, à laquelle nous joignons quelques commentaires supplémentaires au sujet de l'évaluation des taux de comptage.

La procédure NEMA présente plusieurs lacunes au sujet de la mesure des taux de comptage. [Hallen et al. \(2020\)](#) pointent les contradictions du standard dans la prise en compte du bruit de fond des systèmes employant un cristal naturellement radioactif. Au delà de ces considérations, que nous ne développerons pas ici, nous souhaitons soulever un autre problème (non évoqué par [Hallen et al. \(2020\)](#)), qui est celui de la prise en compte des sinogrammes de bas . Dans notre étude, du fait de la présence des deux anneaux du système, la longueur du fantôme type souris est inférieure à la dimension en z du champ de vue. Ceci implique l'acquisition de sinogrammes en dehors de la source, comme illustré en figure 4.27.

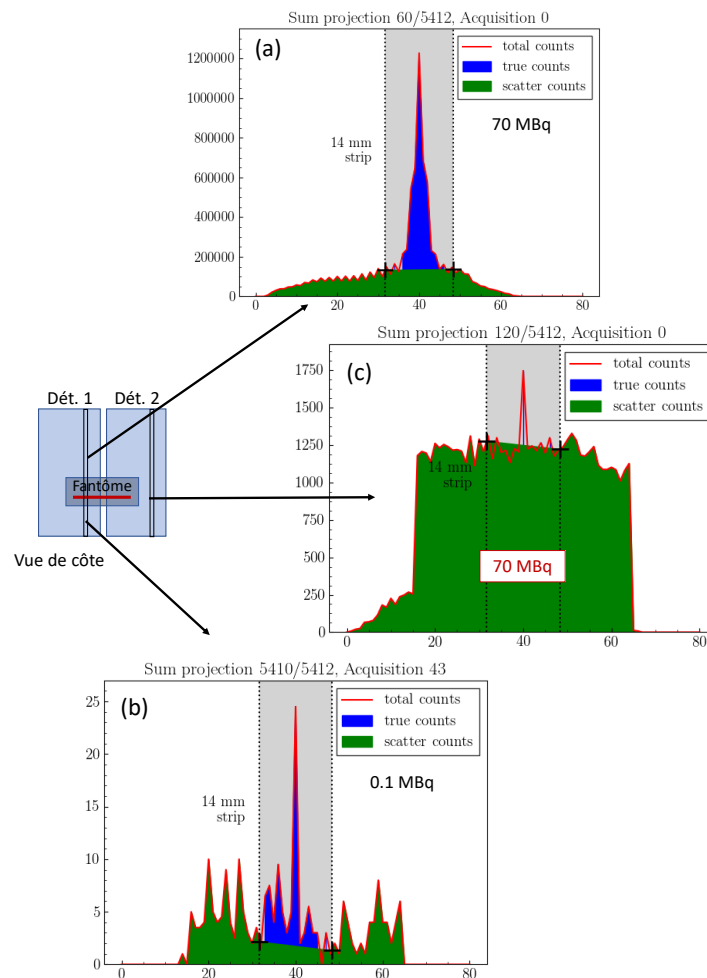


FIGURE 4.27 – Allure de trois projections somme illustrant les limites à la sélection du pixel d'intensité maximale pour le réalignement des sinogrammes. (a) Cas idéal : forte activité et projection de la source sur le détecteur. (b) Faible activité : la projection somme est extrêmement bruitée du fait de la statistique médiocre de l'acquisition. (c) Même constat. L'important niveau de bruit est ici causé par l'absence de la source dans cette portion du champ de vue. Sur ces sinogrammes, l'estimation des taux d'évènements est entachée d'une importante incertitude.

La méthode de calcul des taux de coïncidences est inadapté à ces sinogrammes et ajoute de l'incertitude sur les résultats des acquisitions concernées. D'autre part, il existe deux cas pour

lesquels la sélection du pixel d'intensité maximal en vue du réalignement de la projection n'est pas pertinent : lorsque le taux de comptage est très bas, et lorsque le sinogramme concerne une zone axiale hors de la source (cas du fantôme *souris* plus petit que le champ de vue).

Une autre de ces limites concerne l'évaluation de la résolution spatiale. La méthode 2D-FBP utilisée pour reconstruire les données de résolution spatiale ne permet pas de prendre en compte les spécificités géométriques du détecteur (espace entre les anneaux ou entre les modules de détection, effet de parallaxe). Ceci provoque l'apparition d'artefacts en étoile sur certains systèmes, et non sur d'autres. Ces artefacts biaisent le résultat de résolution spatiale, comme nous l'avons nous-même constaté (cet effet est discuté en section 5.3.1.1, page 192) et dans ces conditions le test ne permet pas de rendre compte des performances réelles de l'imageur. D'autre part, l'absence de recommandation claire s'agissant de largeur du profil 2D qui sera moyenné pour former le profil analysé conduit à intégrer plus ou moins d'artefact, ce qui influe sur les résultats de la mesure.

Ces constats pourraient conduire les auteurs à remplacer l'usage de la 2D-FBP par un algorithme itératif pour évaluer les systèmes (Gsell *et al.*, 2020, par exemple). Le problème dans ce cas est l'introduction des corrections de données et de leur influence (positive) sur le résultat de RS, qui n'est alors plus représentatif d'une performance instrumentation mais plutôt de l'efficacité de correction de la méthode de reconstruction. Les méthodes itératives peuvent en revanche être utilisées pour reconstruire les données acquises sur un fantôme de type *micro hot spot*, afin de compléter l'évaluation NEMA. La création d'une procédure normalisée utilisant ce type d'objet-test semble une perspective intéressante pour l'évaluation de la résolution spatiale des systèmes TEP précliniques.

S'agissant du test de qualité d'image, un premier problème concerne la corrélation existant entre le coefficient de non-uniformité et les coefficients de recouvrement. En effet, la valeur maximale de l'échantillon d'une variable aléatoire croît avec la variance de cet échantillon, même si la valeur moyenne de l'échantillon est constante. Le coefficient de recouvrement tel que défini dans le NEMA-NU4-2008 est une combinaison du *recouvrement* de la source (le pourcentage d'activité récupéré dans l'image) et de la variance de la région d'intérêt tracée dans l'image. Dans le cas d'un échantillon dont la variance est importante, la valeur d'un coefficient de recouvrement peut dépasser 1 (c'est à dire plus d'activité dans la région d'intérêt que dans la source elle-même). En outre, l'EVP provoque le *débordement* artificiel d'un environnement radioactif entourant une région faiblement radioactive (ou non radioactive). C'est là une des limites du fantôme NEMA-IQ, qui ne permet pas de mesurer les coefficients de recouvrement dans un environnement radioactif (les tiges étant creusées dans du plastique).

4.3 Évaluation de la modalité IRM

Le système offre la possibilité de réaliser un *shim* manuel à l'ordre 2. Dans le cadre de cette étude, l'objectif n'était pas d'évaluer les performances limites de l'imageur, mais plutôt de rendre compte de ses capacités dans des conditions expérimentales réalistes (notamment lors des acquisitions simultanées). Nous avons donc choisi d'appliquer le *shim* automatique à l'ordre 1 du système avant chaque acquisition, tel que nous l'aurions fait avant une acquisition avec un animal.

4.3.1 Homogénéité du champ magnétique principal

4.3.1.1 Objectif de la mesure et grandeurs d'influence de B_0

Cette mesure a pour objectif d'évaluer l'uniformité du champ magnétique principal B_0 au centre de l'aimant. L'hétérogénéité de B_0 s'exprime généralement sous la forme du quotient :

$$\frac{\Delta B_0 \times 10^6}{B_0}$$

en parties par million (ppm). La mesure s'effectue dans une sphère de matière (*diameter of spherical volume*) ou plus simplement dans un plan de coupe. Plusieurs facteurs peuvent moduler l'homogénéité du champ magnétique principal, tels que la qualité et la technologie de l'aimant utilisé, le contenu du champ de vue, ou encore la présence de la TEP intégrée. L'homogénéité de B_0 est optimisée par le shim actif et/ou passif du système. Ces aspects ont été développés plus en détail aux Chapitres 2 et 3.

4.3.1.2 Principe de la mesure d'homogénéité de B_0

La méthode de référence pour la mesure de l'homogénéité du champ magnétique principal est basée sur l'analyse des données de phase produites par une séquence multi échos de gradients (ACR, 2015). Les variations de B_0 dans le champ de vue sont pour partie à l'origine de la modification locale de la phase et de la fréquence des spins soumis au phénomène de relaxation. La part de ce déphasage imputable à la variation de B_0 est la seule à être sensible au temps d'écho de la séquence. Pour cette raison, la mesure consiste à acquérir sur un fantôme homogène une image en écho de gradient à un temps TE_1 , puis à un temps TE_2 espacé de quelques millisecondes. La soustraction de la phase aux deux temps d'écho donne accès à une quantité $\Delta\phi$ d'autant plus grande que B_0 est hétérogène et ΔTE large. Les acquisitions en écho de spin sont à proscrire pour ce test, compte tenu de l'impulsion à 180° qui les caractérise et dont le but est justement de s'affranchir du déphasage propre à l'hétérogénéité de B_0 .

4.3.1.3 Acquisition des données

Les données ont été acquises avec l'antenne *rat corps entier* du système (diamètre de 67 mm) dans le plan transverse médian et dans le plan coronal médian. Le fantôme, qui a été réutilisé pour tous les tests d'IRM, consiste en une seringue de 50 mL centrée dans le champ de vue et contenant 0.5 mmol/L de chélate de gadolinium dilué dans du sérum physiologique. Le shim actif du système a été activé avant chaque acquisition. Une séquence d'écho de gradient multi échos a été utilisée avec les paramètres suivant : TR de 1000 ms, TE de 3.14 ms et 7.62 ms, matrice de 128×128 pixels, FOV de $60 \text{ mm} \times 60 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$, angle de bascule de 30° , 3 répétitions (*signal averages*) par acquisition.

4.3.1.4 Reconstruction des images de phase

Obtention de la carte de $\Delta\phi$

Mathématiquement, les données d'IRM reconstruites à partir de l'espace k sont de nature complexe. Comme illustré en figure 4.28, le signal contenu dans chaque voxel est porteur de quatre informations : une composante réelle R , une composante imaginaire I , la phase ϕ entre ces deux derniers, et un signal en amplitude M (*magnitude signal*) correspondant à la racine de la somme des carrés des composantes réelles et imaginaires. Il a montré dans l'Annexe B que ce signal en amplitude forme la version visuellement interprétable de l'image :

$$M = \sqrt{R^2 + I^2}. \quad (4.29)$$

La carte des valeurs de phase de l'image est obtenue pour chaque voxel par la relation :

$$\phi = \arctan \frac{Im}{Re} \quad (4.30)$$

Nous avons généré deux cartes, à un temps TE_1 et à un temps TE_2 , puis soustrait la deuxième à la première pour obtenir une carte des différences de phase.

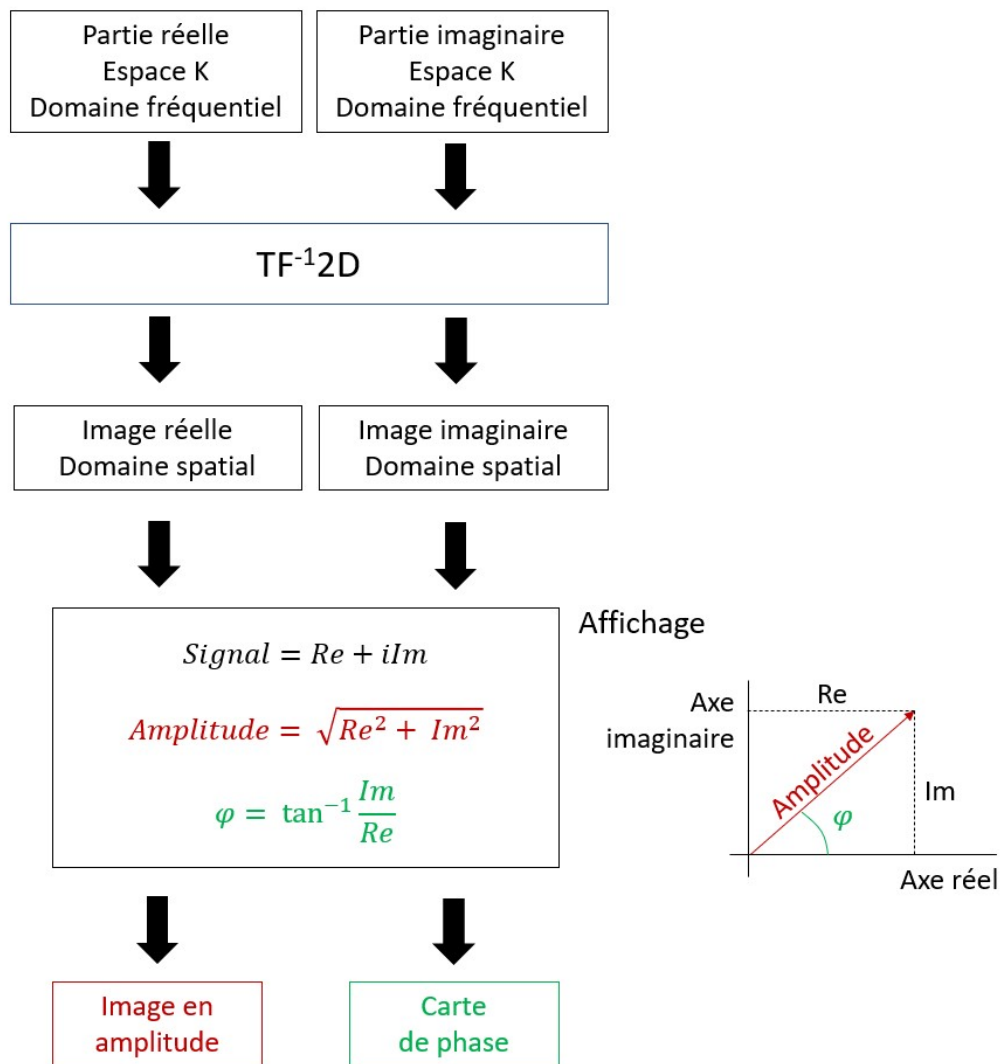


FIGURE 4.28 – Obtention des cartes de phase. Dans le cadre de notre étude, les données de phase ont été calculées à partir des données brutes d'IRM (dont l'encodage est illustré en figure 4.14)

Déplieement de phase

Le repliement de phase se rencontre dans divers domaines de l'imagerie, lorsqu'un même phénomène est mesuré par des signaux déphasés. C'est le cas du signal RMN capté par les antennes en quadrature. L'utilisation de la fonction arctangente pour le calcul de $\Delta\phi$ implique que cette grandeur évolue entre $-\pi$ et π rad. Cependant, lors de la relaxation le vecteur d'aimantation effectue plusieurs tours sur son axe et subit ainsi un déphasage absolu supérieur à 2π rad. Le déphasage de l'aimantation est réellement compris entre 0 rad et $2\pi N$ rad, N étant une constante positive. Le déplieement de la phase (*phase unwrapping*) consiste à trouver la valeur de la phase comprise entre 0 et $2\pi N$ rad en tout point de la carte. L'interface entre les valeurs inférieures à $2\pi N$ et les valeurs inférieures à $2\pi(N+1)$ apparaît sur l'image sous la forme d'une transition brutale du signal illustrée en figure 4.29. Plusieurs familles d'algorithmes, présentées sur le diagramme de la figure 4.30, tirent profit de ces discontinuités pour déplier la phase. L'algorithme *chemin dépendant* choisi dans le cadre de cette étude a été décrit en détail par [Herráez et al. \(2002\)](#). Nous avons appliqué cet algorithme à la carte de différence de phase.

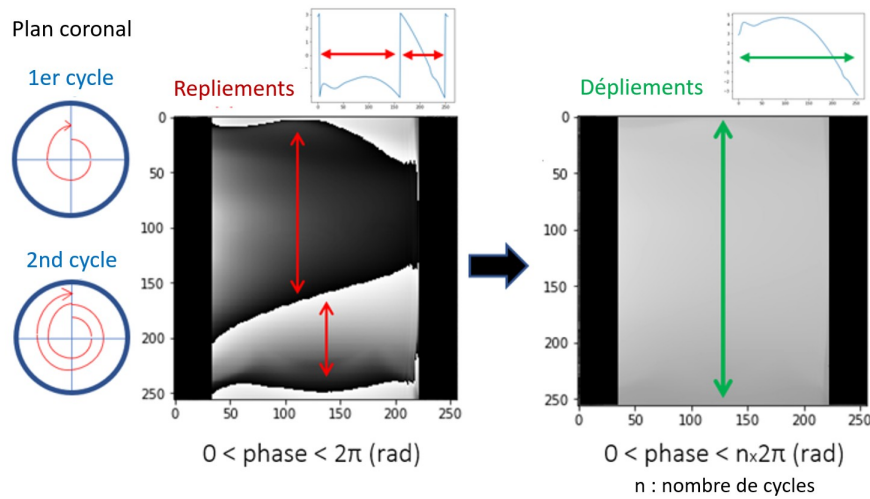


FIGURE 4.29 – Illustration du dépliement de phase.

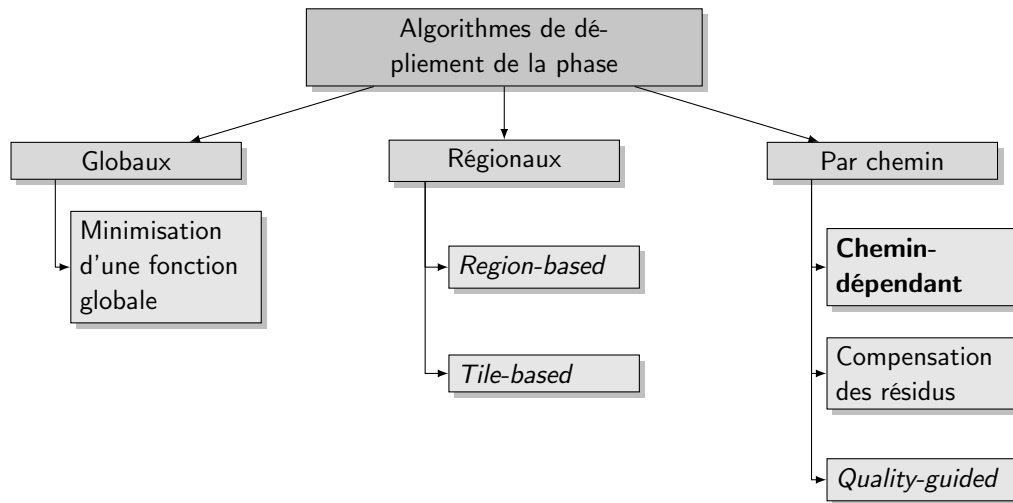


FIGURE 4.30 – Diagramme illustrant la variété des algorithmes de dépliement de phase. L’algorithme *chemin-dépendant* (en gras) est celui choisi dans le cadre de cette étude

4.3.1.5 Analyse des données

Les valeurs de $\Delta\phi$ de la carte sont converties en ppm de B_0 par la relation 4.31, dans laquelle γ est le rapport gyromagnétique.

$$\frac{\Delta B_0}{B_0} = \frac{(\phi_2 - \phi_1)}{\frac{\gamma}{2\pi} \times \Delta TE \times B_0} \tag{4.31}$$

L’analyse dimensionnelle de cette relation donne :

$$[\text{Sans dimension}] = \frac{[rad]}{[rad \times s^{-1} \times T^{-1}] \times [s] \times [T]} \tag{4.32}$$

Ce nombre sans dimension est exprimé en ppm de B_0 . L’homogénéité du champ magnétique principal a été décrit comme la différence (maximum - minimum) au sein d’une région d’intérêt de 26.9 mm de diamètre au centre de la carte des ΔB_0 .

4.3.1.6 Étude de compatibilité

L'acquisition des données a été reproduite lors d'un examen TEP simultané en présence d'une activité de 82 MBq au moment du départ de l'acquisition, et en l'absence du détecteur TEP.

4.3.2 Homogénéité du champ B_1

L'hétérogénéité du champ magnétique B_1 provient de l'atténuation de l'onde RF dans les tissus, de la présence de courants de Foucault dans l'instrumentation RF ou dans le champ de vue, et de la configuration de l'antenne. L'homogénéité de B_1 est en revanche sans lien avec les propriétés d'aimantation des spins des tissus : temps de relaxation, densité de protons, ou encore perfusion. L'homogénéité de B_1 est particulièrement critique dans les applications quantitatives de l'IRM. (Wang *et al.*, 2006a). La mesure de l'homogénéité de B_1 revient à estimer l'angle de bascule effectivement appliqué à différentes positions dans un milieu homogène. Deux séquences en particulier permettent cette estimation.

4.3.2.1 Estimation de l'homogénéité de B_1

Estimation de B_1 par inversion-récupération

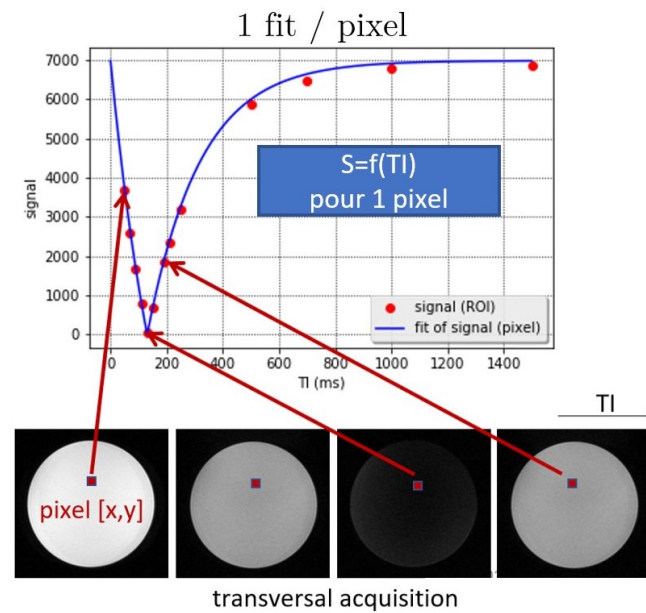
Une première méthode d'estimation de B_1 , illustrée en figure 4.31, est basée sur la séquence d'inversion-récupération. Un fantôme est imagé pour des temps d'inversion (TI) variables. Les données permettent de construire la courbe Signal=f(TI) pour chaque voxel du champ de vue. Pour une impulsion d'inversion de 180 degrés suivie d'une impulsion de 90 degrés après le TI. La courbe obtenue peut être interpolée par la relation 4.33 (Tofts, 2009) afin d'obtenir une estimation de α dont la valeur théorique est de 180°.

$$M(t) = M_0 \left(1 - \underbrace{(1 - \cos \alpha)}_{=2} e^{TI/T_1} + e^{-TR/T_1} \right) \times e^{-TE/T_2} \quad (4.33)$$

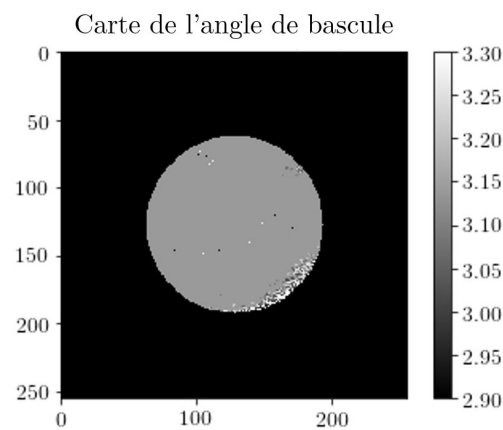
Lorsque le TR est très supérieur au T_1 , la deuxième exponentielle tend vers zéro et le deuxième terme de la somme entre parenthèses peut être négligé. De même, si $TE \ll T_2$ le dernier terme tend vers 1. Finalement, l'ajustement de la courbe du signal nécessite trois paramètres : $S=f(T_1, \alpha, S_{max})$ déductibles par un algorithme d'optimisation de type *moindres carrés*. Cette méthode est par ailleurs la base du T_1 *mapping* évoqué au Chapitre 7.

Les TI élevés utilisés pour l'acquisition de la partie asymptotique de la courbe rendent cette méthode très chronophage¹⁵. Ce problème complique sensiblement l'étude de compatibilité réalisée avec un traceur de demi-vie courte tel que le ^{18}F -FDG. Une alternative possible au ^{18}F -FDG est l'utilisation d'une source solide de période radioactive longue. Cette solution n'a pas été retenue pour deux raisons. Tout d'abord, la présence physique d'une source solide dans le champ de vue perturbe le résultat de la mesure du fait de sa propre susceptibilité magnétique. De plus, la présence de la source en dehors de l'objet est une condition expérimentale très éloignée d'une acquisition *in vivo* standard au cours de laquelle un traceur est injecté à un animal. Pour ces raisons, une méthode alternative basée sur une séquence d'écho de gradient a été préférée à l'utilisation du T_1 *mapping* pour l'estimation de B_1 .

15. Plus de vingt heures pour la série complète de mesures.



(a)



(b)

FIGURE 4.31 – Illustration de la méthode d'évaluation de B_1 par inversion-récupération. (a) Interpolation des données pour un seul pixel. (b) Carte obtenue pour l'ensemble des pixels de l'image.

Méthode basée sur un double angle de bascule en écho de gradient

Une autre méthode de mesure de l'homogénéité de B_1 , de mise en oeuvre simple, est proposée par Wang *et al.* (2006b). Elle permet d'estimer l'angle de bascule de l'aimantation au sein de chaque voxel du champ de vue.

Cette méthode requiert un étalonnage préalable de l'angle de bascule. En effet, le signal d'une image en écho de gradient est théoriquement maximal pour un angle de bascule α de 90° . Cependant, il peut exister un écart entre l'angle de bascule affiché par la séquence (sélectionné par l'expérimentateur) et l'angle de bascule réellement appliqué par l'antenne RF. L'étalonnage a consisté à mesurer le signal d'une image en écho de spin acquise dans des conditions identiques à celles de la mesure de l'homogénéité de B_1 . Cette acquisition a été répétée avec des angles de bascule compris entre 20° et 90° . Les données ont été normalisées à la valeur maximale avant d'être interpolées par une fonction de forme $S(\alpha) = \sin(\omega\alpha)$ dans laquelle ω est une constante réelle assimilable à une pulsation de sinuséide. L'étalonnage des angles de bascule est illustré en

figure 4.32. Un écart de 10.9° a été constaté avec la position attendue du signal maximal ($\alpha = 90^\circ$). En conclusion, dans ces conditions de mesure, au moment des acquisitions, l'angle de bascule entré par l'opérateur est surestimé de 10.9° . Cet écart doit être pris en compte.

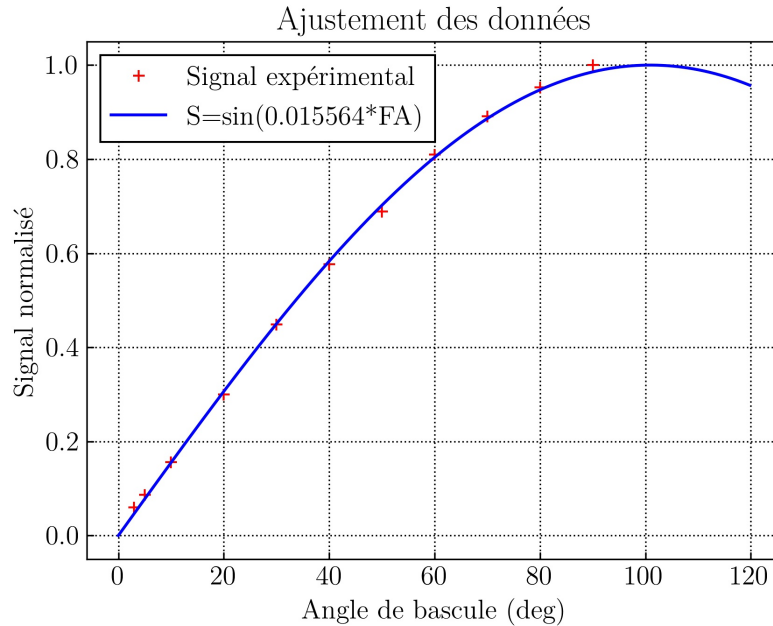


FIGURE 4.32 – Étalonnage de l'angle de bascule α par la répétition des acquisitions avec un angle de bascule croissant. L'écart entre l'abscisse du maximal et la valeur attendue (90°) permet de déterminer la valeur réelle de l'angle de bascule. Ce paramètre est particulièrement critique dans le cadre de la mesure de l'homogénéité de B_1 par méthode du double α .

La méthode du double angle consiste à acquérir deux images en écho de gradient avec pour la première un angle de bascule α et pour la deuxième un angle de bascule égal à $2 \times \alpha$. Les valeurs *réelles* de ces angles sont sélectionnées à la console grâce à l'étalonnage précédemment décrit. Ces deux acquisitions indépendantes donnent un signal S_1 pour la première et S_2 pour la deuxième (comme exposé au Chapitre 2). Le signal en écho de gradient pour un angle de bascule α est donné par la relation 4.34.

$$S = M_0 e^{-TE/T_2^*} (1 - e^{-TR/T_1}) \frac{\sin \alpha}{1 - \cos \alpha e^{-TR/T_1}} \quad (4.34)$$

Lorsque le TE est très inférieur au T_2^* et que le T_1 est très supérieur au TR de la séquence, le signal est globalement proportionnel à $M_0 \sin \alpha$.

$$S_1 \propto M_0 \sin \alpha, \quad S_2 \propto M_0 \sin 2\alpha. \quad (4.35)$$

Or :

$$\sin 2\alpha = 2 \sin \alpha \cos \alpha. \quad (4.36)$$

En combinant les deux dernières équations, il vient :

$$\alpha = \arccos \left(\left| \frac{S_2}{2 \times S_1} \right| \right). \quad (4.37)$$

Un aperçu des images acquises lors de l'évaluation de B_1 par double angle de bascule est donné en figure 4.33.

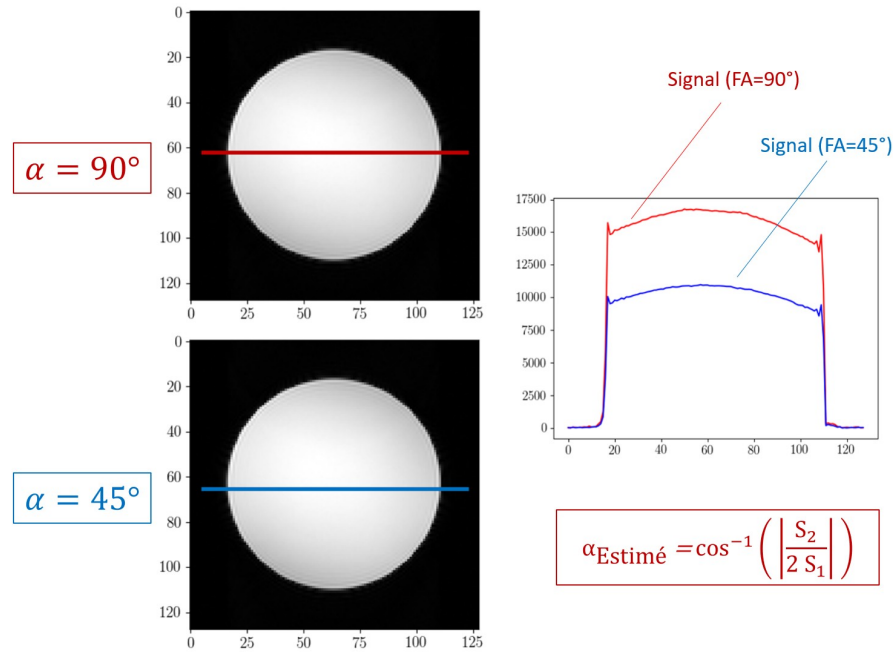


FIGURE 4.33 – Évaluation de B_1 par la méthode du double angle de bascule en écho de spin. Les deux images représentent les données en écho de gradient acquises avec les deux angles α et $2 \times \alpha$

4.3.2.2 Acquisitions d'évaluation de l'homogénéité de B_1

Le fantôme utilisé est celui décrit dans la section consacrée à l'homogénéité de B_0 . Deux images ont été acquises avec un angle de bascule de respectivement 45° et 90° . Les paramètres suivants ont été employés : TR de 1000 ms, TE de 5 ms, matrice de 128×128 pixels, 3 répétitions par acquisition. La mesure a été réalisée dans le plan transverse-médian et dans le plan coronal-médian avec un FOV de respectivement $60 \text{ mm} \times 40 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$ et $40 \text{ mm} \times 40 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$.

4.3.2.3 Analyse de l'homogénéité de B_1

La moyenne et l'écart-type du signal des pixels ont été calculés dans une région d'intérêt circulaire de 26.9 mm de diamètre placée au centre de chaque carte de l'angle de bascule.

4.3.2.4 Étude de compatibilité

L'acquisition des données a été reproduite lors de la réalisation simultanée d'un examen TEP en présence d'une activité de 35 MBq au départ de l'acquisition, et en l'absence du détecteur TEP.

4.3.3 Linéarité des gradients de champ magnétique

La linéarité des gradients de champ magnétique assure la précision de l'encodage spatial du signal de RMN. Les courants de Foucault et les défauts du système peuvent entraîner des distorsions de l'image. Un étalonnage généralement basé sur des facteurs correctifs linéaires est appliqué par le système pour palier ces défauts. Les distorsions de l'image sont majorées dans les zones les plus éloignées de l'isocentre (O'Callaghan *et al.*, 2014).

Cette mesure a pour objectif de quantifier les distorsions de l'image, et l'influence du fonctionnement de la TEP sur ces distorsions. Un fantôme fabriqué sur mesure par impression 3D, basé sur le travail de O'Callaghan *et al.* (2014) a été utilisé pour ces acquisitions. Le fantôme consiste en un cylindre remplissable contenant une grille en matière plastique faite de vingt-sept lignes et

huit colonnes, formant des carrés de 3.7 mm de côté s'étendant dans le plan coronal. Une deuxième grille faite de carrés de dimensions égales est présent dans le plan transversal. Le fantôme a été centré dans le champ de vue. Une acquisition en écho de spin a été acquise dans le plan axial-médian et dans le plan coronal médian, avec les paramètres suivants : TR de 1000 ms, TE de 11 ms, 5 répétitions, matrice de 256×256 , angle de bascule de 30° . La mesure a été répétée lors d'une TEP simultanée, le fantôme étant alors rempli d'une solution de ^{18}F -FDG de 45 MBq au départ de l'acquisition. Un examen TDM du fantôme a également été réalisé avec le TDM d'une *nanoScan SPECT/CT* (Mediso, Budapest, Hongrie). Les images TDM et IRM ont été recalées afin de quantifier les distorsions en bord de champ de vue. La distorsion de l'image a été définie par la relation suivante :

$$D = 100 \times \frac{x - l}{l}. \quad (4.38)$$

Dans cette relation x est la dimension d'un objet dans un axe et l la taille réelle de cet objet (mesurée sur l'image TDM). Des mesures de distorsions ont été réalisées en plusieurs points de l'image.

4.3.4 Rapport signal sur bruit

Le bruit d'une image peut être défini d'une manière générale comme toute variation de nature systématique ou aléatoire entraînant une déviation des données par rapport à la réalité (Kaufman *et al.*, 1989). Le rapport signal sur bruit (RSB) est un paramètre important de la description des performances d'un système d'IRM et de la comparaison d'antennes RF ou de séquences. Tout comme le contraste et l'absence d'artéfact, un bas niveau de bruit est un indicateur d'une bonne qualité d'image. En outre, le RSB permet le suivi longitudinal des performances d'un système. Plusieurs paramètres d'une acquisition influent sur le RSB, comme indiqué dans le tableau 4.4.

Paramètre	Effet sur le RSB
Séquence	RSB écho de spin > RSB écho de gradient
Volume du voxel	↗ volume ↗ RSB
Répétition de l'acquisition	↗ RSB
TR, TE	Variable selon la pondération, voir en section 2.1.3, p. 79
Bande passante	↘ bande passante ↗ RSB
Taille de la matrice	↘ matrice ↗ RSB
FOV	↗ FOV ↗ RSB

Tableau 4.4 – Paramètres influençant le rapport signal sur bruit en IRM.

Pour que le RSB tel que mesuré par la méthode de l'ACR (ACR, 2015) soit un indicateur fiable de la qualité d'une image, le bruit doit y être distribué de façon uniforme (aussi bien en arrière plan que dans les structures anatomiques). Cette méthode n'est donc pas applicable à tous les types d'images. En effet, dans certaines séquences rapides la gestion des hautes fréquences spatiales par les algorithmes de remplissage non linéaire du plan de Fourier entraîne des variations régionales de la distribution spatiale et statistique du bruit (Dietrich *et al.*, 2007). Le même effet survient lorsque des transformations non-linéaires sont appliquées à l'image (Erdogmus *et al.*, 2004) lors de certains processus de filtrage ou de réhaussement de contraste (Gerig *et al.*, 1992). La mesure du RSB à l'aide de ROI dans l'objet et dans l'arrière plan (ACR, 2015) est adaptée au suivi longitudinal des performances ou à l'étude de l'influence de la TEP, à condition que la méthode de mesure soit suffisamment reproductible.

Le RSB a été mesuré selon la méthode décrite dans le rapport de l'ACR (ACR, 2015) sur des images d'écho de spin du fantôme décrit dans la section consacrée à l'évaluation de la linéarité de quantification en TEP. Les images ont été acquises avec les paramètres suivants : TR de 1000 ms, TE de 20 ms, matrice de 256×256 , 3 répétitions de signal, FOV de $60 \text{ mm} \times 60 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$. Neuf acquisitions simultanées de TEP/IRM ont été répétées. La gamme d'activité couverte par ces acquisitions s'étend de 147 MBq à 7 MBq.

Pour l'analyse, une ROI circulaire de 21.1 mm de diamètre a été placée au centre de l'image du fantôme pour une estimation du signal. La moyenne S des valeurs de pixel dans cette zone de signal a ensuite été divisée par la racine carré de la somme des carrés de la déviation standard σ des pixels de deux régions rectangulaires de $55.3 \text{ mm} \times 10.5 \text{ mm}$ situées hors du fantôme. Le calcul est résumé par la relation 4.39, dans laquelle N est le nombre de ROIs utilisées pour la mesure du bruit ($N=2$, dans le cas présent). Ces dernières ont été placées dans une région dénuée d'artefact. L'absence de phénomène de type *ghosting* a notamment été vérifiée.

$$RSB = \frac{S}{\sqrt{\sum \sigma_N^2 / N}} \quad (4.39)$$

4.3.5 Spectroscopie du proton

Dans un aimant idéal, en l'absence de gradients de champ magnétique, les protons d'hydrogène ^1H de l'eau pure précessent à une fréquence proportionnelle à B_0 et identique en tout point du champ de vue. Dans cette version idéalisée de l'instrumentation, la largeur du pic de RMN dépend uniquement des interactions spin-spin qui désynchronisent la précession des protons. Cet effet est d'autant plus marqué que la constante T_2 du milieu est faible. En réalité, toute hétérogénéité du champ magnétique principal accentue l'élargissement du pic (les sources de perturbation ont été décrites au Chapitre 3). L'étude de la largeur à mi-hauteur du pic de RMN d'un matériau homogène permet ainsi de rendre compte de l'homogénéité de B_0 et de s'assurer de l'absence d'artefact lors du fonctionnement de la TEP.

Les signaux d'induction libre (SIL) ont été acquis à l'aide d'une séquence de type *point resolved spectroscopy* (PRESS) permettant l'encodage spatial du signal. La chronologie de cette séquence est illustrée en figure 4.34.

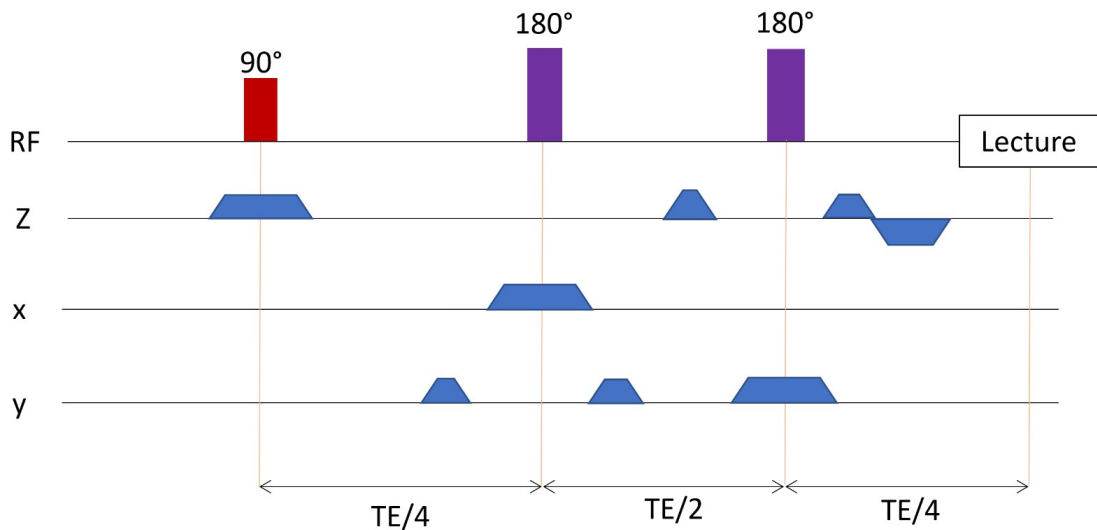


FIGURE 4.34 – Chronologie de la séquence PRESS utilisée pour les mesures spectroscopiques.

Les données ont été acquises sur une largeur spectrale de 2.5 kHz successivement sur trois cubes de 2 mm, 5 mm, et 10 mm de côté. Les paramètres suivants ont été utilisés : TR de 3000 ms, TE de 26 ms, 5 répétitions. 4096 points du SIL ont été collectés pour calculer le spectre de RMN du proton ^1H par transformée de Fourier. La largeur à mi-hauteur de la composante réelle du pic de RMN a été mesurée après application d'une correction de phase au premier ordre.

4.3.5.1 Étude de compatibilité

La mesure a été reproduite sur les trois tailles de cube lors d'une acquisition simultanée de TEP en présence d'une activité de 97 MBq de ^{18}F -FDG dans le fantôme.

Références bibliographiques du Chapitre 4

- Acerbi F. et Gundacker S. Understanding and simulating SiPMs. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 926 : 16–35, May 2019.
- ACR. 2015 Magnetic Resonance Imaging quality control manual. American College of Radiology, 2015.
- Anger H. O. Scintillation Camera. Review of Scientific Instruments, 29(1) : 27–33, January 1958.
- Chen H.-T., Kao C.-M., et Chen C.-T. A fast, energy-dependent scatter reduction method for 3D PET imaging. *In* 2003 IEEE Nuclear Science Symposium. Conference Record (IEEE Cat. No.03CH37515), pages 2630–2634, Portland, OR, USA, 2004. IEEE.
- Cherry S. R., Sorenson J. A., et Phelps M. E. Physics in Nuclear Medicine. Saunders Elsevier, 2012.
- Dahlbom M., Karellas A., et Thomadsen B. R. Physics of PET and SPECT Imaging. Crc press edition, 2017.
- Dietrich O., Raya J. G., Reeder S. B., Reiser M. F., et Schoenberg S. O. Measurement of signal-to-noise ratios in MR images : Influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 26(2) : 375–385, August 2007.
- Du J., Schmall J. P., Di K., Yang Y., Judenhofer M., Bec J., Buckley S., Jackson C., et Cherry S. R. Design and optimization of a high-resolution PET detector module for small-animal PET based on a 12×12 silicon photomultiplier array. Biomedical Physics & Engineering Express, 1 (4) : 045003, November 2015.
- Du J., Bai X., et Cherry S. R. Performance comparison of depth-encoding detectors based on dual-ended readout and different SiPMs for high-resolution PET applications. Physics in Medicine & Biology, 64(15) : 15NT03, August 2019.
- Erdogmus D., G. Larsson E., Yan R., C. Principe J., et R. Fitzsimmons J. Measuring the signal-to-noise ratio in magnetic resonance imaging : a caveat. Signal Processing, 84(6) : 1035–1040, June 2004.
- Gerig G., Kubler O., Kikinis R., et Jolesz F. Nonlinear anisotropic filtering of MRI data. IEEE Transactions on Medical Imaging, 11(2) : 221–232, June 1992.
- Gsell W., Molinos C., Correcher C., Belderbos S., Wouters J., Junge S., Heidenreich M., Vande Velde G., Rezaei A., Nuyts J., Cawthorne C., Cleeren F., Nannan L., Deroose C. M., Himmelreich U., et González Martínez A. J. Characterization of a preclinical PET insert in a 7 Tesla MRI scanner : beyond NEMA testing. Physics in Medicine & Biology, June 2020.

- Hallen P., Schug D., et Schulz V. Comments on the NEMA NU 4-2008 Standard on Performance Measurement of Small Animal Positron Emission Tomographs. EJNMMI Physics, 7(1), December 2020.
- Herráez M. A., Burton D. R., Lalor M. J., et Gdeisat M. A. Fast two-dimensional phase-unwrapping algorithm based on sorting by reliability following a noncontinuous path. Applied Optics, 41 (35) : 7437–7444, 2002.
- Ito M., Hong S. J., et Lee J. S. Positron emission tomography (PET) detectors with depth-of-interaction (DOI) capability. Biomedical Engineering Letters, 1(2) : 70–81, May 2011.
- Ivan A., Burr K., Yiping Shao, et LeBlanc J. Depth of interaction effect on timing resolution in PET block detectors. *In* IEEE Symposium Conference Record Nuclear Science 2004., Volume 7, pages 4156–4158, Rome, Italy, 2004. IEEE.
- Kaufman L., Kramer D. M., Krooks L. E., et Ortendahl D. Measuring signal to noise ratios in MRI. Radiology, pages 265–267, 1989.
- Knoop B. O., Geworski L., Hofmann M., Munz D. L., et Knapp W. H. Use of recovery coefficients as a test of system linearity of response in positron emission tomography (PET). Physics in Medicine and Biology, 47(8) : 1237–1254, April 2002.
- Kuntner C. et Stout D. Quantitative preclinical PET imaging : opportunities and challenges. Frontiers in Physics, 2, 2014.
- Liu C.-Y. et Goertzen A. L. Improved event positioning in a gamma ray detector using an iterative position-weighted centre-of-gravity algorithm. Physics in Medicine and Biology, 58(14) : N189–N200, July 2013.
- Marrocchesi P., Bagliesi M., Batkov K., Bigongiari G., Kim M., Lomtadze T., Maestro P., Morsani F., et Zei R. Active control of the gain of a Silicon PhotoMultiplier. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 602(2) : 391–395, April 2009.
- Mohammadi I., Castro I. F. C., Correia P. M. M., Silva A. L. M., et Veloso J. F. C. A. Minimization of parallax error in positron emission tomography using depth of interaction capable detectors : methods and apparatus. Biomedical Physics & Engineering Express, 5(6) : 062001, October 2019.
- Moses W. W. Fundamental limits of spatial resolution in PET. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 648 : S236–S240, August 2011.
- Nan Zhang, Thompson C., et Cayouette F. Optimize position readout circuits in positron emission tomography front-end electronics. *In* 2002 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Volume 2, pages 1352–1356, Norfolk, VA, USA, 2003. IEEE.
- NEMA. Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs. NEMA Standards Publication NU 4 – 2008, National Electrical Manufacturers Association, 2008.
- O’Callaghan J., Wells J., Richardson S., Holmes H., Yu Y., Walker-Samuel S., Siow B., et Lythgoe M. F. Is Your System Calibrated? MRI Gradient System Calibration for Pre-Clinical, High-Resolution Imaging. PLoS ONE, 9(5) : e96568, May 2014.
- Phelps M. E., editor. PET : physics, instrumentation, and scanners. Springer, New York, 2006.
- SensL. Matrix Readout System for Nuclear Medicine Detection, 2012. Available at <http://www.sensl.com/downloads/ds/UM-MatrixSM9.pdf>.

- Srinivas S. M., Dhurairaj T., Basu S., Bural G., Surti S., et Alavi A. A recovery coefficient method for partial volume correction of PET images. Annals of Nuclear Medicine, 23(4) : 341–348, June 2009.
- Strother S., Casey M., et Hoffman E. Measuring PET scanner sensitivity : relating countrates to image signal-to-noise ratios using noise equivalents counts. IEEE Transactions on Nuclear Science, 37(2) : 783–788, April 1990.
- Tofts P. S. Methods for quantitative relaxation parameter mapping : measuring T1 and T2. page 6, Hawaii, 2009.
- Vandenbroucke A., Foudray A. M. K., Olcott P. D., et Levin C. S. Performance characterization of a new high resolution PET scintillation detector. Physics in Medicine and Biology, 55(19) : 5895–5911, October 2010.
- Vrigneaud J. M., McGrath J., Courteau A., Pegg R., Gomis A. S.-P., Camacho A., Martin G., Schramm N., et Brunotte F. Initial performance evaluation of a preclinical PET scanner available as a clip-on assembly in a sequential PET/MRI system. Phys Med Biol, 63(12) : 125007, June 2018.
- Wang J., Mao W., Qiu M., Smith M. B., et Constable R. T. Factors influencing flip angle mapping in MRI : RF pulse shape, slice-select gradients, off-resonance excitation, and B0 inhomogeneities. Magnetic Resonance in Medicine, 56(2) : 463–468, August 2006a.
- Wang Y., Seidel J., Tsui B. M., Vaquero J. J., et Pomper M. G. Performance evaluation of the GE healthcare eXplore VISTA dual-ring small-animal PET scanner. Journal of Nuclear Medicine, 47(11) : 1891–1900, 2006b.
- Watson C. C., Casey M. E., Eriksson L., Mulnix T., Adams D., et Bendriem B. NEMA NU 2 Performance Tests for Scanners with Intrinsic Radioactivity. page 6, 2004.
- Watson C. C., Casey M. E., Bendriem B., Carney J. P., Townsend D. W., Eberl S., Meikle S., et DiFilippo F. P. Optimizing Injected Dose in Clinical PET by Accurately Modeling the Counting-Rate Response Functions Specific to Individual Patient Scans. Journal of Nuclear Medicine, (46) : 11, 2005.
- Wernick M. N. et Aarsvold J. N. Fundamentals Of PET And SPECT. Elsevier Academic Press, 2004.

Caractérisation du système

Sommaire

5.1	Évaluation de la modalité TEP	171
5.1.1	Résolution spatiale	171
5.1.2	Sensibilité	176
5.1.3	Taux de comptage	177
5.1.4	Qualité d'image	180
5.1.5	Résolution temporelle	181
5.1.6	Résolution en énergie	182
5.1.7	Linéarité de la quantification	183
5.2	Évaluation de la modalité IRM	183
5.2.1	Homogénéité du champ magnétique B_0	183
5.2.2	Homogénéité du champ magnétique B_1	183
5.2.3	Linéarité des gradients	187
5.2.4	Rapport signal sur bruit	189
5.2.5	Spectroscopie du proton	190
5.3	Discussion	192
5.3.1	Performance de la TEP	192
5.3.2	Performance de l'IRM	199
5.3.3	Interférences TEP/IRM	199
5.4	Publication relative aux résultats de l'évaluation de performance	205

5.1 Évaluation de la modalité TEP

5.1.1 Résolution spatiale

5.1.1.1 Analyse de la RS selon le standard NEMA-NU4-2008

Les résolutions spatiales, exprimées sous forme de largeur à mi-hauteur et de largeur au dixième de la hauteur (LMH/LDH), sont illustrées en figure 5.1 et 5.2 pour toutes les positions de sources.

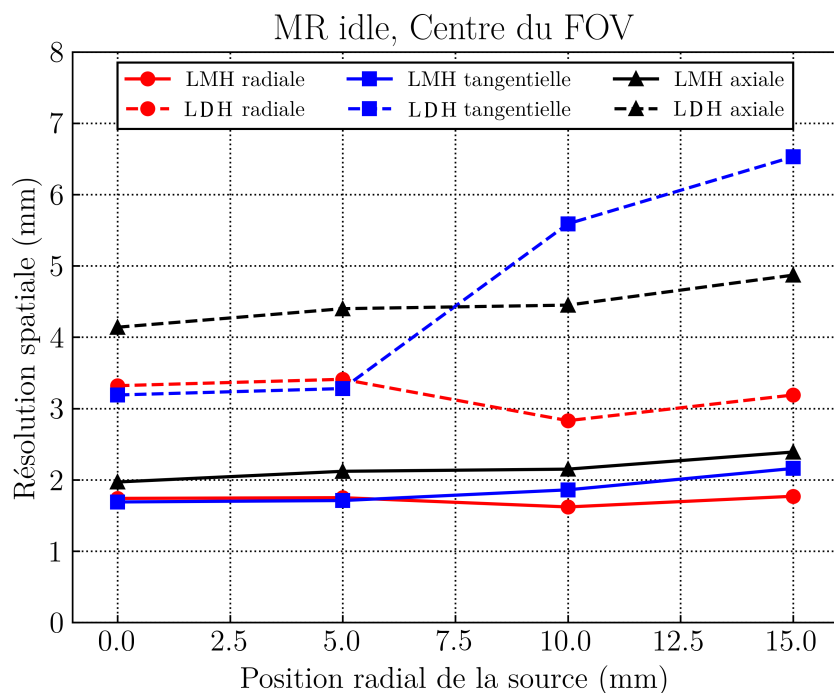


FIGURE 5.1 – Résolutions spatiales de la TEP (LMH/LDH) selon le standard NEMA-NU4-2008 (NEMA, 2008) au centre du champ de vue axial, pour les quatre positions de sources. Toutes les mesures ont été réalisées avec l'IRM en condition *idle*.

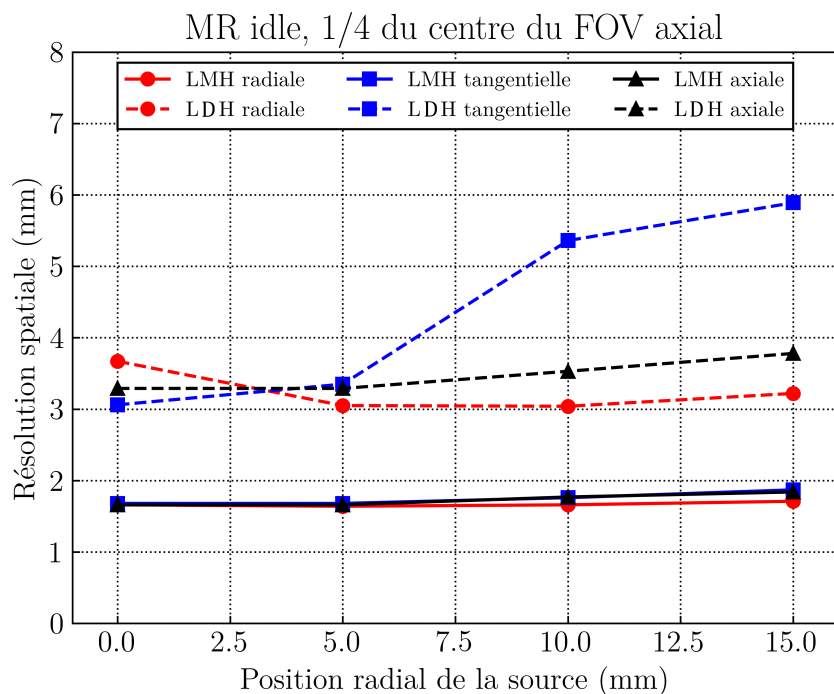


FIGURE 5.2 – Résolutions spatiales de la TEP (LMH/LDH) selon le standard NEMA-NU4-2008 (NEMA, 2008) à un quart du centre du champ de vue axial, pour les quatre positions de sources. Toutes les mesures ont été réalisées avec l'IRM en condition *idle*.

Au centre axial du champ de vue, les résolutions dans la direction radiale (axe *droite-gauche* du plan transverse) s'échelonnent entre 1.74/3.32 mm au centre et 1.77/3.19 mm à 15 mm du centre. Les résolutions mesurées dans la direction tangentielle (axe *haut-bas* du plan transverse) évoluent entre 1.69/3.19 mm et 2.16/6.53 mm pour les mêmes positions de source. Dans la direction axiale, des résolutions de 1.97/4.14 mm et de 2.39/4.87 mm ont été mesurées respectivement au centre et à 15 mm du centre. Les LDH transverses subissent une nette dégradation lors du déplacement radial de la source, du fait de la présence d'un artefact en étoile majoré dans la direction tangentielle, à la position radiale 15 mm, au centre axial du champ de vue. Ceci est illustré en figure 5.3.

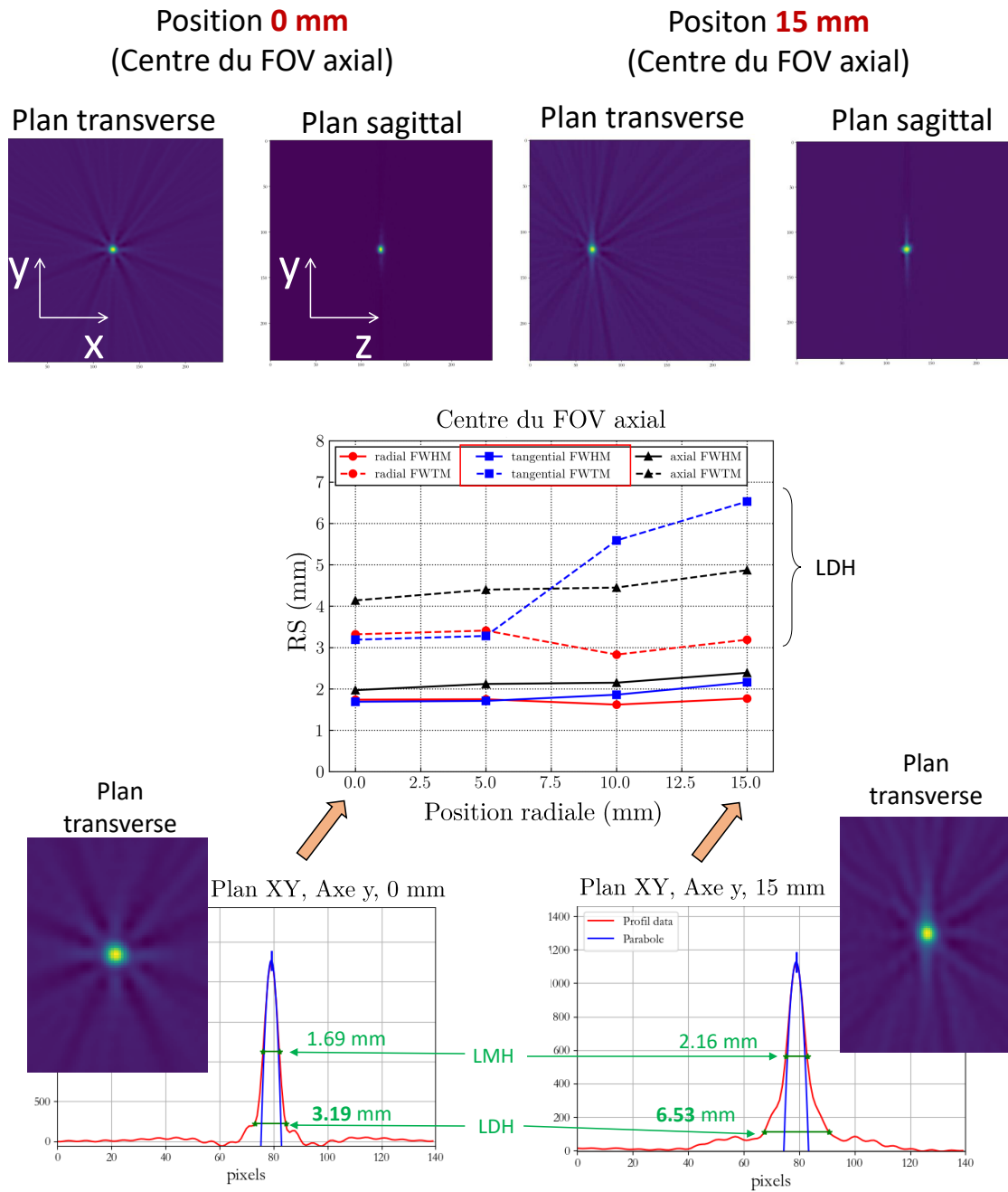


FIGURE 5.3 – Mise en évidence de l'évasement des profils de source provoqué par un artefact en étoilé bien marqué dans la direction tangentielle, visible à partir de la position radiale 10 mm, plus particulièrement au centre axial du champ de vue.

Ce défaut pourrait être causé par l'effet de parallaxe et par la géométrie octogonale de notre système (détecteurs avec *gaps*). En outre, du fait de la présence de l'espace de 1.68 mm entre les deux octogones, les résolutions acquises au centre du champ de vue axial sont légèrement dégradées par rapport à celles acquises à un quart du centre du champ de vue. Ces éléments sont discutés plus en détails dans la section 5.3.1.1.

Des mesures complémentaires ont été réalisées à un quart du centre du champ de vue axial. Des résolutions de 1.66/3.67 mm et 1.71/3.22 mm ont été mesurées dans la direction radiale pour les positions de source 0 mm et 15 mm. Dans la direction tangentielle, les résolutions vont de 1.68/3.06 mm à 1.87/5.89 mm pour les mêmes positions de source. En axial, des résolutions de 1.66/3.29 mm à 1.84/3.78 mm ont été mesurées. Globalement, il n'a pas été constaté d'influence de la position radiale de la source sur les LMH mesurées à un quart du centre du champ de vue axial.

5.1.1.2 Étude de compatibilité

Les résultats de l'étude de compatibilité sont présentés dans le tableau 5.1.

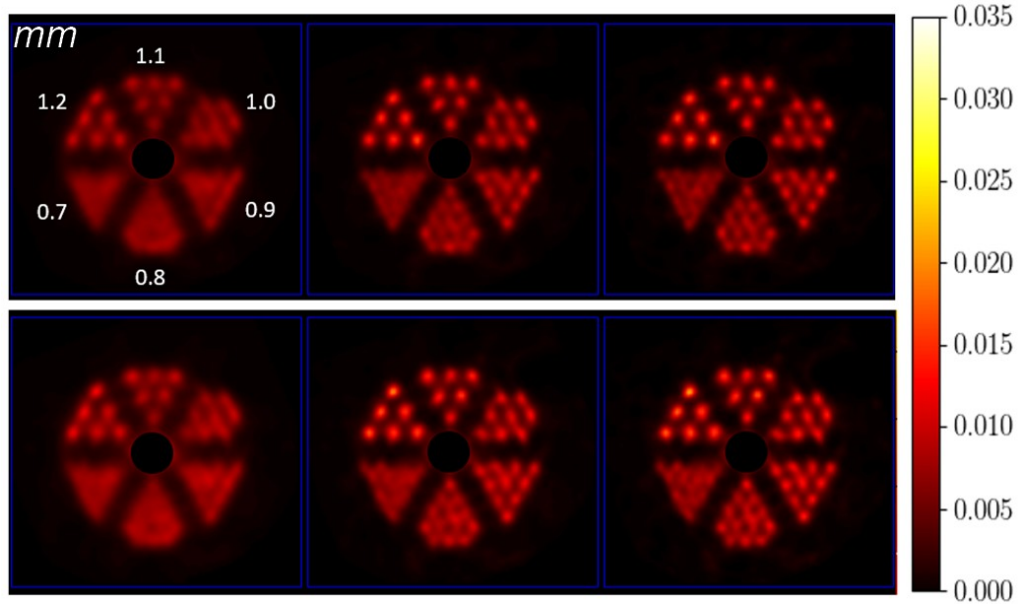
<i>(MR idle - MR pulsing)</i>											
Centre du FOV						1/4 du centre du FOV					
X		Y		Z		X		Y		Z	
0,07	0,07	0,01	0,02	0,00	-0,13	0,37	0,37	0,00	-0,12	-0,01	0,01
0,28	0,28	0,03	0,06	0,08	0,07	-0,14	-0,14	0,00	-0,08	-0,05	-0,05
-0,08	-0,08	-0,02	-0,03	-0,04	-0,06	0,03	0,03	0,02	-0,01	-0,01	-0,01
-0,35	-0,35	-0,01	0,31	-0,15	-0,15	-0,06	-0,06	0,01	-0,07	-0,04	0,01
<i>(MR idle - MR off)</i>											
Centre du FOV						1/4 du centre du FOV					
X		Y		Z		X		Y		Z	
-0,1	-1,22	-0,07	-0,38	-0,07	-0,16	-0,06	-0,23	0	-0,22	0,02	0,01
0,06	0,31	-0,07	-0,35	0,02	0,27	-0,06	-0,11	-0,16	-2,15	-0,08	-0,21
-0,09	-0,39	-0,12	0,17	-0,03	-0,15	-0,16	-0,48	-0,09	-0,56	-0,13	-0,33
0,03	0	-0,21	-0,83	-0,01	-0,11	0,05	-0,73	0,15	1,77	0,13	0,45

Tableau 5.1 – Écarts de résolution spatiale (LMH | LDH), exprimés en mm, entre la condition opératoire *MR idle* prise en référence et et les conditions *MR pulsing* et *MR off*, pour toutes les positions de source.

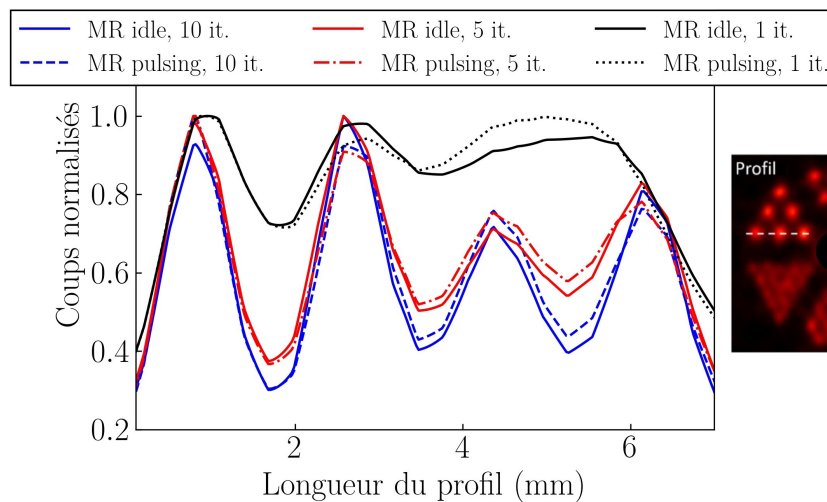
Il n'a pas été observé de différence systématique entre les conditions d'acquisition, quelle que soit la position de source. Par ailleurs, la différence entre les résultats des trois conditions d'acquisition est faible, avec une moyenne \pm écart type des écarts entre les conditions *MR idle* et *MR pulsing* atteignant -0.10 ± 0.16 mm et 0.00 ± 0.12 mm respectivement au centre et à 1/4 du centre du FOV. Le constat est similaire concernant l'effet de B_0 sur la résolution spatiale avec une moyenne \pm écart type des écarts entre les conditions de -0.15 ± 0.33 et -0.13 ± 0.63 , respectivement au centre et à 1/4 du centre du FOV. Tous résultats confondus, on retrouve quelques écarts dont la valeur absolue est supérieure à 0.30 mm. Ces écarts correspondent à l'influence de l'artefact en étoile (figure 5.3) sur les LDH et non à un effet physique lié au changement de condition d'acquisition.

5.1.1.3 Fantôme *hot spot*

L'image du fantôme *ultra micro hot spot*, visible en figure 5.4 a été reconstruite par algorithme OSEM 3D avec un nombre d'itérations allant de 1 à 10, 64 *subsets*, une taille de voxel de 0.28×0.28 , sans lissage Gaussien.



(a)



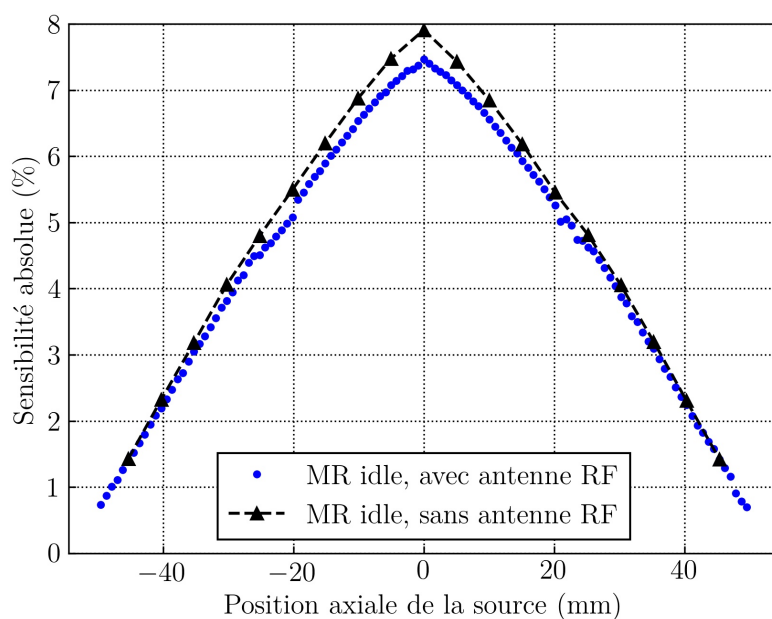
(b)

FIGURE 5.4 – (a) Images transverses du fantôme *ultra micro hot spot* réalisées en conditions *MR idle* (ligne du haut) et lors d'une acquisition simultanée de TEP/IRM (ligne du bas). Les paramètres d'affichage de l'image sont identiques (unités arbitraires). De gauche à droite : reconstruction à 1, 5, et 10 itérations OSEM. (b) Représentation graphique d'un profil tracé sur la zone des tiges de 1.2 mm. La zone centrale du fantôme est masquée pour plus de lisibilité.

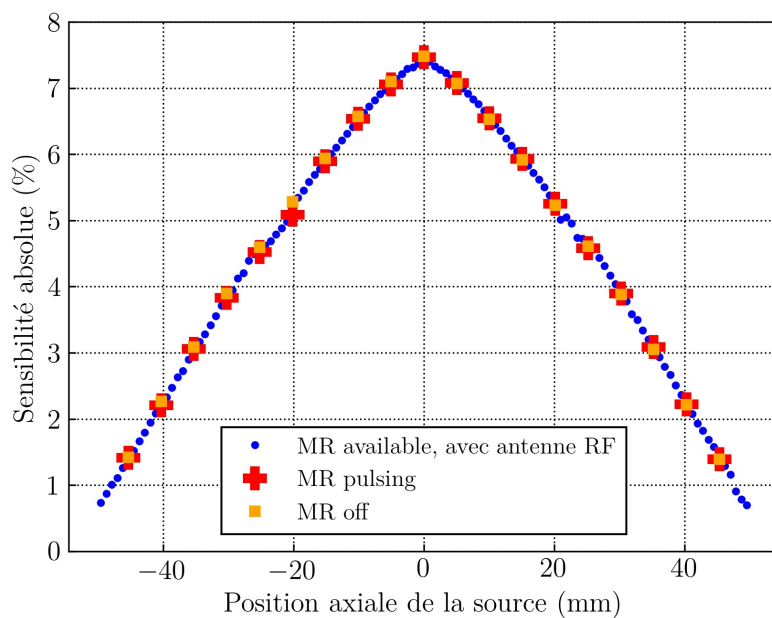
Des résultats similaires ont été observés en acquisition TEP seule et en acquisition simultanée d'IRM. Les plus petites tiges observables ont un diamètre de 1.1 mm, 0.9 mm, et 0.8 mm respectivement à 1, 5, et 10 itérations OSEM. La zone centrale du fantôme, contenant un insert circulaire radioactif, a été masquée pour améliorer la lisibilité de l'image.

5.1.2 Sensibilité

Le pic de sensibilité absolue a été enregistré à 7.5% et à 7.9% respectivement avec et sans l'antenne RF (figure 5.5-a). Un profil de sensibilité triangulaire et continu a été obtenu. Il n'a pas été constaté de différence majeure entre les trois modes d'acquisition figure 5.5-b.



(a)



(b)

FIGURE 5.5 – (a) Profils de sensibilité absolue du système obtenus avec et sans antenne RF. (b) Profils de sensibilité absolue du système obtenus avec les trois conditions d'acquisition. Fenêtre en énergie de 250-750 keV pour les deux jeux de données.

5.1.3 Taux de comptage

Avec l'antenne RF, un pic NECR de 300.0 kcps à 34.5 MBq a été obtenu avec le fantôme type souris (figure 5.6-a). Le pic NECR pour le fantôme de type rat (figure 5.6-b), dont la longueur de source est supérieure à la taille de champ de vue axial, a atteint 96.4 kcps à 30.2 MBq.

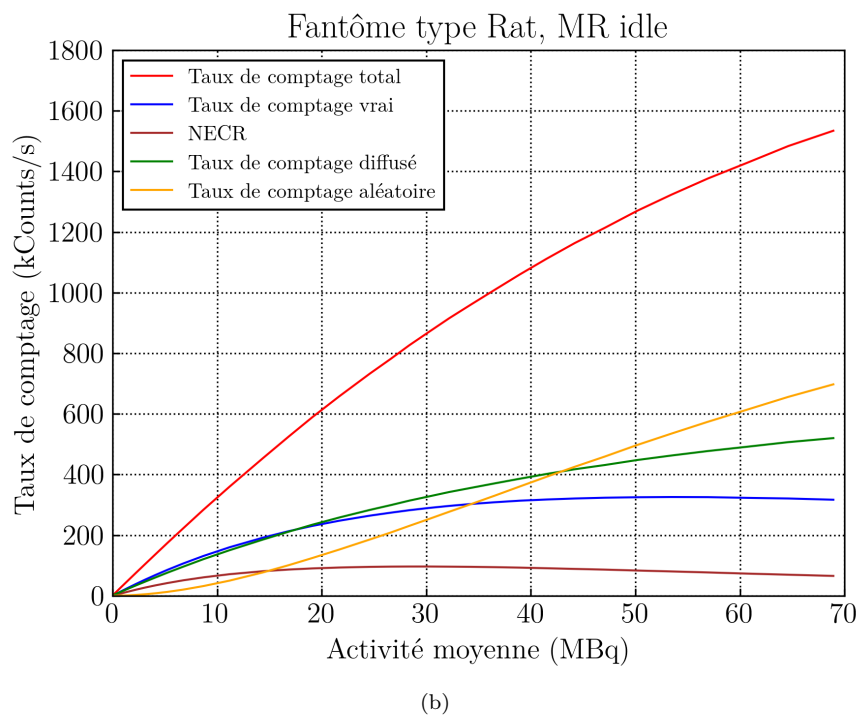
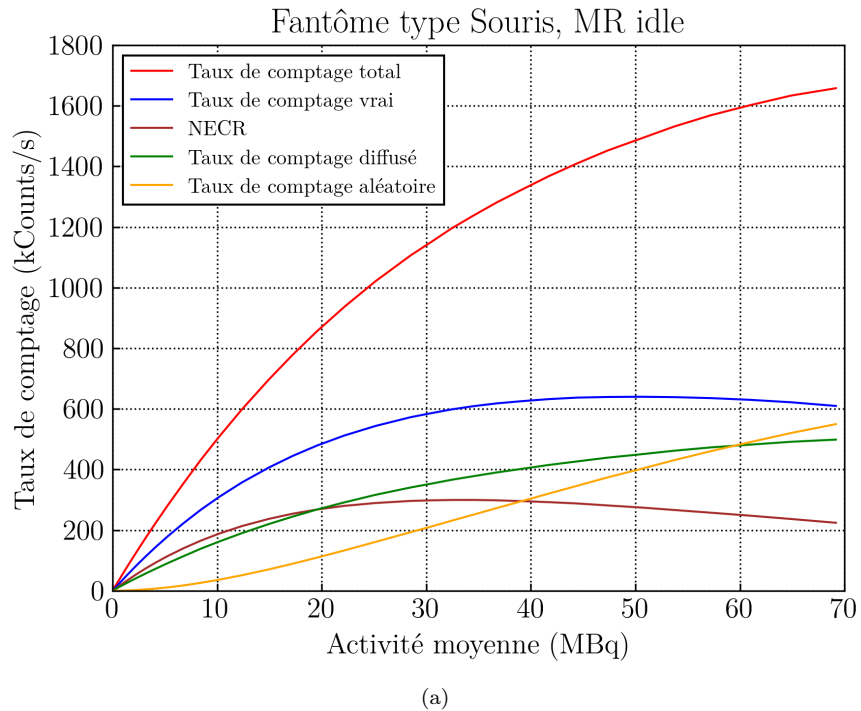


FIGURE 5.6 – Taux de comptage et NECR obtenus en présence d'une antenne RF, avec le fantôme NEMA type souris (a) et type rat (b). Une fenêtre en énergie de 250-750 keV a été appliquée.

En présence de l'antenne RF, le pic NECR est dégradé d'environ 30% pour les deux tailles de fantôme, comme illustré en figure 5.7.

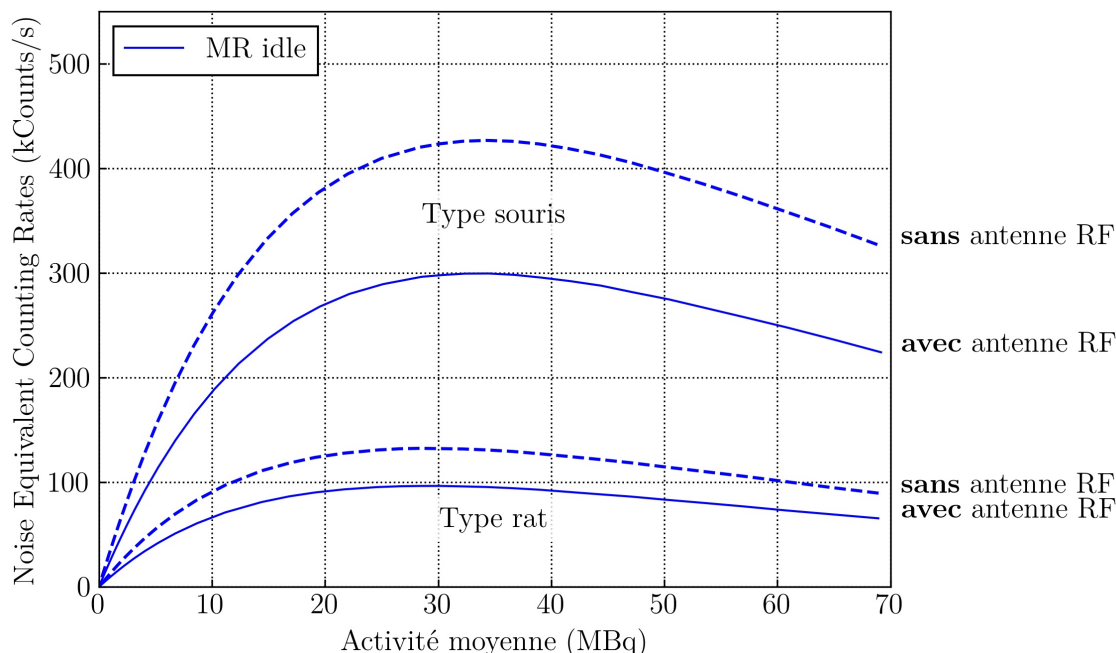


FIGURE 5.7 – Comparaison des NECR obtenus avec et sans antenne RF. En présence de l'antenne, le pic NECR représente environ 70% de la valeur

L'ensemble des pics NECR est résumé dans le tableau 5.2. L'acquisition *MR idle* est prise en référence pour les comparaisons. Les pics NECR acquis en *MR pulsing* présentent une différence relative avec la référence de 0.5% et de -0.1% pour les fantômes de type souris et de type rat. La comparaison des acquisitions *MR off* avec la référence permet de relever des écarts relatifs de l'ordre de 1% à 2%. Une différence sensiblement plus élevée (6.2%) a été constatée pour le fantôme rat acquis avec antenne en *MR off*. Cet écart (le seul à dépasser 2.5%) pourrait être dû aux erreurs expérimentales. Le NECR mesuré entre 0 MBq et 70 MBq, en présence d'antenne RF, est présenté en figure 5.8 pour les différents modes d'acquisition.

Condition IRM	Rat		Souris	
	MBq	kcps	MBq	kcps
Idle, avec antenne RF	30.2	96.4	34.5	299.6
Pulsing, avec antenne RF	30.3	96.3	34.3	301.5
Off, avec antenne RF	30.2	90.4	34.4	304.4
Idle, sans antenne RF	28.4	132.3	34.3	426.9
Off, sans antenne RF	28.4	129.0	34.4	432.2

Tableau 5.2 – Résumé des pics NECR obtenus avec (chiffres en gras) et sans antenne pour les différentes conditions d'acquisition, et pour les deux tailles de fantôme.

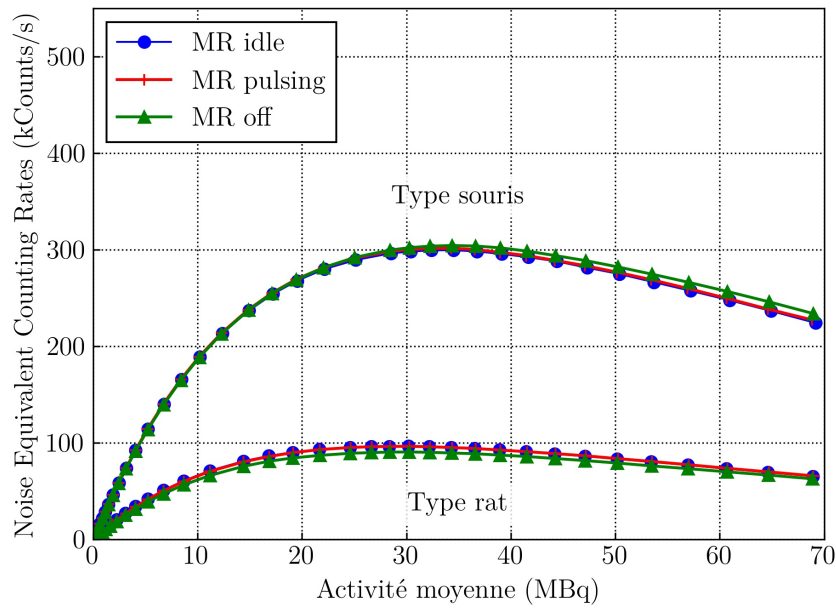


FIGURE 5.8 – NECR mesurés en présence de l’antenne RF pour les différents types d’acquisition.

Durant les premières minutes d’acquisition, la température des détecteurs augmente pour atteindre un pic 100 min plus tard. Durant cette phase, la montée en température est plus importante lors de la réalisation d’une acquisition simultanée d’IRM avec la séquence EPI. Après 100 min d’acquisition, la température décroît, et la différence de température entre les deux modes d’acquisition représente environ 4°C quelle que soit l’activité de la source (figure 5.9).

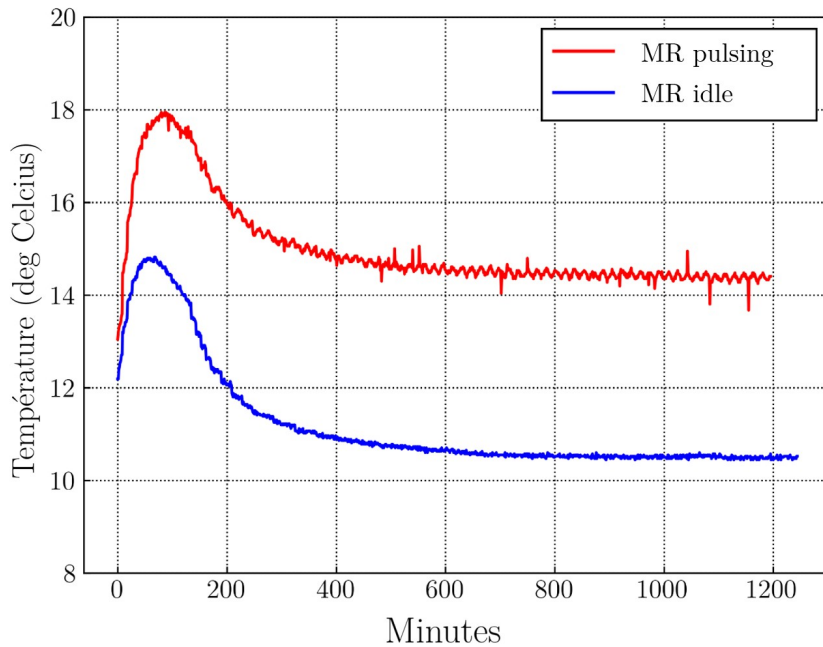


FIGURE 5.9 – Suivi de l’évolution de la température moyenne des seize détecteurs du système sur environ 20 h lors des mesures de taux de comptage. La température moyenne lors d’une mesure avec IRM simultanée est supérieure d’environ 4°C à celle obtenue en acquisition TEP seule. Par ailleurs, le signal du capteur de température semble plus bruité en condition *MR pulsing*.

Malgré les importantes variations thermiques engendrées par le fonctionnement des gradients de l'IRM, il n'a été observé qu'une très faible différence entre les taux de comptage acquis avec et sans EPI simultanée. (Cette différence pourrait être due à l'incertitude expérimentale.) Ces résultats tendent à démontrer l'efficacité de la correction gain/température du système.

5.1.4 Qualité d'image

Les résultats des SOR sont donnés dans le tableau 5.3. En conséquence de l'absence de correction d'atténuation des données, le SOR de l'air est supérieur à celui de l'eau. Il n'a pas été constaté de différence majeure entre les CR, les SORs et la non-uniformité mesurés dans les trois modes d'acquisition.

	Air			Eau		
	Idle	Pulsing	Off	Idle	Pulsing	Off
SOR	25,3	26,7	25,8	14,4	15,4	13,7
SD	14,4	8,6	10,0	17,1	9,9	7,1

Tableau 5.3 – Résultats de SOR.

Le coefficient de variation a été évalué à 5.7%, 5.8%, et 6.4% respectivement pour les modes *MR idle*, *MR pulsing*, et *MR off*. Les coefficients de recouvrement acquis sur le fantôme NEMA-IQ avec le standard NEMA-NU4-2008 sont présentés en figure 5.10. Les coupes transverses des trois compartiments sont affichées en figure 5.11.

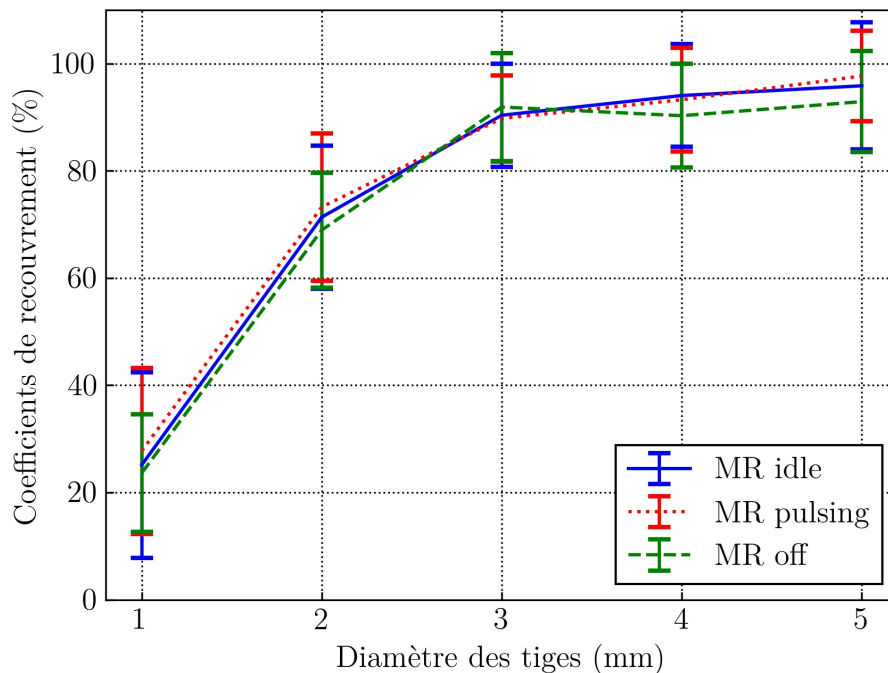


FIGURE 5.10 – Coefficients de recouvrement mesurés dans le fantôme NEMA IQ dans les trois conditions d'acquisition.

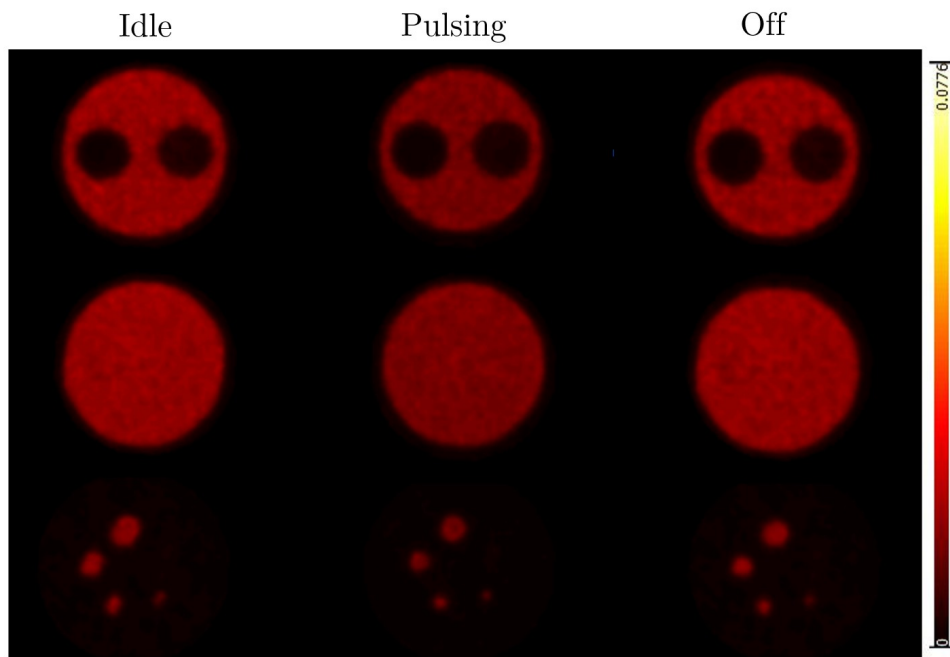


FIGURE 5.11 – Images transverses du fantôme NEMA-IQ réalisées dans les trois conditions d’acquisition. Les paramètres d’affichage de l’image sont identiques (unités arbitraires). Les données sont reconstruites en 3D-OSEM avec 2 itérations, 32 subsets, une taille de voxel de $0.42 \text{ mm} \times 0.42 \text{ mm} \times 0.42 \text{ mm}$. Les données sont corrigées des événements aléatoires et diffusés, de la décroissance, de la normalisation, et du temps mort.

5.1.5 Résolution temporelle

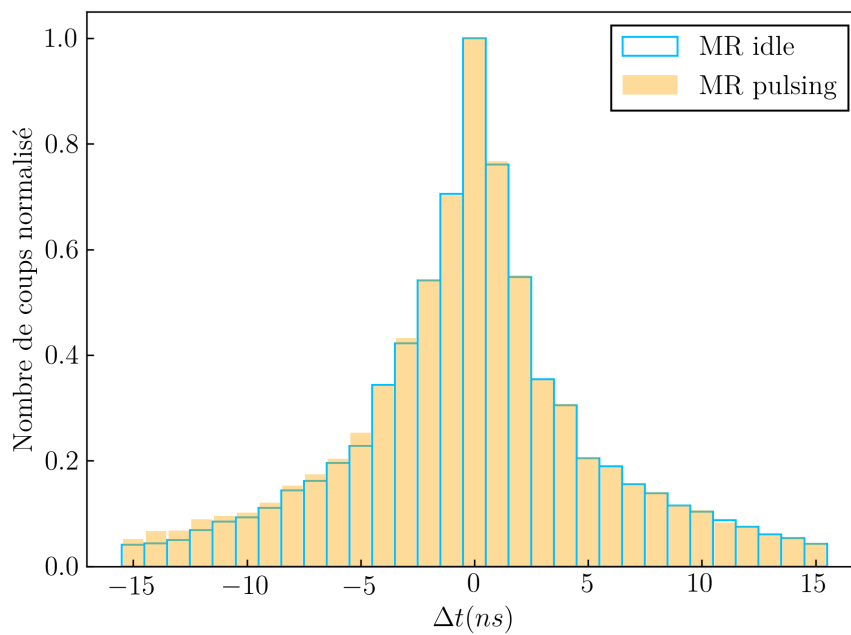


FIGURE 5.12 – Résultats de la mesure de CTR en conditions *MR idle* et *MR pulsing*.

La résolution temporelle ou *coincidence time resolution* (CTR), exprimée sous forme de moyenne \pm ET pour les douze paires de détecteurs atteint 4.8 ± 0.5 ns en condition *MR idle* et 4.8 ± 0.4 ns en condition *MR pulsing*. La résolution temporelle est illustrée en figure 5.12.

5.1.6 Résolution en énergie

Une résolution en énergie de $20.9 \% \pm 2.3\%$ et de $20.7\% \pm 2.2\%$ a été mesurée sur les seize détecteurs respectivement pour les conditions *MR idle* et *MR pulsing*. Un aperçu des spectres en énergie est présenté en figure 5.13.

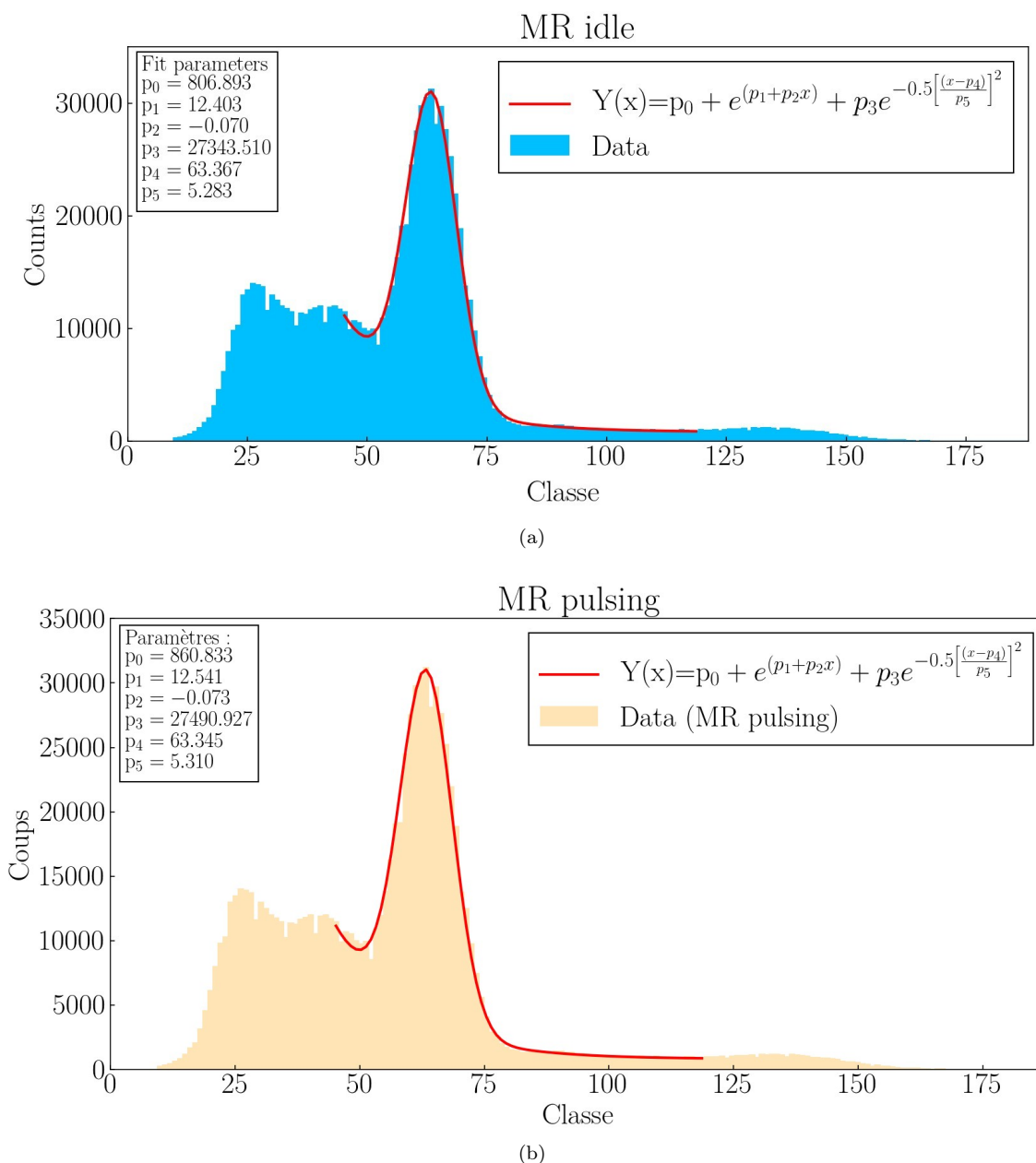


FIGURE 5.13 – Aperçu des spectres en énergie mesurés dans les deux conditions d’acquisition *MR idle* (a) et *MR pulsing* (b).

5.1.7 Linéarité de la quantification

La linéarité de la quantification d'activité a été vérifiée pour des activités de l'ordre de 40 MBq et inférieures. Les résultats sont illustrés en figure 5.14.

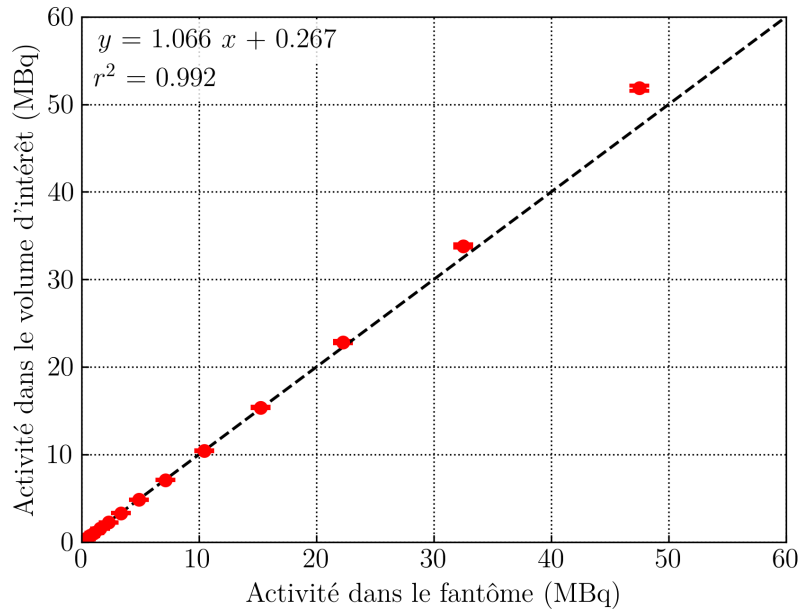


FIGURE 5.14 – Résultat de la mesure de linéarité de la relation entre l'activité mesurée dans l'image du fantôme et l'activité réelle injectée.

5.2 Évaluation de la modalité IRM

5.2.1 Homogénéité du champ magnétique B_0

Qualitativement, les cartes de B_0 obtenues respectivement avec et sans acquisition simultanée de données TEP sont similaires, comme illustré en figure 5.15 et 5.16. Les variations de B_0 , exprimées en ppm, varient entre 1.0 ppm à 0.5 ppm sans acquisition simultanée, et entre -1.0 ppm et 0.4 ppm lors d'une acquisition simultanée de TEP.

5.2.2 Homogénéité du champ magnétique B_1

Dans le plan coronal, l'homogénéité de B_1 exprimée sous forme de moyenne \pm ET des valeurs de pixels d'une région d'intérêt circulaire de 26.9 mm au centre de la carte (figure 5.17c), atteint $46.1^\circ \pm 1.1^\circ$ lorsque l'IRM est acquise seule et $45.7^\circ \pm 0.9^\circ$ lors d'une acquisition TEP simultanée. Les résultats sont exprimés sous forme de carte de B_1 dans la figure 5.17 et 5.18. Qualitativement, 86% des pixels de la carte sont compris entre 40° et 50° , que l'acquisition des données d'IRM soient réalisée seule ou avec une TEP simultanée. L'homogénéité de B_1 semble légèrement affectée par l'absence de la TEP. Seuls 70% des pixels de la carte sont compris entre 40° et 50° en condition *TEP out*.

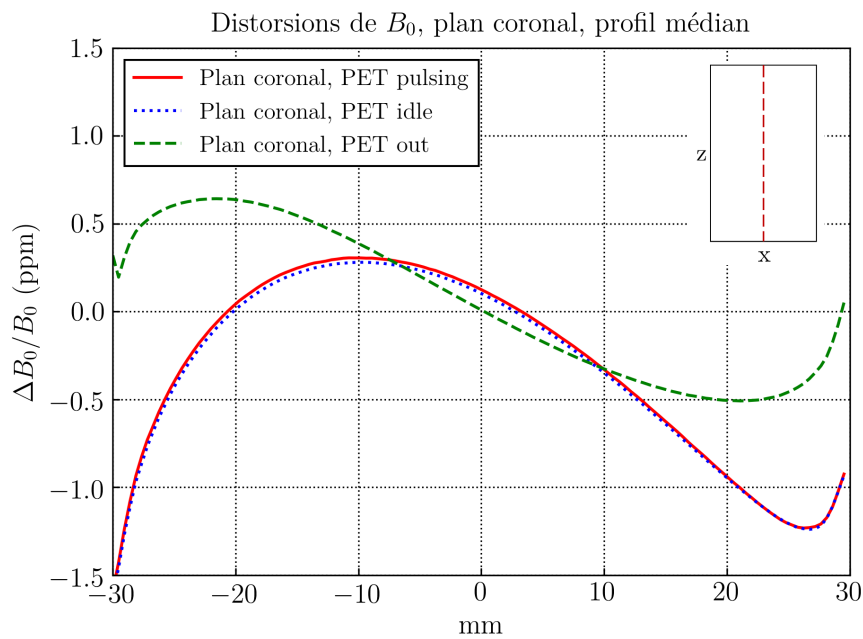
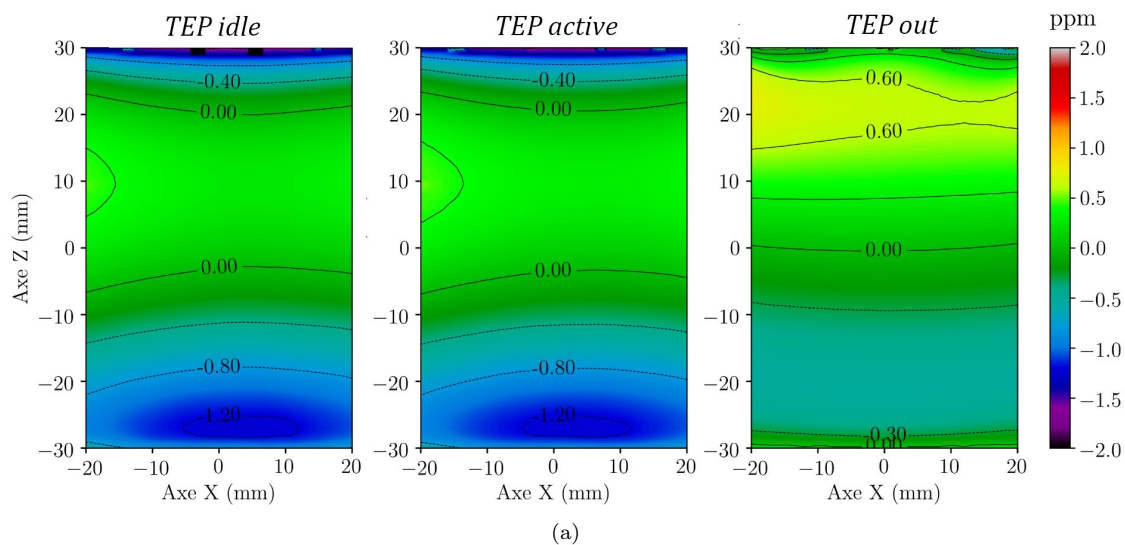


FIGURE 5.15 – (a) Cartes de la distorsion de B_0 (ppm) mesurée dans le plan coronal médian du fantôme pour les trois conditions d’acquisition. (b) Profil coronal médian de la distorsion de B_0 pour les trois conditions d’acquisition.

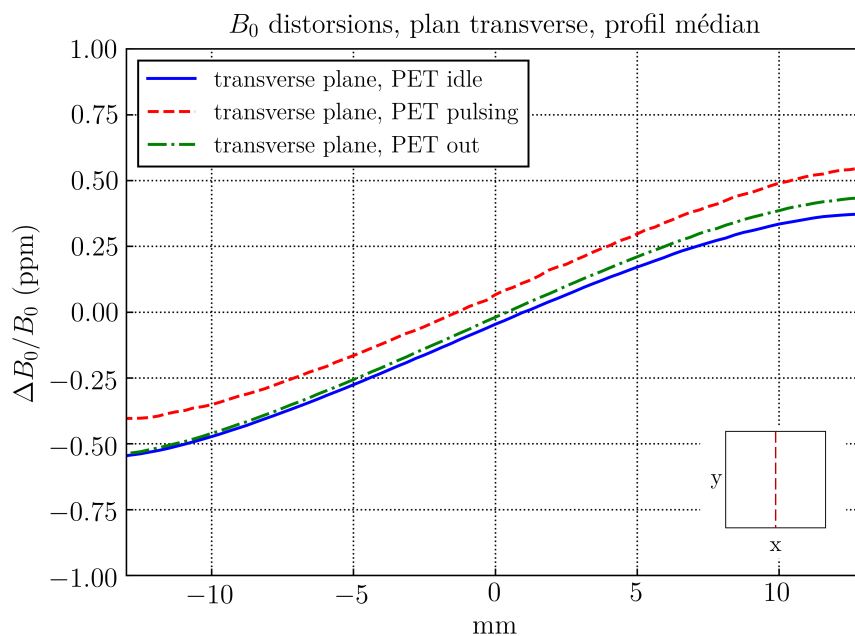
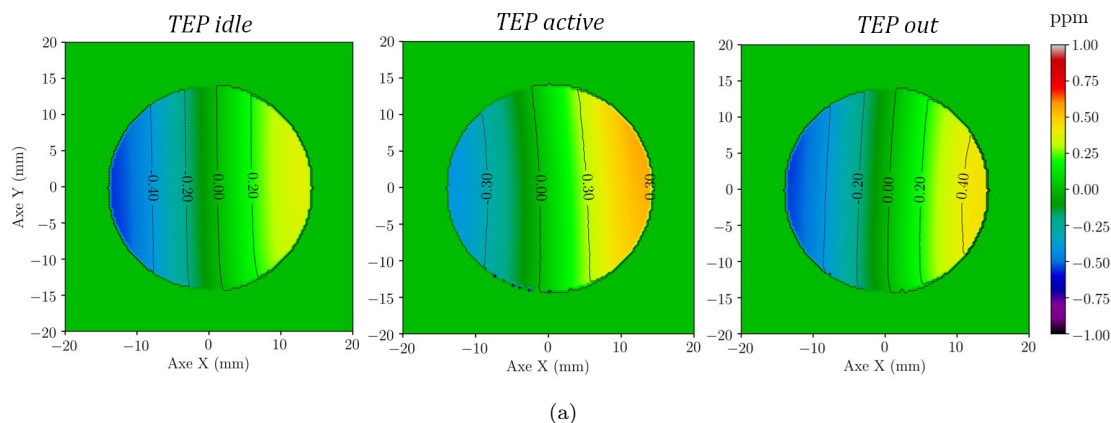
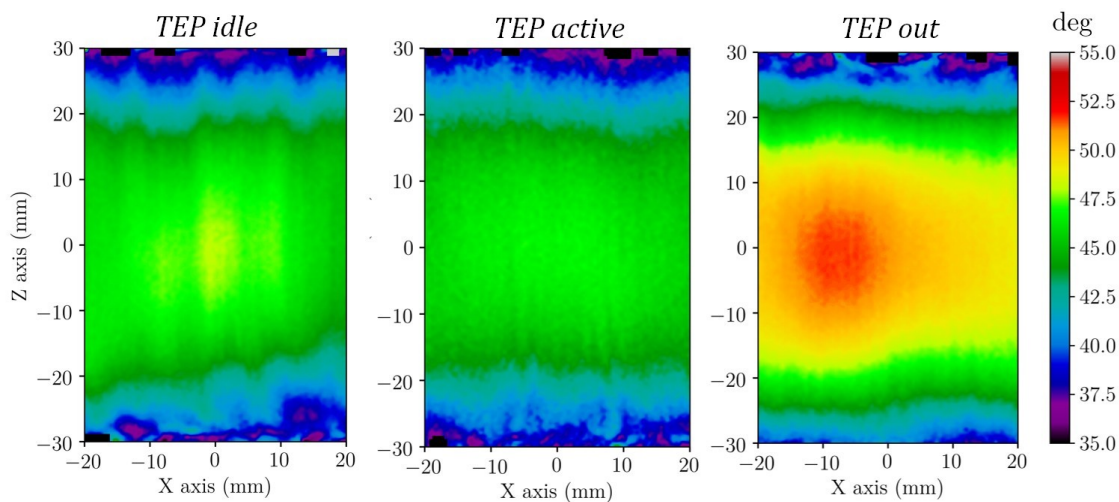
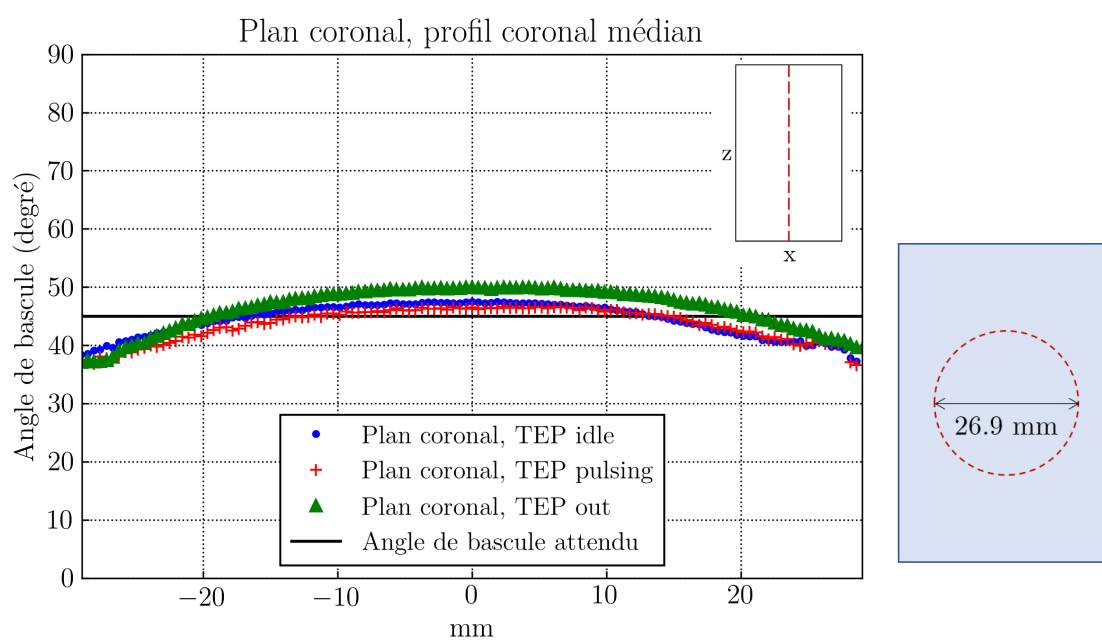


FIGURE 5.16 – (a) Cartes de la distortion de B_0 (ppm) mesurée dans le plan transverse médian du fantôme pour les trois conditions d’acquisition. (b) Profil transverse médian de la distortion de B_0 pour les trois conditions d’acquisition.



(a)



(b)

(c)

FIGURE 5.17 – (a) Cartes de l’homogénéité de B_1 (degrés) mesurée dans le plan coronal médian du fantôme pour les trois conditions d’acquisition. (b) Profil coronal médian tracé sur la carte de B_1 pour les trois conditions d’acquisition. (c) Aperçu de la position de la ROI pour le calcul de l’homogénéité de B_1 .

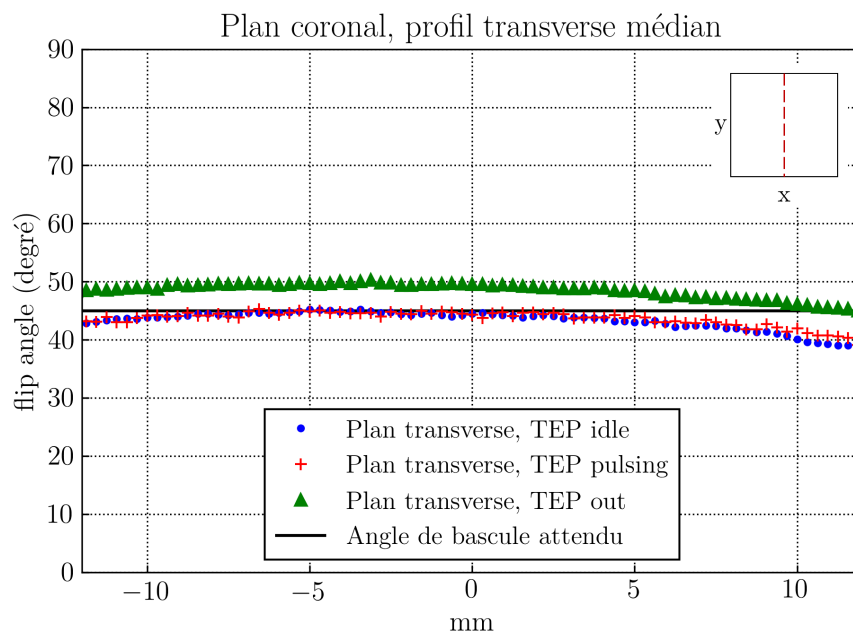
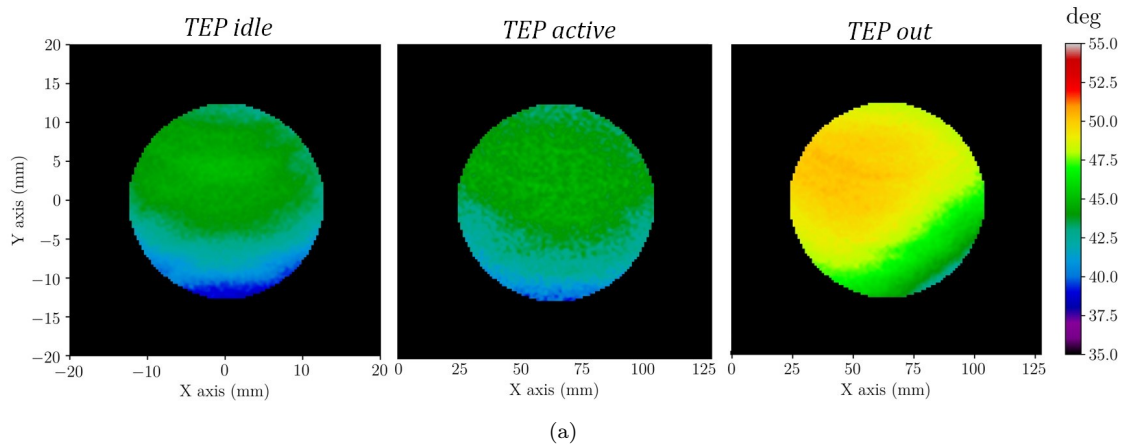


FIGURE 5.18 – (a) Cartes de l’homogénéité de B_1 (degrés) mesurée dans le plan transverse médian du fantôme pour les trois conditions d’acquisition. (b) Profil transverse médian tracé sur la carte de B_1 pour les trois conditions d’acquisition.

5.2.3 Linéarité des gradients

Une distorsion des contours du fantôme de -1.6%, 0.0%, et 1.2% a été constatée respectivement dans les axes x , y et z , comme illustré en figure 5.19. L’acquisition simultanée de données TEP n’a pas accentué cette déformation.

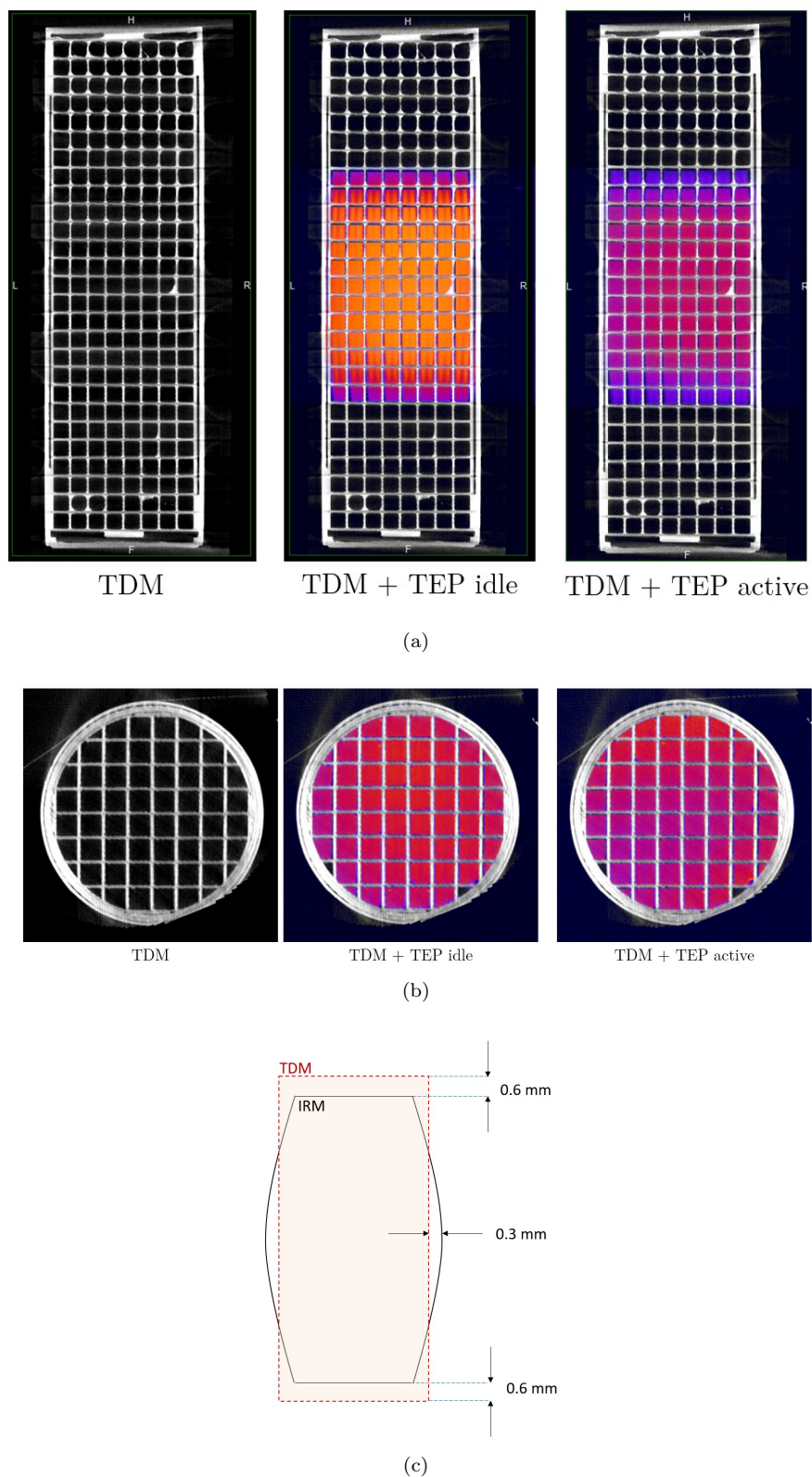


FIGURE 5.19 – (a) Aperçu du recalage entre les images TDM et IRM du fantôme de linéarité des gradients dans le plan coronal. (b) Aperçu du recalage entre les images TDM et IRM du fantôme de linéarité des gradients dans le plan transverse. (c) Déformation des contours du fantôme sur l'IRM par rapport à l'image TDM prise en référence.

5.2.4 Rapport signal sur bruit

Les mesures de RSB effectuée avec la méthode décrite dans le guide de l'ACR (ACR, 2015) a permis de réaliser plusieurs constats. En premier lieu, le RSB des images en écho de spin est légèrement meilleur lorsque l'alimentation électrique de la TEP est débranchée (figure 5.20). La présence de radioactivité dans le fantôme n'a aucune répercussion sur le RSB mesuré en IRM lorsque la TEP n'acquière pas de données.

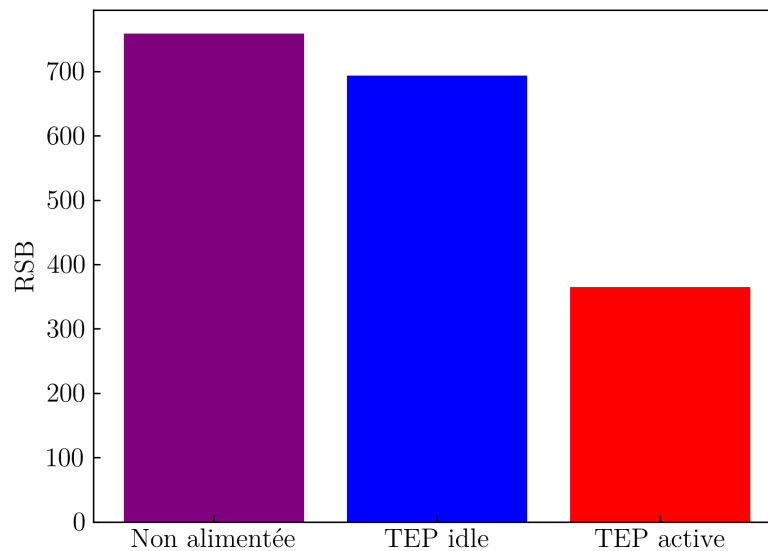


FIGURE 5.20 – RSB mesuré en IRM : TEP débranchée en présence de 188 MBq, TEP *idle* en présence de 175 MBq, et TEP *active* en présence de 164 MBq.

Une diminution progressive du rapport signal sur bruit a été observée dans les images en écho de spin acquises simultanément avec des données de TEP. Cette dégradation n'a été observée qu'au delà de 20 MBq, uniquement lors d'une acquisition TEP/IRM simultanée. Cet effet est visible en figure 5.21. L'évolution du RSB en fonction de l'activité dans le fantôme est exprimé en figure 5.22.

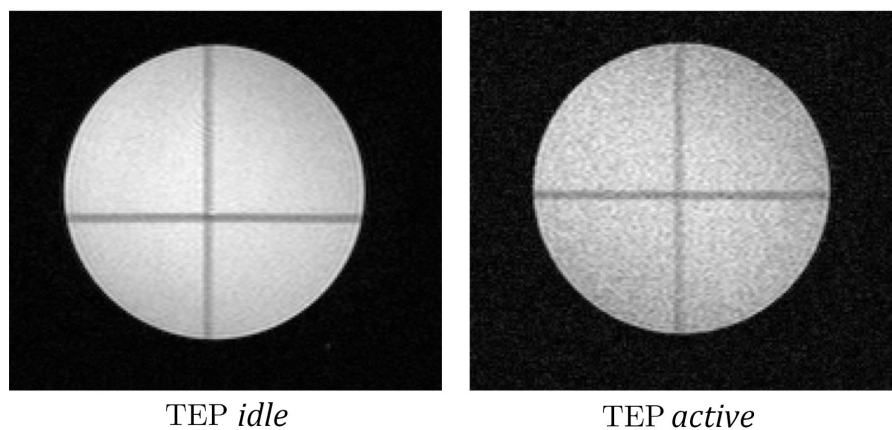
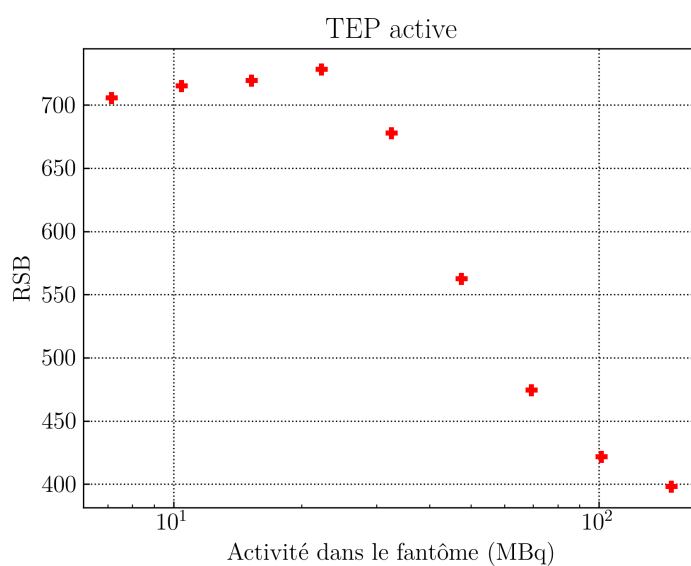
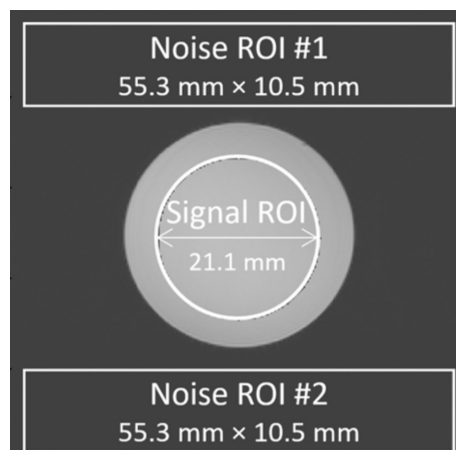


FIGURE 5.21 – Aperçu de la différence de bruit entre une image de repérage (*scout view*) acquise seule (à gauche) et lors d'une TEP simultanée (droite) sur un fantôme contenant environ 100 MBq de ^{18}F -FDG.



(a)



(b)

FIGURE 5.22 – (a) Mesure du RSB par la méthode de l'ACR (ACR, 2015) dans un fantôme homogène, pour une gamme d'activité comprise entre 7 MBq et 147 MBq. (b) Emplacement des ROIs dans l'image.

5.2.5 Spectroscopie du proton

Les LMH des pics de RMN mesurés lors d'une acquisition PRESS seule et lors d'une acquisition simultanée de TEP sont affichées dans le tableau 5.4.

Dimension du cube :	LMH (Hz)	
	TEP <i>idle</i>	TEP <i>active</i>
2 mm de côté	7.2 ± 0.1	7.7 ± 0.1
5 mm de côté	11.8 ± 0.6	12.8 ± 0.9
10 mm de côté	17.0 ± 0.6	15.6 ± 1.1

Tableau 5.4 – LMH des pics de RMN acquis avec la séquence PRESS.

Il n'a pas été trouvé de différence majeure entre les deux conditions d'acquisition. L'allure des résultats est donnée en figure 5.23 pour la portion du spectre comprise entre -150 Hz et 150 Hz.

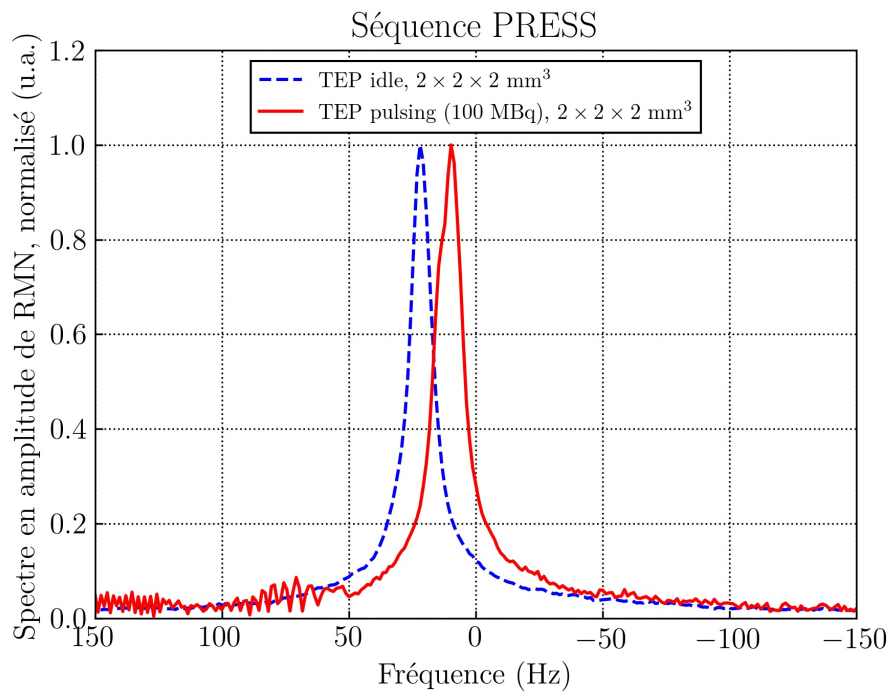
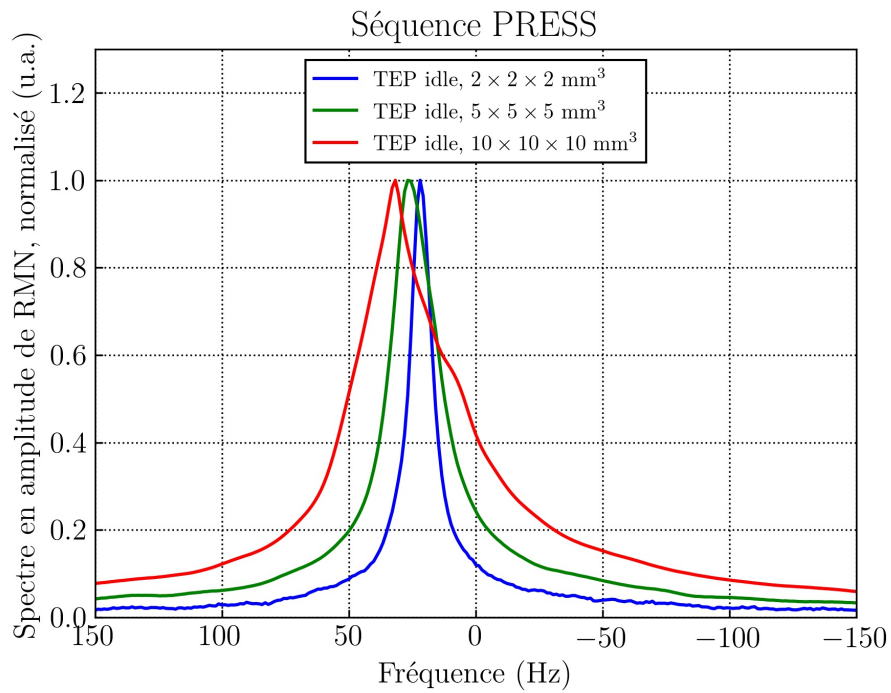


FIGURE 5.23 – (a) Aperçu des spectres de RMN acquis pour différentes tailles de cubes avec la séquence PRESS. (b) Spectres RMN obtenus avec les modes *TEP idle* et *TEP pulsing*.

5.3 Discussion

5.3.1 Performance de la TEP

Les performances de ce détecteur TEP sont synthétisées dans le tableau 5.5 et comparées aux données disponibles dans la littérature.

5.3.1.1 Résolution spatiale

Le standard NEMA-NU4-2008 impose la reconstruction des images par algorithme FBP. Cependant, la rétroprojection filtrée est inadaptée à certaines géométries de détecteur (Hallen *et al.*, 2020) et conduit à l'apparition d'importants artefacts, notamment lorsque des *gaps* séparent les modules de détection ou les octogones comme sur notre système. Une évaluation de performance précédemment menée sur la version TEP/IRM *en ligne* de ce système¹ avait mis en évidence l'existence de ces artefacts en étoile dans les images produites par 2D-FBP (Vrigneaud *et al.*, 2018). Le nouveau prototype (TEP/IRM intégré) bénéficie de nombreuses avancées sur le plan instrumental, électronique, et logiciel. Le développement de l'algorithme OSEM-3D du système et la personnalisation des corrections associées (diffusé et normalisation, entre autres) a été privilégiée. Pour cette nouvelle étude, plusieurs stratégies ont été envisagées pour réduire l'impact des artefacts sur les résultats de résolution spatiale :

- le calcul d'ajustement Gaussien des profils de source permettant de s'affranchir de l'évasement de la base de la courbe provoqué par l'artefact en étoile,
- la reconstruction des données en utilisant un autre logiciel pour la reconstruction FBP : STIR 4.0, *Software for Tomographic Image Reconstruction Release* (Thielemans *et al.*, 2012),
- la modification de la construction des sinogrammes avant reconstruction,
- ou encore la réduction du MRD lors du SSRB des données.

Changement d'algorithme et ajustement Gaussien

L'ajustement Gaussien offre une estimation plus cohérente des LDH en présence d'artefact, cependant la méthode a l'inconvénient de s'éloigner du standard NEMA-NU4-2008. Cette solution n'est pas satisfaisante pour cette raison. Un exemple d'ajustement Gaussien est donné en figure 5.24. Les reconstructions FBP réalisées avec STIR à partir des sinogrammes 2D confirment la présence de l'artefact en étoile.

Construction des sinogrammes 2D

Le remplissage des sinogrammes à partir des données réparties sur des LORs non régulièrement espacées exige un rééchantillonnage préalable. Ce type d'optimisation est d'autant plus nécessaire sur notre système qu'il contient deux couches de cristaux. Stortz *et al.* (2013), confrontés au même cas de figure ont présenté une méthode de rééchantillonnage adaptée. Elle concerne les trois axes des sinogrammes : la distance radiale r , l'angulation ϕ , et la profondeur axiale.

L'échantillonnage selon r doit permettre de fournir au logiciel de reconstruction des données réagencées, représentatives de celles qui auraient été acquises si les lignes de réponse du système étaient régulièrement espacées. La correction d'arc remplit généralement ce rôle.

Alternativement à la correction d'arc, il est possible de réaligner artificiellement les données par une opération d'interpolation consistant à affecter une position rID discrète (l'indice d'un élément cristal) à chaque LOR selon la formule suivante (Stortz *et al.*, 2013) et en figure 5.25.

$$rID = \text{int}_i \left(\frac{r + N_r \times \frac{\Delta r}{2}}{\Delta r} \right) \quad (5.1)$$

1. Avec un seul octogone et une génération antérieure de SiPM.

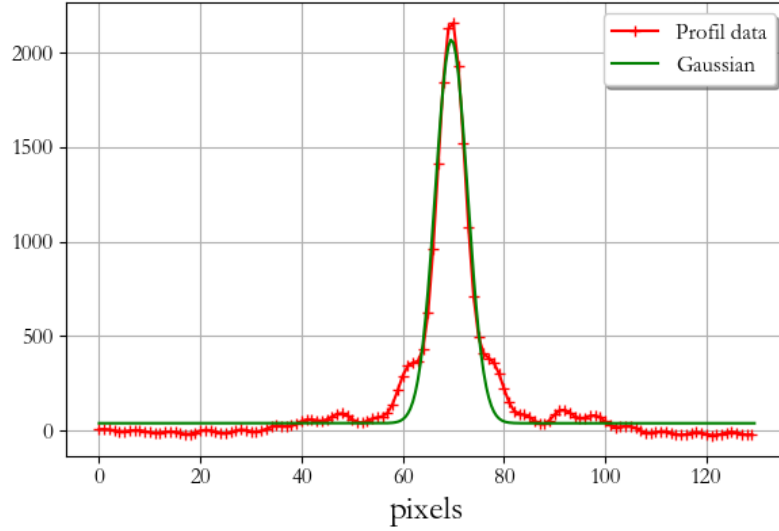


FIGURE 5.24 – Exemple d’ajustement Gaussien sur un profil tangentiel pour une source située à 15 mm du centre du champ de vue, à 1/4 du FOV axial. L’évasement provoqué par l’artefact, entraîne une surestimation de la LDH non révélatrice des performances réelles du système.

dans laquelle int_i est opérateur d’arrondi à l’entier inférieur le plus proche, r est la position radiale réelle de la LOR, N_r est le nombre de classes des sinogrammes, et Δr représente le *pitch* des cristaux (figure 5.25).

Sur notre système, nous n’avons effectué ni correction d’arc, ni ce type de réaligement des données, ce qui peut expliquer la présence d’artefacts très marqués sur les données reconstruites par FBP. Cependant, les sophistications suivantes ont été apportées :

- Les extrémités de chaque LOR ont été identifiées par leurs coordonnées globales (x,y,z) et non par l’indice d’un élément de cristal.
- Pour déterminer les coordonnées d’interaction à l’intérieur d’un élément cristal, un tirage aléatoire a été effectué.

Ces sophistications permettent de limiter l’erreur de repositionnement des LORs lors du tri des données en sinogrammes 2D.

La relation 5.2 (Stortz *et al.*, 2013) permet l’échantillonnage des données selon l’angle de projection ϕ :

$$\phi ID = int \left(\frac{\phi}{\pi} N_\phi \text{ modulo}(N_\phi) \right). \quad (5.2)$$

Dans cette nouvelle équation, int est l’opération d’arrondi à l’entier le plus proche, ϕ est l’angle réel de la LOR, N_ϕ représente le nombre de lignes du sinogramme.

S’agissant de l’échantillonnage selon ϕ , une opération équivalente à l’interpolation décrite ci-dessus est effectuée sur notre système.

Enfin, concernant la direction axiale, nous réarrangeons les données en 2D à partir des coordonnées globales des extrémités de chaque LOR, qui considèrent la position d’interaction dans un élément de cristal, et qui prennent donc en compte la présence des 2 couches. De cette manière, l’erreur de re-positionnement des LORs est limitée par rapport à un réarrangement axial classique qui serait effectué à partir des indices des cristaux (figure 5.26).

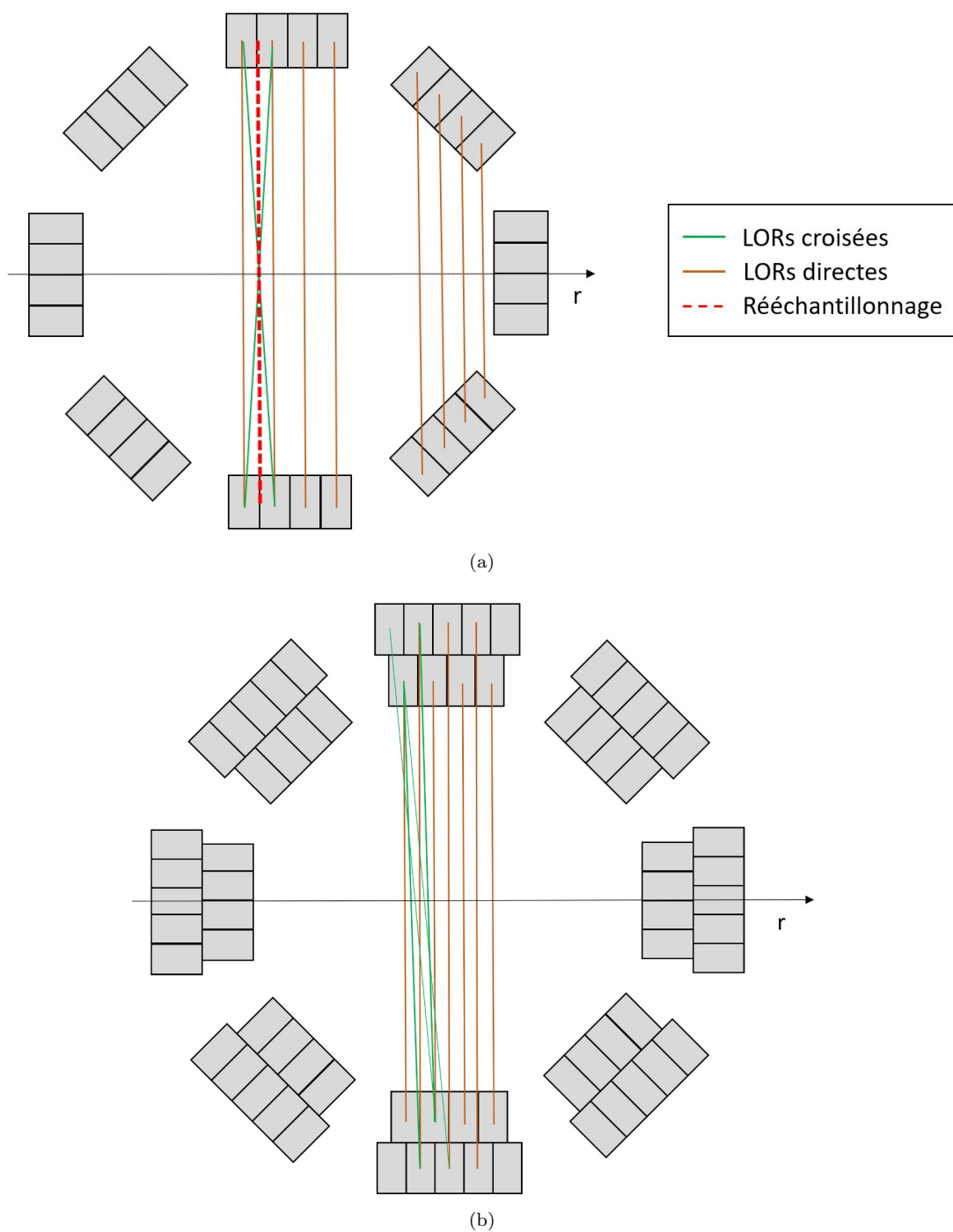
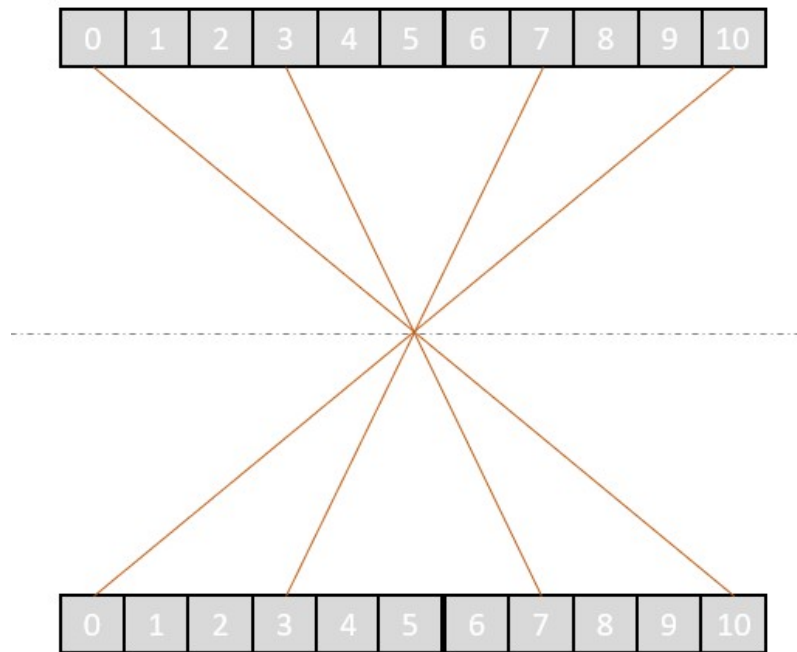
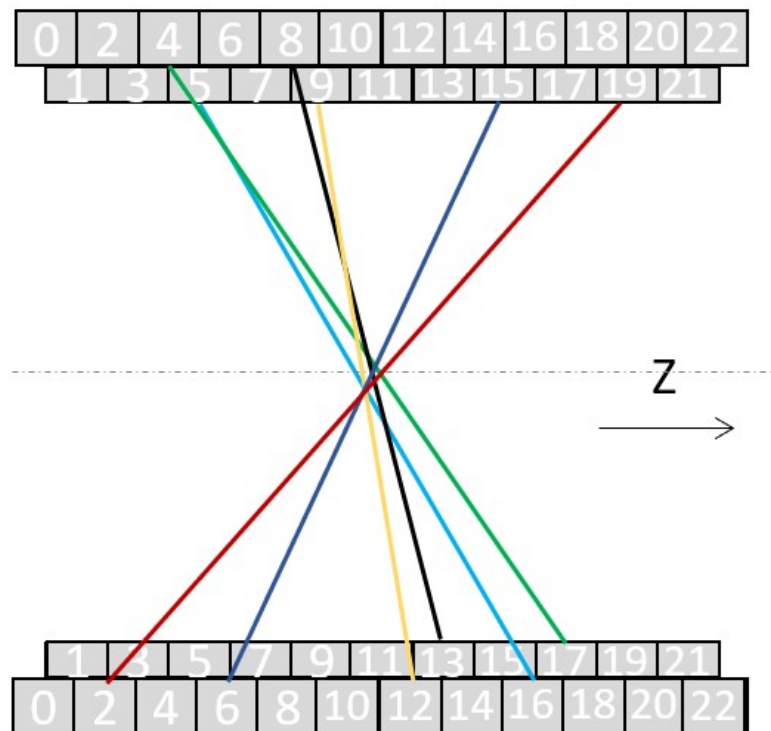


FIGURE 5.25 – (a) Avec un système à simple couche de cristal, l’espacement des LORs autorise un rééchantillonnage des données à la moitié du *pitch* inter cristaux. (b) Avec un système à double couche de cristaux, les LORs ne sont pas espacées régulièrement. Une solution de rééchantillonnage des données consiste à utiliser l’équation 5.1 pour regrouper les données au sein d’un motif compatible avec l’algorithme de reconstruction.



(a)

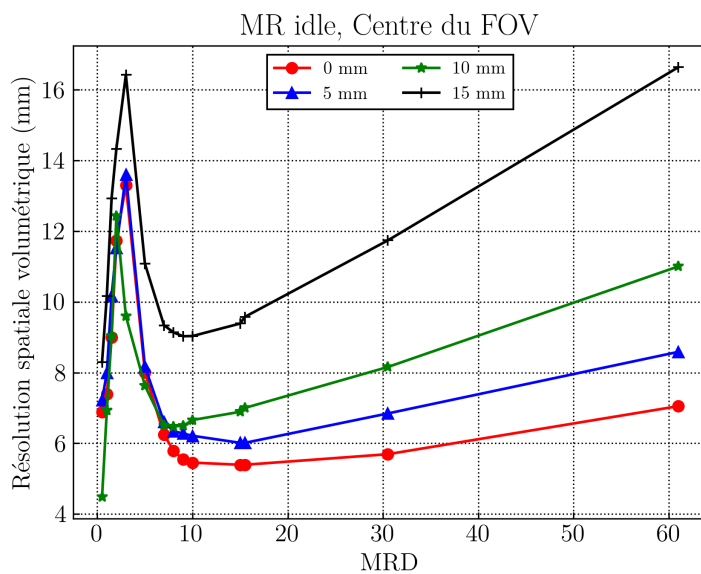


(b)

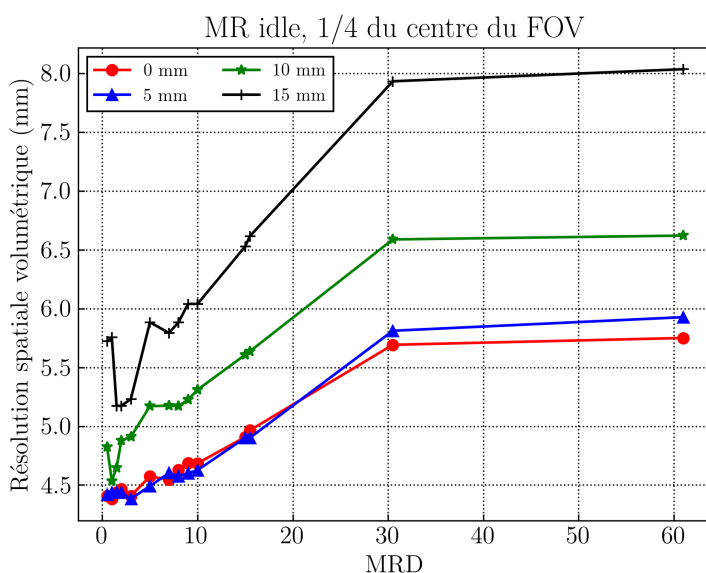
FIGURE 5.26 – Quelques exemples de LORs obliques axiales au sein d'un système à simple couche (a) et d'un système à double couche (b) de cristaux. Sur un système à simple couche, les LORs de zID équivalent (le zID étant la somme des numéros de cristaux) se croisent au même endroit, sur l'axe de l'imageur. Ce n'est pas le cas sur un système double couche : dans les exemples de la figure (b), on constate que du fait de la double couche, des LORs correspondant à un $zID=21$ ne se croisent pas sur l'axe.

Modification du SSRB

Il est aussi possible de moduler la *maximum ring difference* (MRD) du système. La réduction du MRD permet, lors de l'étape de SSRB, de limiter le nombre de lignes de réponses axiales obliques utilisées pour reconstruire l'image. La résolution spatiale volumétrique (RSV), définie comme le produit des largeurs à mi-hauteur obtenues dans les trois directions de l'espace, a été évaluée pour un large panel de MRD allant de la valeur MRD=0 (aucune LOR oblique autorisée) à la valeur maximale MRD=61 (toutes LORs autorisées). L'étude de l'influence du *maximum ring difference* (MRD) sur la RSV est illustrée en figures 5.27a et 5.27b.



(a)



(b)

FIGURE 5.27 – Influence du MRD sur la résolution spatiale volumétrique pour les mesures réalisées au centre (a) et à 1/4 du champ de vue (b).

Des différences majeures ont été constatées entre les résultats au centre et à 1/4 du centre du champ de vue. À 1/4 du champ de vue, une dégradation quasi-linéaire de la RSV est constatée jusqu'à MRD=30. Au centre du champ de vue, de faibles variations de MRD entraînent de fortes variations de RSV, cette dernière se stabilisant entre MRD=7 et MRD=10. La valeur MRD=8 a été retenue pour les reconstructions SSRB/2D-FBP de l'étude. Ce paramétrage n'a été appliqué qu'aux reconstructions concernant la résolution spatiale avec l'algorithme FBP. En effet, la perte de LORs causée par la baisse du MRD engendre une dégradation de la sensibilité du système.

Avec le MRD=8, la résolution spatiale volumétrique du système atteint 5.8 mm^3 au centre du champ de vue. Cette valeur est dégradée par rapport à celle mesurée à un quart du centre du champ de vue axial. Ce phénomène n'est pas retrouvé pour d'autres systèmes et s'explique par la présence de l'espace axial entre les deux détecteurs octogonaux (1.68 mm sur la couche externe de cristal et 3.36 mm sur la couche interne).

La double couche de LYSO associée à un système de coordonnées globales sur chaque cristal (offrant une identification de la position des LORs) permet la compensation de la profondeur d'interaction des photons. Malgré cela, les LDH transverses sont dégradées du fait de l'artefact en étoile très prononcé dans la direction tangentielle, en particulier lorsque la source est positionnée à 10 mm et à 15 mm du centre du champ de vue transaxial. Cet artefact est similaire à d'autres systèmes possédant une géométrie en polygone, avec un nombre limité de têtes de détection (Hallen *et al.*, 2018, Etxebeste *et al.*, 2019).

Au total, les valeurs de LDH et de LMH mesurées sont globalement supérieures à celles obtenues par les autres auteurs (tableau 5.5). Cependant, les artefacts précédemment décrits ne concernent que les reconstructions 2D-FBP. En effet, les résolutions spatiales mesurées selon le standard NEMA-NU4-2008 ne reflètent pas les performances du système pour des acquisitions *in vivo* reconstruites par OSEM-3D. Par exemple, la tige de 1 mm de diamètre du fantôme *ultra micro hot spot* est discernable sur l'image reconstruite en OSEM-3D avec une seule itération.

5.3.1.2 Sensibilité et taux de comptage

Sensibilité

Le système TEP intégré d'IMAPPI bénéficie d'une excellente sensibilité, dont la valeur tend vers 8% en l'absence d'antenne RF. En comparaison avec les systèmes équivalents (tableau 5.5) dont les données ont été publiées, ce résultat est particulièrement satisfaisant. La haute sensibilité du système s'explique par l'importance de l'angle solide de détection offert par les deux octogones de 11.6 cm de diamètre et de 10 cm de longueur axiale. La perte de LOR provoquée par l'espace axial entre les deux octogones entraîne sur certains systèmes des discontinuités du profil axial de sensibilité (Omidvari *et al.*, 2018, Hallen *et al.*, 2018). Cependant, sur le système évalué, seule une faible variation du profil de sensibilité a été observée. En effet, le nombre de lignes de réponse perdues est très faible par rapport à celles collectées.

Taux de comptage

Les mesures de NECR ont révélé la capacité du système à gérer l'enregistrement de forts taux de comptage. Cet avantage s'explique à la fois par l'instrumentation et par l'électronique. En effet, cet imageur combine la dernière génération de SiPM de SensL (*J-Series*), qui offre une haute efficacité de détection (Amirrashedi *et al.*, 2019), et un firmware FPGA faisant interface entre l'électronique de détection et les processeurs du PC dit *de capture* chargé de l'enregistrement des données. Le FPGA permet de faire transiter l'information sur la position des événements et l'énergie des photons émis par les sources de fortes activités. Cette particularité permet de limiter les pertes de comptages qui seraient engendrées, sur un système équivalent, par le transfert de la totalité du signal brut émis par l'électronique de détection (Hallen *et al.*, 2018). Cette perte est illustrée en figures 5.28.

Cette méthode requiert un prétraitement des données avant leur reconstruction. Ce processus préalable est en cours d'intégration dans le système afin de le rendre transparent à l'utilisateur. La linéarité de la relation entre le taux de comptage et l'activité a été vérifiée jusqu'à 40 MBq.

La comparaison avec les données de la littérature, synthétisées dans le tableau 5.5 révèle que le système se situe dans la fourchette haute des résultats publiés s'agissant du taux de comptage et du NECR répondant au standard NEMA-NU4-2008.

Par ailleurs, l'atténuation et la diffusion des photons d'annihilation dans l'antenne RF provoque une perte de 5% du pic de sensibilité et une perte de 30% du pic NECR, en configuration *souris* comme en configuration *rat*. Cette perte souligne l'intérêt de revoir le design des antennes RF et de leur support pour améliorer la sensibilité et le taux de comptage du système.

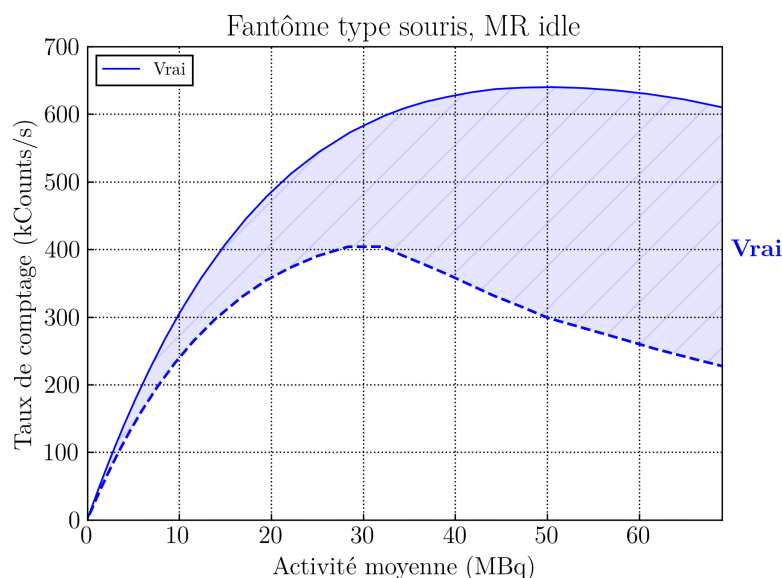
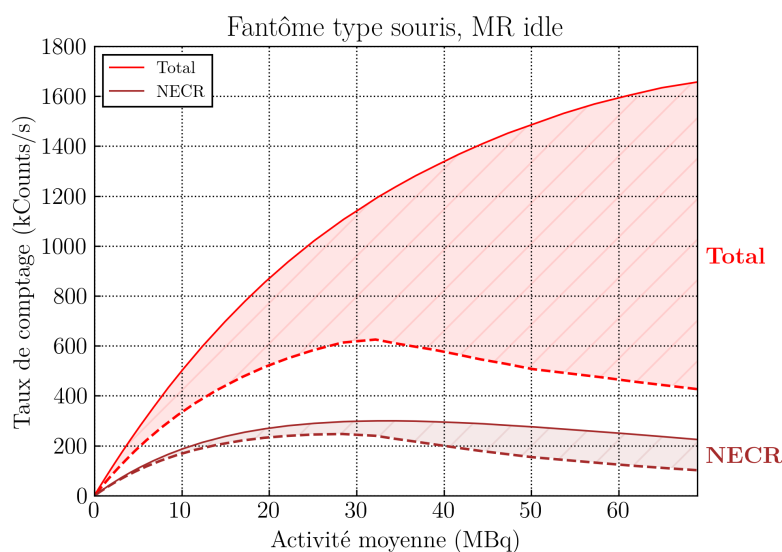


FIGURE 5.28 – Illustration du gain en taux de comptage (zone hachurée) offert par la mise à jour du firmware du système. Les lignes pointillées représentent le taux de comptage *avant* mise à jour. (a) Gain sur les coïncidences totales et NECR. (b) Gain sur le taux de coïncidences vraies.

5.3.1.3 Qualité d'image

Le coefficient de variation et les coefficients de recouvrement mesurés sur le système sont équivalents à ceux retrouvés dans la littérature (tableau 5.5). Sur les six systèmes présentés dans le tableau 5.5, seules les données de l'Hypérion-2 ont été corrigées de l'atténuation, et affichent des SORs inférieurs à 5% et un coefficient de variation sur la zone homogène du fantôme inférieur à 4%. Les données de cette étude n'ont pas bénéficié de correction d'atténuation. La mise en oeuvre de cette dernière constitue une perspective d'évolution du système.

5.3.2 Performance de l'IRM

En IRM, les trois principales caractéristiques susceptibles d'être altérées par la présence et le fonctionnement de la TEP sont le champ magnétique principal B_0 , le champ B_1 , et le RSB. Par ailleurs, l'altération de B_0 est susceptible d'entraîner des distorsions de l'image, une suppression imparfaite du signal de la graisse lors des séquences *ad hoc*, et une baisse du RSB (ACR, 2015).

La mesure de l'homogénéité de B_0 est basée sur une soustraction d'images de phase. Cette procédure est décrite dans le guide de l'ACR (ACR, 2015). La différence de phase entre les deux images n'est affectée que par l'hétérogénéité du champ magnétique principal, ce qui permet une estimation plus précise du résultat en comparaison d'autres tests (ACR, 2015). C'est la raison pour laquelle cette méthode a été retenue par plusieurs auteurs pour l'évaluation de l'homogénéité de B_0 (Omidvari *et al.*, 2018, Ko *et al.*, 2016, Thiessen *et al.*, 2016, Wehner *et al.*, 2015). Cependant, le protocole d'acquisition et notamment la différence de temps ΔTE ne sont pas standardisés. La méthode décrite est adaptée à un suivi longitudinal des performances du système, ou à une comparaison approximative des systèmes. L'homogénéité du champ magnétique principal a été évaluée dans le plan coronal-médian d'un fantôme de la taille d'un rat. Le résultat des mesures est en accord avec les spécifications du constructeur pour un aimant non couplé à une TEP. Au centre du champ de vue, une variation de 0.03 ppm/mm a été observée quelle que soit la condition opérationnelle. L'homogénéité du champ magnétique principal est similaire à celle rapportée par les autres auteurs.

Qualitativement, la distorsion du champ magnétique B_1 concerne majoritairement les bords du champ vue, comme attendu naturellement (hors présence de la TEP). Cet effet est observé sur d'autres systèmes (Omidvari *et al.*, 2018, Thiessen *et al.*, 2016).

5.3.3 Interférences TEP/IRM

Le système a été conçu pour minimiser les interférences réciproques entre les deux modalités. En premier lieu, l'électronique de la TEP a été déplacée à l'extérieur de l'aimant. Par ailleurs, un blindage électromagnétique a été inséré entre le détecteur TEP et l'antenne RF. Le choix du matériau pour le blindage est le fruit d'un compromis entre plusieurs facteurs (Duppenbecker *et al.*, 2012) tels que la profondeur de pénétration des ondes RF émises par l'antenne et le coefficient d'atténuation linéique du matériau. L'idée directrice du choix et du design du *bore shield* est de maximiser l'atténuation des ondes RF tout en minimisant l'absorption et l'atténuation des photons d'annihilation émis par la source. Sur ce système, l'importante fraction diffusée mesurée sur le détecteur est vraisemblablement liée à la présence de matière plastique dans l'antenne RF et dans son support. Comme indiqué dans le tableau 5.5, la fraction diffusée du système de 34% en présence d'une antenne RF est réduite à 24% en l'absence de cette même antenne.

Concernant l'influence de l'IRM sur la TEP : la sensibilité, la résolution en énergie, et la résolution temporelle sont équivalentes quelle que soit la condition d'acquisition. Il n'a pas été possible de comparer ces résultats avec ceux d'autres systèmes, faute de données publiées sur le sujet. Il n'a pas été constaté d'altération de l'image du fantôme *hot spot* lors des acquisitions simultanées. Le même constat a été fait par Weissler *et al.* (2014). Ces résultats tendent à démontrer l'immunité de l'instrumentation et de l'électronique de la TEP par rapport au champ magnétique

principal et aux ondes RF émises par le système d'IRM. Cette immunité est assurée à la fois par le design du système (électronique déportée à l'extérieur de l'aimant, blindage EM), et par la capacité de la TEP à compenser les variations de température des détecteurs induites notamment par l'utilisation des gradients de champ magnétique.

Concernant l'influence de la TEP sur l'IRM : il n'a pas été constaté d'influence majeure du fonctionnement de la TEP sur le champ magnétique principal ni sur le champ B_1 . Des résultats équivalents ont été obtenus par [Omidvari *et al.* \(2018\)](#). L'aspect le plus remarquable de l'influence de la TEP sur l'IRM est la baisse significative du rapport signal sur bruit des images en écho de spin lors de l'acquisition des données TEP et en présence de radioactivité. Cet effet a aussi été observé par [Omidvari *et al.* \(2018\)](#) et [Weissler *et al.* \(2014\)](#). Cette baisse du RSB, causée par la hausse du bruit dans l'image est liée à la quantité de radioactivité contenue dans la source. L'effet devient perceptible à partir de 20 MBq, et uniquement en cours d'acquisition. Le RSB revient immédiatement à sa valeur initiale à l'arrêt de l'acquisition, quelle que soit l'activité dans le champ de vue. Il semble donc qu'il existe une interférence résiduelle entre les deux modalités.

Performance TEP		MRS PET/MR	MADPET 4	SimPET	CUBRESA	HYPERION 2	Bruker
Principaux articles			Omidvari 2017 Omidvari 2018	Ko 2016 (JNM) Ko 2016 (Med. Phys.) Yoon 2011 Son 2020	Stortz 2018 Thiessen 2016 Goertzen 2016	Wehner 2014 Weissler 2015 Hallen 2018	Gsell 2020
Commercialisé ?							
Animaux compatibles		oui rat, souris	non rat, souris	souris	oui souris	non lapin, rat, souris	oui rat, souris
Énergie resolution %		20.9	13.7	14.2 ± 2	13.5	12.7	17
Fenêtre temporelle (ns)		12	3	12	10	2	3, 5, 7, 9
CTR (ps)		4800	308	1330	5400	609	n/c
Reconstruction		SSRB + 2D FBP	SSRB + 3D FBP 0.2 x 0.2 x 1.31 mm ³	FBP non lissé	3D FBP, STIR	SSRB + 2D FBP	Non NEMA: MLEM 36 it. 0.25 mm voxel
0 mm		1.74	1.29	1.31	1.17/2.43	n/c	0.68/1.24
5 mm		1.75	à	n/c	1.27/2.62	n/c	0.87/1.60
10 mm		1.62	1.44	n/c	1.53/3.36	1.7/4	0.96/1.75
15 mm		1.77	2.02	n/c	1.86/4.16	n/c	0.92/1.68
25 mm		n/a		n/c	n/c	n/c	0.96/1.74
Centre		1.69	1.29	1.14	1.35/3.23	n/c	0.86/1.56
Du		1.71	à	n/c	1.45/3.27	n/c	0.78/1.43
FOV		1.86	1.44	n/c	1.49/3.31	1.7/4	0.85/1.54
(LMH		2.16	1.50	n/c	1.46/3.40	n/c	0.84/1.54
/LDH)		n/a		n/c	n/c	n/c	0.97/1.76
0 mm		1.97		1.29	1.36/2.70	n/c	1.10/2.01
5 mm		2.12	1.64	n/c	1.30/2.67	n/c	0.77/1.40
10 mm		2.15	à	n/c	1.38/2.82	1.7/4	0.98/1.80
15 mm		2.39	2.08	n/c	1.49/3.04	n/c	0.93/1.70
25 mm		n/a		n/c	n/c	n/c	0.93/1.70
0 mm		1.66		2.18	1.23/2.61	n/c	0.75/1.38
5 mm		1.64	1.33	n/c	1.27/2.68	n/c	0.90/1.63
10 mm		1.66	à	n/c	1.56/3.35	1.7/4	0.94/1.72
15 mm		1.71	1.74	n/c	1.87/4.22	n/c	0.92/1.68
25 mm		n/a	2.29	n/c	n/c	n/c	0.97/1.76
¼ FOV		1.68	1.33	2.11	1.23/2.80	n/c	0.80/1.46
5 mm		1.68	à	n/c	1.30/2.92	n/c	0.81/1.48
10 mm		1.76	1.74	n/c	1.45/3.10	1.7/4	0.84/1.54
15 mm		1.87	1.63	n/c	1.50/3.30	n/c	0.85/1.55
25 mm		n/a		n/c	n/c	n/c	1.05/1.90
0 mm		1.66		1.58	1.41/2.78	n/c	0.88/1.60
5 mm		1.66	1.64	n/c	1.37/2.84	n/c	0.89/1.62
10 mm		1.77	à	n/c	1.46/2.97	1.7/4	0.88/1.60
15 mm		1.84	2.08	n/c	1.53/3.19	n/c	0.93/1.70
25 mm		n/a		n/c	n/c	n/c	0.92/1.68
Tiges discernables avec un fantôme micro hot spot ou équivalent		1.1 mm (1 itération) 0.8 mm (10 itérations)	1.2 mm	n/c	0.7/0.9 mm avec MLEM/FBP	n/a	Derenzo-like (30 MBq) 0.9 mm

Résolution spatiale (mm)

Sensibilité	Pic de sensibilité	7.46% Triangulaire, symétrique	0.72% Profil non symétrique	3.4%, 4.2% Profil triangulaire symétrique, 3 discontinuités	2.2% Triangulaire	4.0%	11% Triangulaire
NECR	Type souris	Pic (kcps) 300, 427 Activité (MBq) 35, 34 Fraction diffusée % 34, 24	29 (250 keV) 103 19	42, 151 15, 38 17, 22	21 15 15	407 46 13	486 23 n/c
	Type rat	Pic (kcps) 96, 132 Activité (MBq) 30, 28 Fraction diffusée % 48, 41	n/a	n/a	n/a	n/a	240 23
NEMA IQ	Reconstruction (iterations, subsets)	3D OSEM (2,32) (pas de lissage)	3D OSEM (3,8)	3D OSEM (3,12) 1 mm (3D gaussian kernel)	8,6 MBq PSF-MLEM (30 itérations)	OSEM 3D (5,16)	MLEM 25 itérations
	Corrections	Diffusé, aléatoire, normalisation, temps mort, décroissance	n/c	Aléatoire, normalisation	(STIR)	Diffusé, aléatoire, normalisation, atténuation	0.25 mm isotrope
	Non-uniformité (%SD)	5,7%	8,3%	6,19%	7,6%	3,7%	6,5%
	1 mm	0,25	0,12	0,14	0,23	0,29	0,14
	2 mm	0,71	0,76	0,44	0,62	0,70	0,64
3 mm	0,90	0,98	0,65	0,78	0,91	0,91	
4 mm	0,94	1,00	0,90	0,80	0,92	0,95	
5 mm	0,96	0,95	0,93	0,83	0,94	0,94	
SOR ±	14,4 ± 17,1	24,2 ± 0,1	8,5	24,0 ± 0,03	5,4 ± 1,4	0,12 ± 0,12	
SD	25,3 ± 14,2	15,4 ± 0,1	17,3	14,0 ± 0,02	6,3 ± 1,4	0,22 ± 0,10	

Tableau 5.5 – (Pages précédentes) Tableau résumé des performances des détecteurs TEP intégrés actuellement disponibles. S’agissant du SimPET, La deuxième valeur, en gras, correspond à une mise à jour du prototype qui a été intégré dans un aimant permanent de 1 T.

Références bibliographiques du Chapitre 5

- ACR. 2015 Magnetic Resonance Imaging quality control manual. American College of Radiology, 2015.
- Amirrahedi M., Sarkar S., Ghafarian P., Shahraki R. H., Geramifar P., Zaidi H., et Ay M. R. NEMA NU-4 2008 Performance Evaluation of Xtrim-PET : A prototype SiPM-based preclinical scanner. Medical Physics, August 2019.
- Courteau A., McGrath J., Walker P. M., Pegg R., Martin G., Garipov R., Doughty P., Cochet A., Brunotte F., et Vrigneaud J.-M. Performance Evaluation and Compatibility Studies of a Compact Preclinical Scanner for Simultaneous PET/MR Imaging at 7 Tesla. IEEE Transactions on Medical Imaging, 40(1) : 205–217, January 2021.
- Duppenbecker P. M., Wehner J., Renz W., Lodomez S., Truhn D., Marsden P. K., et Schulz V. Gradient transparent RF housing for simultaneous PET/MRI using carbon fiber composites. *In* 2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record (NSS/MIC), pages 3478–3480, Anaheim, CA, USA, October 2012. IEEE.
- Etxebeste A., Barrio J., Bernabéu J., Lacasta C., Llosá G., Muñoz E., Ros A., et Oliver J. F. Study of sensitivity and resolution for full ring PET prototypes based on continuous crystals and analytical modeling of the light distribution. Physics in Medicine & Biology, 64(3) : 035015, January 2019.
- Hallen P., Schug D., Weissler B., Gebhardt P., Salomon A., Kiessling F., et Schulz V. PET performance evaluation of the small-animal Hyperion II^d PET/MRI insert based on the NEMA NU-4 standard. Biomedical Physics & Engineering Express, 4(6) : 065027, October 2018.
- Hallen P., Schug D., et Schulz V. Comments on the NEMA NU 4-2008 Standard on Performance Measurement of Small Animal Positron Emission Tomographs. EJNMMI Physics, 7(1), December 2020.
- Ko G. B., Yoon H. S., Kim K. Y., Lee M. S., Yang B. Y., Jeong J. M., Lee D. S., Song I. C., Kim S.-k., Kim D., et Lee J. S. Simultaneous Multiparametric PET/MRI with Silicon Photomultiplier PET and Ultra-High-Field MRI for Small-Animal Imaging. Journal of Nuclear Medicine, 57(8) : 1309–1315, August 2016.
- NEMA. Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs. NEMA Standards Publication NU 4 – 2008, National Electrical Manufacturers Association, 2008.
- Omidvari N., Topping G., Cabello J., Paul S., Schwaiger M., et Ziegler S. I. MR-compatibility assessment of MADPET4 : a study of interferences between an SiPM-based PET insert and a 7 T MRI system. Physics in Medicine & Biology, 63(9) : 095002, May 2018.
- Stortz G., Walker M. D., Thompson C. J., Goertzen A. L., Retiere F., Zhang X., Thiessen J. D., Kozlowski P., et Sossi V. Characterization of a New MR Compatible Small Animal PET Scanner Using Monte-Carlo Simulations. IEEE Transactions on Nuclear Science, 60(3) : 1637–1644, June 2013.

- Thielemans K., Tsoumpas C., Mustafovic S., Beisel T., Aguiar P., Dikaïos N., et Jacobson M. W. STIR : software for tomographic image reconstruction release 2. Physics in Medicine and Biology, 57(4) : 867–883, February 2012.
- Thiessen J. D., Shams E., Stortz G., Schellenberg G., Bishop D., Khan M. S., Kozłowski P., Retière F., Sossi V., Thompson C. J., et Goertzen A. L. MR-compatibility of a high-resolution small animal PET insert operating inside a 7 T MRI. Physics in Medicine and Biology, 61(22) : 7934–7956, November 2016.
- Vrigneaud J. M., McGrath J., Courteau A., Pegg R., Gomis A. S.-P., Camacho A., Martin G., Schramm N., et Brunotte F. Initial performance evaluation of a preclinical PET scanner available as a clip-on assembly in a sequential PET/MRI system. Phys Med Biol, 63(12) : 125007, June 2018.
- Wehner J., Weessler B., Dueppenbecker P. M., Gebhardt P., Goldschmidt B., Schug D., Kiessling F., et Schulz V. MR-compatibility assessment of the first preclinical PET-MRI insert equipped with digital silicon photomultipliers. Physics in Medicine and Biology, 60(6) : 2231–2255, March 2015.
- Weessler B., Gebhardt P., Lerche C. W., Wehner J., Solf T., Goldschmidt B., Mackewn J. E., Marsden P. K., Kiessling F., Perkuhn M., Heberling D., et Schulz V. MR compatibility aspects of a silicon photomultiplier-based PET/RF insert with integrated digitisation. Physics in Medicine and Biology, 59(17) : 5119–5139, September 2014.

5.4 Publication relative aux résultats de l'évaluation de performance

Nous proposons pour clore cette partie la version publiée en janvier 2021 dans IEEE Transactions on Medical Imaging de l'évaluation de performance et de l'étude de compatibilité sur le prototype intégré du projet IMAPPI ([Courteau *et al.*, 2021](#)).

Performance Evaluation and Compatibility Studies of a Compact Preclinical Scanner for Simultaneous PET/MR Imaging at 7 Tesla

Alan Courteau¹, John McGrath, Paul Michael Walker, Rosie Pegg, Gary Martin, Ruslan Garipov, Peter Doughty, Alexandre Cochet, François Brunotte, and Jean-Marc Vrigneaud

Abstract—We present the design and performance of a new compact preclinical system combining positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for simultaneous scans. The PET contains sixteen SiPM-based detector heads arranged in two octagons and covers an axial field of view (FOV) of 102.5 mm. Depth of interaction effects and detector's temperature variations are compensated by the system. The PET is integrated in a dry magnet operating at 7 T. PET and MRI characteristics were assessed complying with international standards and interferences between both subsystems during simultaneous scans were addressed. For the rat size phantom, the peak noise equivalent count rates (NECR) were 96.4 kcps at 30.2 MBq and 132.3 kcps at 28.4 MBq respectively with and without RF coil. For mouse, the peak NECR was 300.0 kcps at 34.5 MBq and 426.9 kcps at 34.3 MBq respectively with and without coil. At the axial centre of the FOV, spatial resolutions expressed as full width at half maximum / full width at tenth maximum (FWHM/FWTM) ranged from 1.69/3.19 mm to 2.39/4.87 mm. The peak absolute sensitivity obtained with a 250-750 keV energy window was 7.5% with coil and 7.9%

without coil. Spill over ratios of the NEMA NU4-2008 image quality (NEMA-IQ) phantom ranged from 0.25 to 0.96 and the percentage of non-uniformity was 5.7%. The image count versus activity was linear up to 40 MBq. The principal magnetic field variation was 0.03 ppm/mm over 40 mm. The qualitative and quantitative aspects of data were preserved during simultaneous scans.

Index Terms—Magnetic resonance imaging, nuclear imaging, evaluation and performance, PET/MR interferences.

I. INTRODUCTION

POSITRON emission tomography (PET) coupled with Magnetic Resonance Imaging (MRI) offers many benefits to preclinical investigations as it combines the excellent spatial and temporal resolution of MRI with the high sensitivity of PET. The combination of PET with MRI provides a better and more flexible tissue discrimination than X-ray computed tomography without resorting to ionizing radiation [1], [2]. Besides morphological information, MRI can also bring complementary functional information such as tissue perfusion or metabolism. Hence, the interest in PET/MRI has been boosted in preclinical research as coupling PET and MRI dramatically increases the amount of physiological information that can be collected during a single anaesthesia. During the last decade, design and instrumentation of small animal PET/MR systems have drastically improved. Former approaches have been based on an in-line geometry either with avalanche photodiodes (APD) [2], [3] or more recently with silicon photomultipliers (SiPM) [4]. These in-line imaging systems allowed a sequential acquisition, thanks to an axial translation of the animal from one modality to the other.

More challenging simultaneous PET/MR scanners have also been developed. To our knowledge, four of these systems have been described in the literature, namely the MADPET4 [5], [6], the SimPET [7]–[9], the HYPERION-II [10]–[12], and the system described by Stortz *et al.* [13]–[15]. In these systems, the PET instrumentation is integrated inside the MR bore, with the field of view (FOV) of each modality overlapping. These scanners allow the acquisition of both modalities during a much shorter anaesthesia. Moreover, the animals are studied in exactly the same physiological condition,

Manuscript received May 27, 2020; revised July 31, 2020; accepted September 10, 2020. Date of publication September 21, 2020; date of current version December 29, 2020. This work was supported by the French National Research Agency under Grant ANR-10-EQPX-05-01. (Corresponding author: Alan Courteau.)

Alan Courteau and François Brunotte are with the Laboratoire Imagerie et Vision Artificielle, EA 7535, University of Bourgogne-Franche-Comté, 21000 Dijon, France (e-mail: alan.courteau@u-bourgogne.fr; francois.brunotte@u-bourgogne.fr).

John McGrath, Rosie Pegg, Gary Martin, Ruslan Garipov, and Peter Doughty are with MR Solutions Ltd., Guildford GU4 7WA, U.K. (e-mail: john.mcgrath@mrsolutions.com; rosie.pegg@mrsolutions.com; gary.martin@mrsolutions.com; ruslan.garipov@mrsolutions.com; peter.doughty@mrsolutions.com).

Paul Michael Walker is with the Laboratoire Imagerie et Vision Artificielle, EA 7535, University of Bourgogne-Franche-Comté, 21000 Dijon, France, and also with the CHU François Mitterrand, 21000 Dijon, France (e-mail: paul.walker@u-bourgogne.fr).

Alexandre Cochet is with the Laboratoire Imagerie et Vision Artificielle, EA 7535, University of Bourgogne-Franche-Comté, 21000 Dijon, France, also with the CHU François Mitterrand, 21000 Dijon, France, and also with the Georges-François Leclerc Cancer Centre, Unicancer, 21000 Dijon, France (e-mail: alexandre.cochet@cgfl.fr).

Jean-Marc Vrigneaud is with the Laboratoire Imagerie et Vision Artificielle, EA 7535, University of Bourgogne-Franche-Comté, 21000 Dijon, France, and also with the Georges-François Leclerc Cancer Centre, Unicancer, 21000 Dijon, France (e-mail: jmvrigneaud@cgfl.fr).

Color versions of one or more of the figures in this article are available online at <https://ieeexplore.ieee.org>.

Digital Object Identifier 10.1109/TMI.2020.3024722

thus paving the way to innovative *in vivo* applications. These systems often consisted of a microPET integrated into a clinical-size magnet [5], [16]. As a consequence, many of these prototypes do not fit the requirement of a preclinical environment. Indeed, setting-up PET/MR imaging remains challenging in many nuclear medicine preclinical laboratories where relatively large magnets are difficult to install, or in MR rooms where complying with the radiation protection regulations is often not straightforward.

The idea behind the present study was to set-up a fully integrated PET/MR scanner dedicated to rodents, with a compact design adapted to most preclinical laboratories. A 7 T magnetic field has been chosen to comply with the trend towards higher field observed in preclinical MRI. Therefore, a new compact integrated helium-free 7 T PET/MR scanner optimized for *in vivo* mouse and rat imaging was designed.

This new scanner has been designed from its conception to allow smooth operation of both techniques along with bed movement, anaesthesia, temperature control and optimal animal monitoring. One of the major challenges of such an integrated system is to minimize the mutual interferences between PET and MR instrumentations. Therefore, the present study aims at carefully assessing the performance characteristics of this new PET/MR system and mutual interference between PET and MR subsystems.

The PET subsystem was assessed complying with the NEMA NU-4-2008 standard [17]. Regarding the MR subsystem, to date, no performance assessment standard has been published for preclinical standalone or PET-coupled MR system. We implemented a procedure based on the American College of Radiology (ACR) recommendations for clinical MR scanners [18], which has already been quoted by other authors in the same research context [11], [12], [19]. A special focus was directed toward lesser studied parameters, although of importance for quantitative use of PET/MR, such as the image count versus radioactivity concentration relationship or the noise generated in magnetic resonance images by PET counting.

II. MATERIALS AND METHODS

A. Scanner Description

Experiments have been carried out on a fully integrated PET/MR prototype dedicated to mouse and rat imaging. A sequential version of this system including a 3 T magnet has been previously described [20]. Several design and instrumentation developments have been carried out to integrate the new PET subsystem inside the 7 T MR such as the installation of a new SiPM generation (SensL J-Series) and the integration of a copper bore shield between PET and MR subsystems. The electronics of the prototype were redesigned, with improved dead time from 850 ns (on the previous clip-on prototype) down to 204 ns. An overview of the system is displayed in Fig. 1. At the front of the system, a motorized support designed to reduce electromagnetic (EM) interferences allows accurate axial translations of the animal beds (Minerve, Esternay, France). The interchangeable beds include a mask

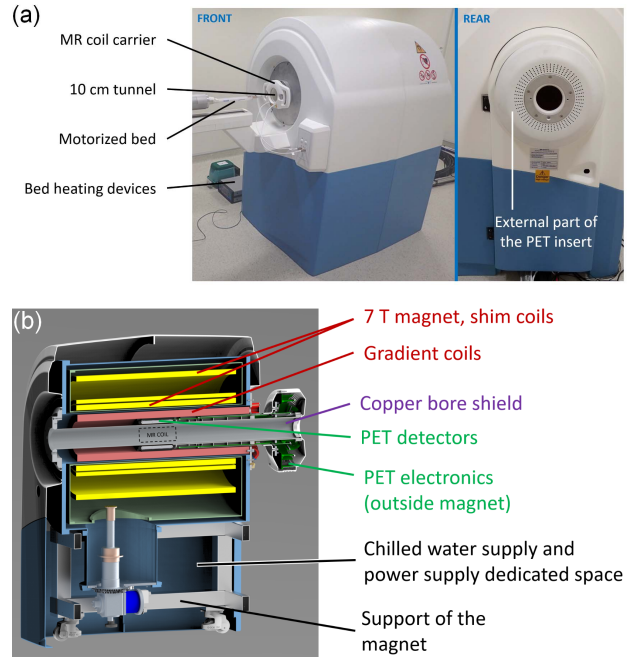


Fig. 1. External (a) and internal (b) overview of the integrated PET/MR system. The bed and the coil are inserted inside the PET detector.

TABLE I
PET CHARACTERISTICS

Detector modules	
Scintillators	LYSO
Crystal arrays	27 × 29, 28 × 30
Crystal dimensions	
External layer (mm × mm × mm)	1.605 × 1.605 × 6
Internal layer (mm × mm × mm)	1.605 × 1.605 × 4
Crystal pitch (mm)	1.68
SiPM series	SensL J-Series
SiPM arrays	12 × 12
SiPM tile size (mm × mm)	50.4 × 50.4
System	
Number of detector modules	16 (8 per ring, 2 rings)
Ring diameter (mm)	116
Transaxial FOV (mm)	80
Axial FOV (mm)	102.5
Coincidence time window (ns)	10
Energy window (keV)	250 - 750
Bore shield	
Composition	Axially extending copper stripes (two thicknesses)
Copper stripes thicknesses (μm)	35, 70

for the anaesthesia supply and a hot air circuit to maintain the animal's body temperature during examinations.

1) *PET Modality*: The annular PET subsystem is located between the RF coil and the MR bore as presented in Fig. 1b. A description of the PET subsystem is given in Table I. A diagram illustrating the PET detector's electronics is provided in Fig. 2. The PET subsystem contains sixteen detector heads arranged in two octagons of 116 mm in diameter. The axial FOV of the detector is 102.5 mm. A bespoke copper bore tube runs inside the PET, from the front to the back of the magnet, for EM shielding purpose. Two detector

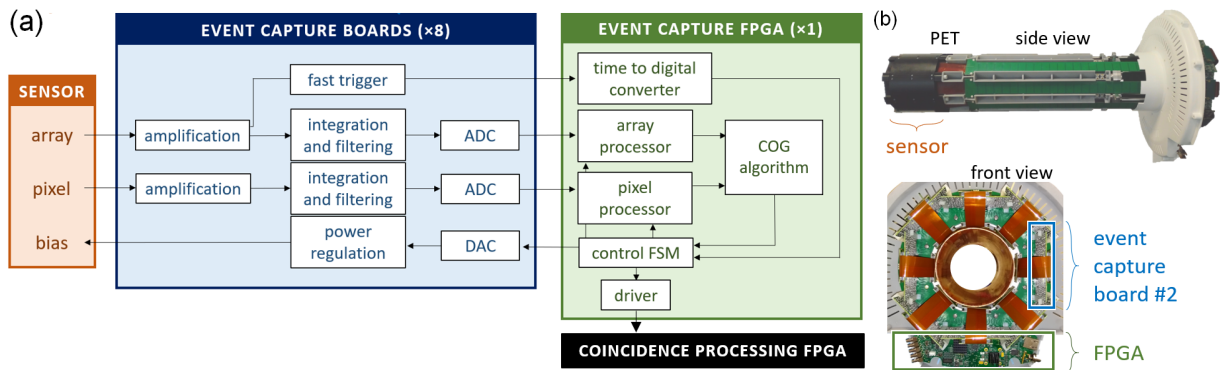


Fig. 2. (a) Diagram describing the PET electronics. ADC is for Analog-Digital Converter, DAC is for Digital-Analog Converter, COG is for Centre-Of-Gravity, and FSM is for Finite-State Machine. (b) Pictures of the PET subsystem removed from the MR bore and without its plastic shell. On the front view, one of the eight event capture boards and the FPGA board are highlighted.

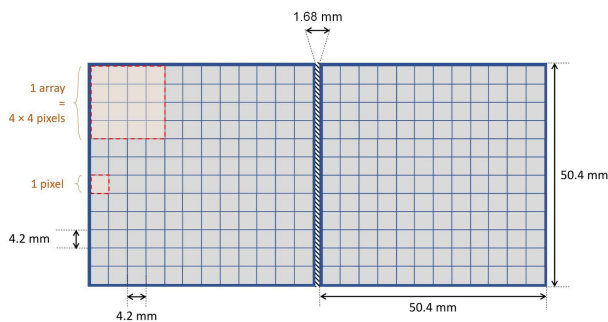


Fig. 3. Illustration of the SiPM tile structure. The two 50.4 mm side tiles are aligned in the axial direction forming a 102.5 mm axial field of view.

heads aligned in the axial direction are connected to a single sensor board. Each detector head contains a dual layer of cerium-doped lutetium yttrium oxyorthosilicate (Ce:LYSO) crystal arrays (EPIC Crystal Co Ltd, Jiangsu, China). The internal and external crystal arrays are respectively composed of 27×29 and 28×30 square pixels of 1.605 mm each side. Crystal thickness is respectively 6 mm and 4 mm for the external and internal layers. Alignment offset between the two crystal layers is half the pixel pitch, enabling depth of interaction (DOI) compensation. Each side of the individual pixels within the dual layer scintillator is coated with a $65 \mu\text{m}$ -width VikuityTM enhanced specular reflector (ESR) (3M, St. Paul, MN, USA), and $10 \mu\text{m}$ of OP-20 adhesive (Dymax Europe GmbH, Wiesbaden, Germany), so that the total pixel pitch is 1.68 mm. A further ESR and a 1-mm thick K9 glass light guide (EPIC Crystal Co Ltd, Jiangsu, China) are present respectively on the top and at the bottom of the crystal array. The K9 glass is optically coupled to the crystal with $10 \mu\text{m}$ to $20 \mu\text{m}$ of BC-630 optical grease (Saint-Gobain, Courbevois, France). In each detector head, the crystal matrix is coupled to a 12×12 SensL J-Series equally-spaced SiPM tile assembly (SensL, Cork, Ireland) (Fig. 3). The tile is multiplexed into 9 array-analog signals and 16 pixel-analog signals [21].

The two array- and pixel-analog signals from the SiPM are conducted out of the magnet thanks to long printed circuit board extensions. They are then filtered and amplified by the resistor-capacitor circuit in the event capture boards before being digitized by two 1,25 GHz ADCs, applying an integration time of respectively 70 ns and 90 ns for the array signal and the pixel signal. The fast array-signal is used for triggering purposes. It allows a fast and accurate timing information to be processed but a coarse positioning of the photon interaction. The slower pixel-signal gives more accurate energy and positional information. These signals are then passed through a field programmable gate array (FPGA) which calculates the X and Y positions of the interaction using Anger logic.

Each of the single photon events registered in the event capture boards is passed to a single controller board. The controller board processes the events into coincidences using timing and energy information from the array signal. A time walk correction (TWC) uses the energy of the event to correct for temporal variations in the trigger caused by difference in energy of the coincident events. After the application of the TWC, the digitized coincidence packet is sent to the acquisition processor via a 1 Gbit Ethernet cable. PET detectors trigger prompt counts if they are above the lower energy threshold and within a 10 ns coincidence time window. Random counts are collected in a delayed time window. The data sent via the 1 Gbit Ethernet is analyzed in real-time by the acquisition processor. This processor uses lookup tables to convert the Anger XY coordinates and raw energies into list-mode data (LMD), consisting of crystal positions and calibrated energies. A similar method has been described by [22].

The SensL J-series SiPMs [23] offer a linear relationship between temperature and gain. Temperature variations due to the gradient coil heating during certain MRI sequences are partially controlled by the gradient chiller. Further to this, the SiPM boards contain sixteen temperature sensors which feedback information to the software in order to control the SiPM bias. Since the gain of each SiPM depends on both the temperature and bias, it can be kept stable by an automatic update of the bias voltage.

Before reconstruction, the LMD is binned into prompt and random data structures, containing the module number, the crystal identification (ID) number (axial and transaxial positions, layer information) and the energy. The data can be reconstructed using either single slice rebinning (SSRB) [24] with 2D filtered backprojection (2D-FBP) or 3D ordered subsets expectation maximisation (3D-OSEM). For the FBP reconstruction, the prompt and random data structures are binned into sinograms by converting the crystal ID to a global coordinate within that crystal's boundaries. The number of bins is set to 81, with a bin width of 0.84 mm (half the crystal pitch) and 180 projection angles. In this work, a maximum ring difference of 8 was set during SSRB, meaning that an oblique line of response (LOR) can at most extend over 9 axial rings of crystals [25]. No arc-correction was applied. For the 3D-OSEM reconstruction, the LMD is binned into a structure compatible with the pre-calculated System Response Matrix (SRM). The data is sorted into coincidences of back to back modules and coincidences that are in non back to back modules. The SRM is specifically tailored to the detector geometry and makes use of transaxial/axial symmetries, mirror symmetries and rotation symmetries. The prompt and random data structures are filled accordingly after the detector response is normalized from a pre-determined detector lookup-table. The random data are then smoothed to produce a noiseless data set. The scatter fraction and its distribution are then calculated using an energy dependent scatter table [26] and the prompt data. The whole data set is then combined with the random data, to form a background data set. The background data set is used to correct the prompt data set during the reconstruction along as being corrected for decay and deadtime. Although an MR-based attenuation correction is available on the system, it was not used in the context of this study. The reconstruction software was provided by the PET manufacturer (*Preclinical Scan*, MR Solutions Ltd, Guildford, UK).

2) MR Modality: The microMR subsystem consists of a cryogen-free superconducting magnet [27] operating with a nominal magnetic flux density of 7 T (Flexiscan-MRS-7024-FL, MRS Magnetics Ltd, Guildford, UK). With the dry magnet technology, no helium supply is needed. The magnet has a length of 0.8 m and an outer diameter of 1.0 m. The 5-gauss line is located 1.2 m and 1.5 m from the magnet centre, respectively in the transaxial and axial planes. The room containing the MR scanner does not require a Faraday cage. The system is provided with mouse-sized and rat-sized quadrature coils ensuring both the transmission of the radiofrequency (RF) pulses and the reception of the nuclear magnetic resonance signal. Smaller RF coils are also available. A coil carrier enables coil switching. Table II provides a detailed description of the MR subsystem including the properties of the large rat body RF coil used for this work.

B. System Specifications

1) PET NEMA Specifications and Linearity of Quantification: This section deals with the PET performances. All the tests were carried out while the MR subsystem was idle (i.e. no sequence was pulsing).

TABLE II
MR SUBSYSTEM CHARACTERISTICS

Magnet	
Nominal magnetic flux density (T)	7
Diameter, length (m)	1.0, 0.8
Weight (kg)	600
Five-gauss line distance from centre (m)	1.2
Bore inner diameter (mm)	240
Elliptical FOV (mm × mm)	98 × 135
Gradient coil	
Gradients strength (X, Y, Z) (mT/m)	240
Maximal slew rate (X, Y, Z) (T/m/s)	1750, 1500, 1720
Internal/external diameter (mm)	160/227
RF coil	
Type	¹ H transmit-receive quadrature coil
Denomination	large rat body coil
Internal/external diameter (mm)	6.7/9.1
Position in the system	inside PET subsystem
Resonator length (mm)	64
Max. peak transmit power (kW)	2.0

a) Spatial resolution: The PET spatial resolution (SR) was assessed using a ²²Na point source (Eckert and Ziegler Isotopes Product, Valencia, USA) of 0.8 MBq at imaging time. The diameter of the subsystem and the presence of the coil did not allow us to measure the resolutions at the 25 mm radial position. The acquisitions were carried out at the following radial positions: 5 mm, 10 mm, 15 mm. An additional SR measurement was performed at the radial centre of the FOV. One-minute list-mode acquisitions were launched to collect more than 10⁵ prompt coincidences. One hundred and twenty three 2D sinograms containing 180 projections and 81 radial bins were produced by SSRB with a maximum ring difference of 8. Sinograms were then reconstructed with a 2D-FBP algorithm, with a voxel size of 0.28 mm × 0.28 mm × 0.42 mm. Random events were collected and stored for a dedicated correction. The full width at half maximum (FWHM) and the full width at tenth maximum (FWTM) were measured complying with the NEMA NU4-2008 standard [17] and were reported as the spatial resolution in the three axes.

b) Sensitivity: The ²²Na source described in the spatial resolution section was accurately positioned at the centre of the FOV (± 0.5 mm in all directions), and moved forward and backward by 0.84 mm steps in order to cover the entire axial FOV. A 1-minute acquisition was launched for every axial step. Acquisitions were also carried out without the rat large body coil previously mentioned in the MR subsystem description section. For practical reasons, only 19 source positions were tested for the *no coil* operation condition. A 1-minute background scan was also acquired. SSRB was then used to produce 2D sinograms (all ring differences allowed). An in-house program was used to calculate the absolute sensitivity of the system according to the NEMA NU4-2008 specifications [17]. Absolute sensitivity was also reported for every source location to build an axial sensitivity profile.

c) Count rate: A rat-like and a mouse-like phantom both complying with the NEMA-NU4-2008 standard [17] were filled with 70 MBq of fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) at the

acquisition start. Measurements and data processing were compliant with the NEMA NU4-2008 standard [17]. The acquisitions were carried out with and without the presence of a mouse-sized or rat-sized RF coil, depending on the NEMA phantom used. Intrinsic radiation of the detector was assessed with a twenty-four-hour background scan. The noise equivalent count rate (NECR) curves were calculated from the formula:

$$\text{NECR} = \frac{T^2}{T + S + R} \quad (1)$$

where T is the trues rate, R is the randoms rate and S is the rate of scatters.

d) Image quality: The NEMA NU-4-2008 [17] image quality (IQ) phantom was filled with a known activity of ^{18}F -FDG (3.7 MBq at acquisition time) and a 20 min list-mode acquisition over 1 bed position was launched. Data were reconstructed using 3D-OSEM with 2 iterations, 32 subsets, and a voxel size of $0.42 \text{ mm} \times 0.42 \text{ mm} \times 0.42 \text{ mm}$. Data were corrected for scatter, random, decay, normalization and dead time. Image analysis including recovery coefficients, spill over ratios (SOR) calculations on air and in water chambers, and standard deviations of SORs was carried out complying with the NEMA NU4-2008 standard [17].

e) Linearity of quantification: This test aimed at assessing the linearity of the image counts with activity. A 50 mL syringe was filled with a solution of ^{18}F -FDG. Twenty-three acquisitions were launched to cover an activity range from 50 MBq down to 0.1 MBq. The scans were all 30 min long, and were launched every hour. Data were reconstructed using 3D-OSEM (2 iterations, 32 subsets), a 0.56 mm isotropic voxel size and applying corrections for scatter, random, decay, normalization, and dead time. A cylindrical volume of interest (VOI) with a diameter of 13.4 mm and a length of 72.8 mm was traced. The mean voxel values in the VOI were reported as a function of the activity in the phantom.

2) MR Subsystem ACR Specifications: All acquisitions were carried out with the large rat quadrature coil. The phantom used for these tests was a 50 mL syringe, filled with a solution of physiological serum containing gadolinium at a concentration of 0.5 mmol/L. The phantom was centered in the MR FOV. The active shimming calibration was repeated before each acquisition.

a) Principal magnetic field homogeneity: This test was based on the phase difference map procedure described in detail in the ACR guide [18]. Coronal phase maps were obtained with a gradient echo sequence, with the following parameters: repetition time (TR) of 1000 ms, echo time (TE) of 3.14 and 7.62 ms, matrix of 128×128 pixels, FOV of $60 \text{ mm} \times 40 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$, flip angle of 30° , 3 signal averages per acquisition. The test was performed in the central-coronal plane of a phantom mimicking a rat. The B_0 homogeneity was reported as the maximum minus minimum values of a circular region of 26.9 mm in diameter at the centre of the B_0 map.

b) B_1 homogeneity: A dual flip angle (FA) method based on Wang *et al.* [28] was set up. Two gradient echo images were acquired in the coronal plane, one with a flip angle of $\alpha = 45^\circ$,

the other with a FA of $2\alpha = 90^\circ$. The following parameters were employed: FOV of $60 \text{ mm} \times 40 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$, 3 signal averages per acquisition, TR of 1000 ms, TE of 5 ms, matrix 128×128 pixels. A flip angle map α_{exp} , is calculated pixel by pixel with equation 2, where S_1 and S_2 represent the signals of low FA image and high FA image, respectively.

$$\alpha_{\text{exp}} = \cos^{-1} \left| \frac{S_2}{2 \times S_1} \right| \quad (2)$$

Signal mean \pm standard deviation (SD) was calculated on the FA map in a central circular region of 26.9 mm in diameter.

C. Mutual Interferences

1) Influence of MRI on PET: In this section, we present experiments concerning the stability of PET performance during MRI acquisitions. The influence of the MR subsystem on PET was assessed by running PET acquisitions with (pulsing operation condition) and without (idle operating condition) a simultaneous echo-planar imaging (EPI) sequence. The EPI sequence was chosen for its gradient-demanding aspect, which may cause more eddy currents than other sequences. The EPI sequence parameters were as followed: TR 2000 ms, TE 24 ms, flip angle of 90° , matrix of 64×128 , FOV of $40 \text{ mm} \times 40 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$, 14 signal averages.

a) Sensitivity: The sensitivity measurement described in the PET performance specifications was repeated with the EPI sequence pulsing. The profiles obtained with MR idle and MR pulsing were compared. For practical reasons, only 19 source positions were tested for the MR pulsing operation condition.

b) Energy resolution and coincidence time resolution: A one-minute scan of a point source was acquired in a rat body coil, with both operating conditions. Using this data, the energy resolution of each detector was calculated as the FWHM of the photopeak divided by the measured energy of the photopeak, expressed as a percentage. The energy resolution of the system was reported as the mean \pm SD for the sixteen PET modules of the dual-ring system. The coincidence time resolution (CTR) was reported as the FWHM of the coincidences timing histogram recorded by the direct opposite pairs of detectors. The histogram consisted in 31 bins of 0.8 ns. The energy resolution and the CTR obtained with and without MR pulsing were compared.

c) Count rate: List-mode acquisitions were performed with both phantoms (rat and mouse) during a simultaneous 24-hour long EPI acquisition. Count rates obtained with and without MR pulsing were compared.

d) Hot spot phantom: An ultra micro hot spot phantom with hollow channels having diameters of 0.7 mm, 0.8 mm, 0.9 mm, 1.0 mm, 1.1 mm, and 1.2 mm, was filled with 9 MBq of ^{18}F -FDG and imaged in list-mode during 30 minutes. Data were reconstructed using 3D-OSEM (1 to 10 iterations, 64 subsets) with a voxel size of $0.28 \text{ mm} \times 0.28 \text{ mm} \times 0.28 \text{ mm}$. The data were corrected for scatter, random, decay, normalization and dead time.

2) Influence of PET on MRI: All the measurements were carried out with the phantom described in the MR subsystem ACR performance section.

TABLE III

SUMMARY OF THE PET PERFORMANCE ASSESSMENT AND COMPATIBILITY STUDY PROTOCOL. THE FIRST COLUMN INDICATES THE POSITION OF THE TEST IN THE MATERIALS AND METHODS SECTION

Characteristic	MRI operating condition	MR coil	Radio-element	Activity (MBq)	Phantom	Scan duration (min)	Reconstruction algorithm	Voxel size (mm)	
PET Performance Evaluation									
B1a	Spatial resolution	idle	with	²² Na	0.8	n/a	1	2D-FBP	0.28 × 0.28 × 0.42
B1b	Sensitivity	idle	with, without	²² Na	0.8	n/a	1	n/a (SSRB)	n/a
B1c	Count rate	idle	with, without	¹⁸ F	70.0	rat-like, mouse-like	5 to 25	n/a (SSRB)	n/a
B1d	Image quality	idle	with	¹⁸ F	3.7	NEMA IQ	20	3D-OSEM	0.42 × 0.42 × 0.42
B1e	Quantification	idle	with	¹⁸ F	50.0	50 mL syringe	30	3D-OSEM	0.56 × 0.56 × 0.56
Influence of MRI on PET									
C1a	Sensitivity	idle, pulsing	with	²² Na	0.8	n/a	1	n/a (SSRB)	n/a
C1b	Energy resolution, CTR	idle, pulsing	with	²² Na	0.8	n/a	1	n/a	n/a
C1c	Count rate	idle, pulsing	with, without	¹⁸ F	70.0	rat-like, mouse-like	5 to 25	n/a (SSRB)	n/a
C1d	Hot spot phantom	idle, pulsing	with	¹⁸ F	9.0	ultra micro hot spot	30	3D-OSEM	0.28 × 0.28 × 0.28

TABLE IV

SUMMARY OF THE MR SUBSYSTEM PERFORMANCE ASSESSMENT AND COMPATIBILITY STUDY PROTOCOL. THE FIRST COLUMN INDICATES THE POSITION OF THE TEST IN THE MATERIALS AND METHODS SECTION. THE PHANTOM WAS A 50 mL SYRINGE FOR ALL THE MRI ASSESSMENT PROCEDURE

Characteristic	PET operating condition	Activity (MBq)	Sequence	TR (ms)	TE (ms)	matrix	FOV (mm × mm × mm)	FA (°)	Averages	
MRI Performance Evaluation										
B2a	B ₀ homogeneity	idle	0	Gradient echo (2D)	1000	3.14, 7.62	128×128	60 × 60 × 4	30	3
B2b	B ₁ homogeneity	idle	0	Gradient echo (2D)	1000	5	128×128	60 × 60 × 4	45, 90	3
Influence of PET on MRI										
C2a	B ₀ homogeneity	idle, counting	82.0	Gradient echo (2D)	1000	3.14, 7.62	128×128	60 × 60 × 4	30	3
C2b	B ₁ homogeneity	idle, counting	35.0	Gradient echo (2D)	1000	5	128×128	60 × 60 × 4	45, 90	3
C2c	Proton spectroscopy	idle, counting	97.0	PRESS (3D)	3000	26	n/a	$\left. \begin{array}{l} 2 \times 2 \times 2 \\ 5 \times 5 \times 5 \\ 10 \times 10 \times 10 \end{array} \right\}$	90	5
C2d	SNR	idle, counting	147.0	Spin echo (2D)	1000	20	256×256	60 × 60 × 2	90	3

a) *Principal magnetic field homogeneity*: The phantom was filled with a ¹⁸F-FDG solution containing an activity of 82 MBq at the MR acquisition start. The B₀ evaluation test previously described was performed while a PET acquisition was running.

b) *B₁ homogeneity*: The phantom was filled with a ¹⁸F-FDG solution containing an activity of 35 MBq at the MR acquisition start. In parallel with the B₀ homogeneity assessment procedure, the B₁ evaluation test previously described was performed while a PET acquisition was running.

c) *Proton spectroscopy*: Free induction decay curves were acquired using a point resolved spectroscopy sequence (PRESS) [29]. The PRESS sequence, allowing spatial encoding, was preferred to the One-Pulse sequence, as it would be more likely used for *in vivo* examination. The PRESS sequence was acquired with a 2.5 kHz spectral width. The sequence aimed at selecting three cube sizes localized at the centre of the phantom: 2 mm, 5 mm, and 10 mm. The acquisitions were carried out using a TR of 3000 ms, a TE of 26 ms, and five signal averages. A total of 4096 points were collected on the free induction decay (FID) curves to calculate the ¹H nuclear magnetic resonance (NMR) spectra by Fourier transform. FWHM of the proton resonance peaks were measured on the real part of each NMR spectra after

phase correction. For the PET active condition, the phantom was filled with 97 MBq.

d) *Signal-to-noise ratio of MR images*: Signal-to-noise ratio (SNR) was measured on spin echo images according to the ACR recommendations [18]. The phantom was injected with 147 MBq. One central slice of the phantom was acquired with a T1-weighted sequence using the following parameters: TR of 1000 ms, TE of 20 ms, matrix of 256 × 256, 3 signal averages, FOV of 60 mm × 60 mm × 2 mm. This acquisition was repeated nine times, in order to study an activity range going from 147 MBq to 7 MBq. SNR was calculated complying with the ACR recommendations and reported as a function of the activity in the phantom.

III. RESULTS

A. System Specifications

1) PET Specifications:

a) *Spatial resolution*: At the axial centre of the FOV, the radial FWHM/FWTM ranged from 1.74/3.32 mm at the centre of the FOV to 1.77/3.19 mm at a radial distance of 15 mm from the centre of the FOV. The tangential FWHM/FWTM ranged from 1.69/3.19 mm to 2.16/6.53 mm and the axial FWHM/FWTM ranged from 1.97/4.14 mm to 2.39/4.87 mm.

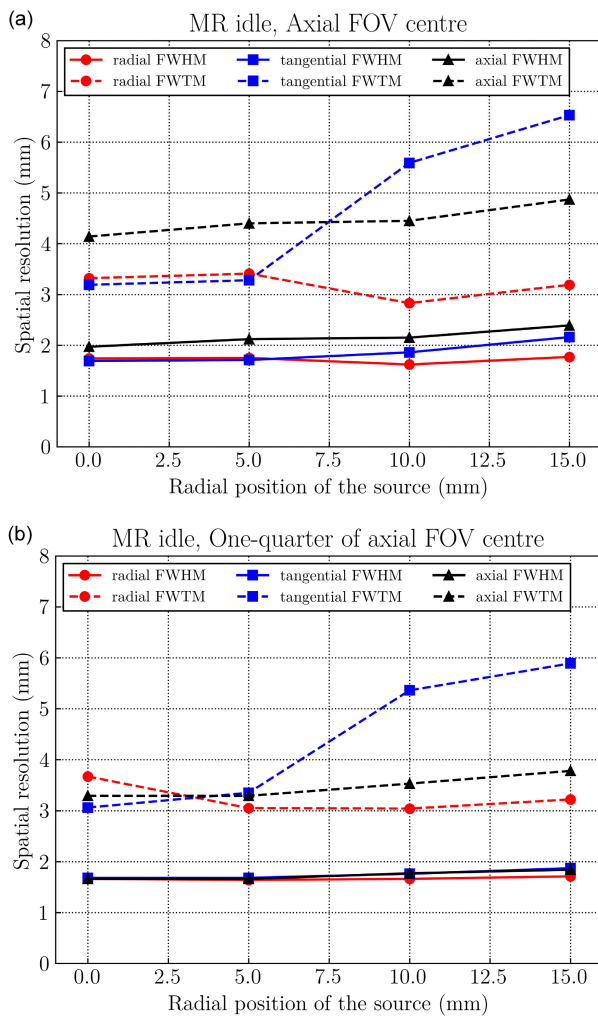


Fig. 4. PET spatial resolutions plotted against the axial position of the source, (a) at the FOV axial centre, and (b) at one quarter of the FOV axial centre. All measurements were done in MR idle operating condition, in the presence of the RF coil. Measurements and analysis were carried out complying with the NEMA-NU4-2008 standard [17].

Complementary measurements were performed at one quarter of the PET axial FOV to comply with the NEMA report [17]. Regarding these measurements, the radial FWHM/FWTM ranged from 1.66/3.67 mm at the radial centre of the FOV to 1.71/3.22 mm at a radial distance of 15 mm from the centre of the FOV. The tangential FWHM/FWTM ranged from 1.68/3.06 mm to 1.87/5.89 mm and the axial FWHM/FWTM ranged from 1.66/3.29 mm to 1.84/3.78 mm. The spatial resolutions are presented in Fig. 4 for every source location. Globally, FWHM values were not affected by the radial distance of the source. On the contrary, transverse FWTM values were quite unstable across the FOV, with a marked increase in tangential FWTM at the 10 and 15 mm radial positions. This effect is likely due to parallax errors in our octogon geometry and is explained in detail in the Discussion section. Besides, due to the presence of the gap between the two rings, the resolutions acquired at the PET axial FOV were

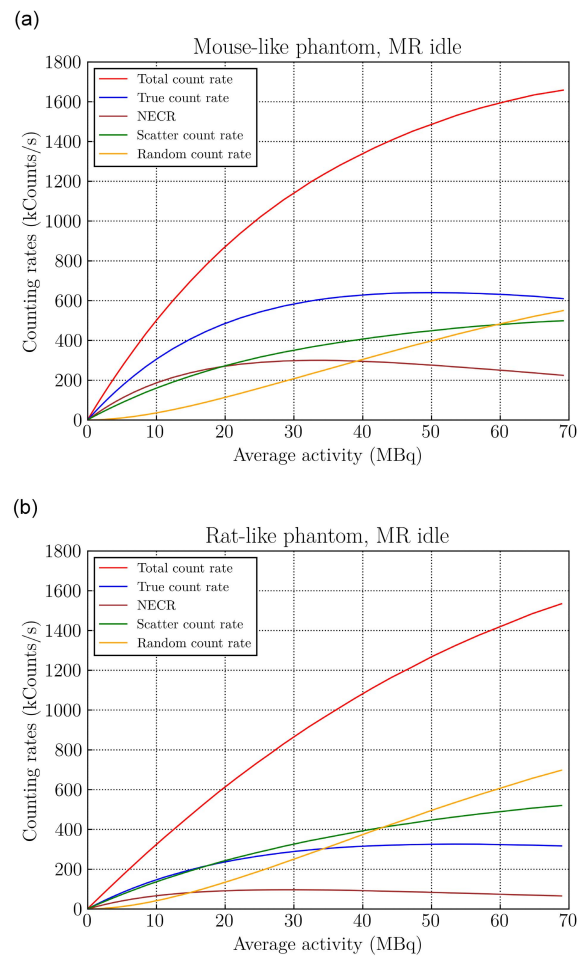


Fig. 5. Counting rates and NECR obtained in the presence of an RF coil, with the mouse-like phantom (a) and with the rat-like phantom (b). A 250–750 keV energy window was used.

slightly degraded compared to the resolutions acquired at one quarter of the PET axial FOV.

b) Sensitivity: Absolute system sensitivities were measured with an energy window of 250-750 keV. The peak sensitivity was 7.5% and 7.9% with and without a rat body coil installed in the MR subsystem, respectively. The system sensitivity axial profiles obtained with and without the MR coil are displayed in Fig. 8.

c) Count rate: With RF coil, the peak NECR obtained with respectively the mouse-like phantom and the rat-like phantom were 300.0 kcps at 34.5 MBq and 96.4 kcps at 30.2 MBq (Fig. 5). Without the presence of the coil, the peak NECR increased to 426.9 kcps at 34.3 MBq and 132.3 kcps at 28.4 MBq, respectively for the mouse and rat phantoms (Fig. 9).

d) Image quality: Uniformity and SOR parameters are presented in Table V. As a consequence of the absence of attenuation correction, the air chamber SOR was higher than the water chamber SOR. An overview of the NEMA-IQ images is displayed in Fig. 6.

TABLE V
NEMA-IQ PHANTOM RESULTS

	SOR	%SD
Air	25.3	14.2
Water	14.4	17.1
Rod diameter	Recovery coefficient (%)	
1 mm	25.1 ± 17.3	
2 mm	71.4 ± 13.3	
3 mm	90.4 ± 9.6	
4 mm	94.0 ± 9.6	
5 mm	95.9 ± 11.9	
Non uniformity (%)	5.7	

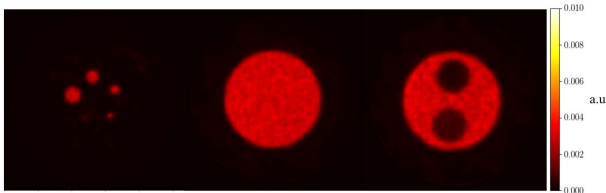


Fig. 6. Transverse slices of the three compartments of the NEMA-IQ phantom displayed with 0% to 100% of the maximum intensity pixel of the global image. Images were reconstructed in 3D-OSEM with 2 iterations, 32 subsets, 0.42 mm isotropic voxel size. Data were corrected for scatter, random, decay, normalization, and dead time.

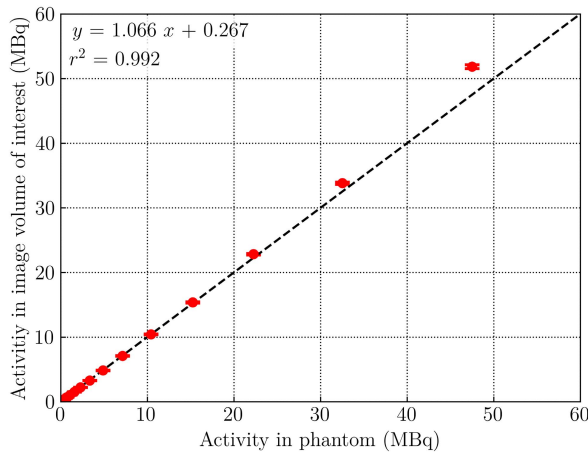


Fig. 7. Image counts plotted against the activity in the phantom. The black dotted line is the line of equality. Error bars are standard errors of the mean.

e) *Linearity of quantification:* The linearity of the radioactivity quantification was verified for activities up to 40 MBq. The linearity results are displayed in Fig. 7.

2) MR ACR specifications:

a) *Principal magnetic field homogeneity:* The B_0 variations ranged from -1.0 ppm to 0.5 ppm, in the coronal plane (Fig. 12a, left image).

b) *B_1 homogeneity:* In the coronal plane, the homogeneity of the pulse flip angle displayed as mean \pm SD of FA in a 26.9 mm diameter circular region of interest was $46.1^\circ \pm 1.1^\circ$ with PET idle (Fig. 12b, left image). In the axial plane, in the same region, the homogeneity of FA was $43.0^\circ \pm 1.7^\circ$.

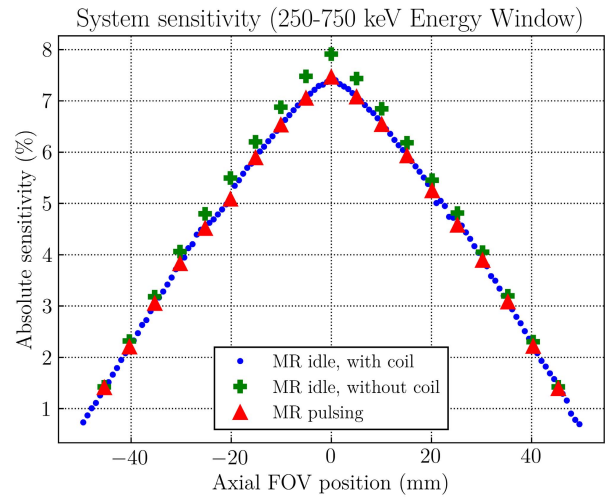


Fig. 8. Axial sensitivity profile in two different operating conditions (energy window = 250 – 750 keV).

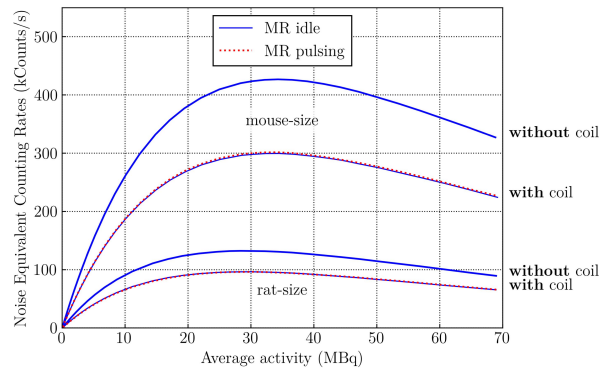


Fig. 9. NECR obtained with the rat-size and mouse-size NEMA phantoms, with and without the presence of an RF coil. Both operating conditions are displayed.

B. Mutual Interferences

1) Influence of MRI on PET:

a) *Sensitivity:* The peak absolute sensitivity of the system was 7.5% with and without MR pulsing. The axial profile of the absolute sensitivity is displayed for both operating conditions in Fig. 8. Negligible differences were observed between the two profiles, with no disruption of the curves.

b) *Energy resolution and coincidence time resolution:* The energy resolution of the system was found to be $20.9\% \pm 2.3\%$ with MR idle and $20.7\% \pm 2.2\%$ during MR pulsing. The CTR was 4.8 ± 0.5 ns with MR idle and 4.8 ± 0.4 ns with MR pulsing. CTR and energy resolutions are illustrated in Fig. 11.

c) *Count rate:* With MR pulsing, the peak NECR was 96.3 kcps at 30.3 MBq and 301.5 kcps at 34.3 MBq, respectively for the rat and mouse configurations. The relative change in the peak NECR between the two operating conditions, considering MR idle as a reference, was -0.1% and 0.5% for

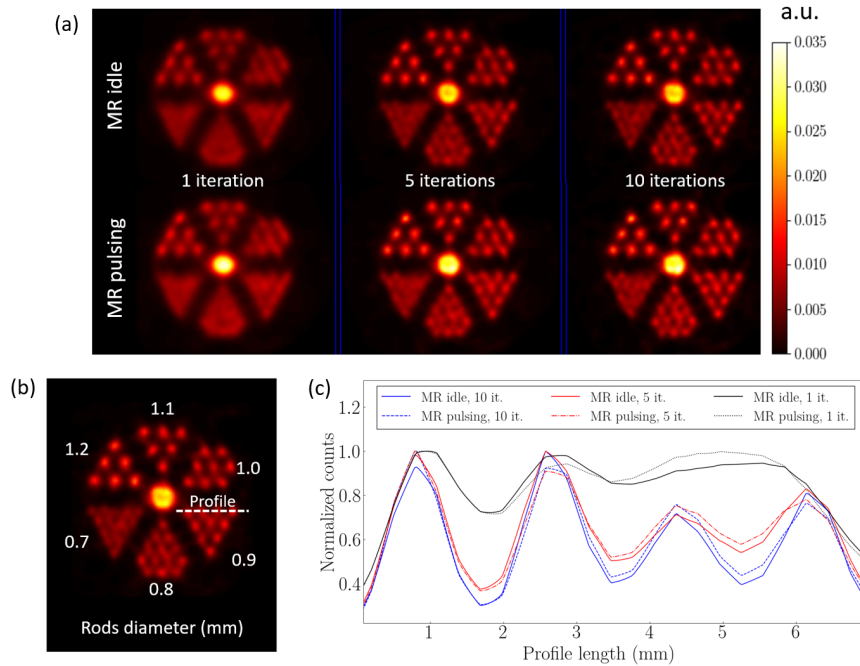


Fig. 10. (a) Transverse slices of the ultra micro hot spot phantom acquired with the MR idle (top line) and the MR pulsing (bottom line) operating conditions, with 1 iteration (left), 5 iterations (middle), and 10 iterations (right). (b) Illustration showing the rods diameter (in mm) and the position of the intensity profile (the white dotted line) on the 0.9 mm rod region. (c) The graph displays the normalized intensity profiles measured in the 1 iteration, 5 iterations, and 10 iterations reconstructed images.

the rat and mouse size of the phantom, respectively. A relative difference of about 30% was found between the peak NECR acquired with and without the presence of a MR coil. The NECR curves obtained with both sizes of phantom and with and without coil, are displayed in Fig. 9.

d) Hot spot phantom: We used a 3D-OSEM algorithm with 1 to 10 iterations and 64 subsets, a voxel size of $0.28 \text{ mm} \times 0.28 \text{ mm} \times 0.28 \text{ mm}$. Results were similar with both operating conditions. The rods with a diameter of 1.1 mm, 0.9 mm, and 0.8 mm were discernible with respectively one iteration, five iterations, and ten iterations as shown in Fig. 10.

2) Influence of PET on MRI:

a) Principal magnetic field homogeneity: Qualitatively, the B_0 maps obtained with PET available and PET active were similar, as shown in Fig. 12a. The B_0 variations ranged from -1.0 ppm to 0.5 ppm with PET available and from -1.0 ppm to 0.4 ppm with PET active.

b) B_1 homogeneity: In the coronal plane, the homogeneity of B_1 displayed as mean \pm SD of FA in a 26.9-mm diameter circular region of interest was $46.1^\circ \pm 1.1^\circ$ with PET available, and $45.7^\circ \pm 0.9^\circ$ with PET active. The PET available and the PET active flip angle maps are displayed in Fig. 12b. Quantitatively, 86% of the pixels of the coronal map were included between 40° and 50° , in both operating conditions.

c) Proton spectroscopy: FWHM of the resulting spectra were similar whether the PET was acquiring counts or not. Spectroscopy results are displayed in Table VI for both operating conditions.

d) Signal-to-noise of MR images: A decrease in SNR was observed in the spin echo images acquired simultaneously with

TABLE VI
PROTON SPECTROSCOPY RESULTS OBTAINED WITH THE PRESS SEQUENCE

Cube dimension:	FWHM (Hz)	
	PET idle	PET active
2 mm side	7.2 ± 0.1	7.7 ± 0.1
5 mm side	11.8 ± 0.6	12.8 ± 0.9
10 mm side	17.0 ± 0.6	15.6 ± 1.1

a PET image. This was observed for activities greater than 20 MBq. The evolution of the spin echo image SNR as a function of the radioactivity in the phantom is presented in Fig. 13.

IV. DISCUSSION

A. PET Performance

One noteworthy feature of this integrated prototype in comparison with other systems, is the peak system sensitivity almost reaching 8% (Table VII). This is explainable by the high solid angle of detection of the PET system, provided by its internal diameter of 11.6 cm and axial FOV of 10 cm.

The FBP volumetric resolution (VR) of the system, defined as the product of the FWHM in the three orthogonal directions, reached 5.8 mm^3 at the centre of the axial FOV. This result is slightly higher than VR at FOV quarter in comparison to other integrated scanners (Table VII). As noted by [30], the use of FBP, as required by NEMA, can be inadequate with some specific geometries and can lead to broad artefacts. To overcome this problem, some authors have implemented

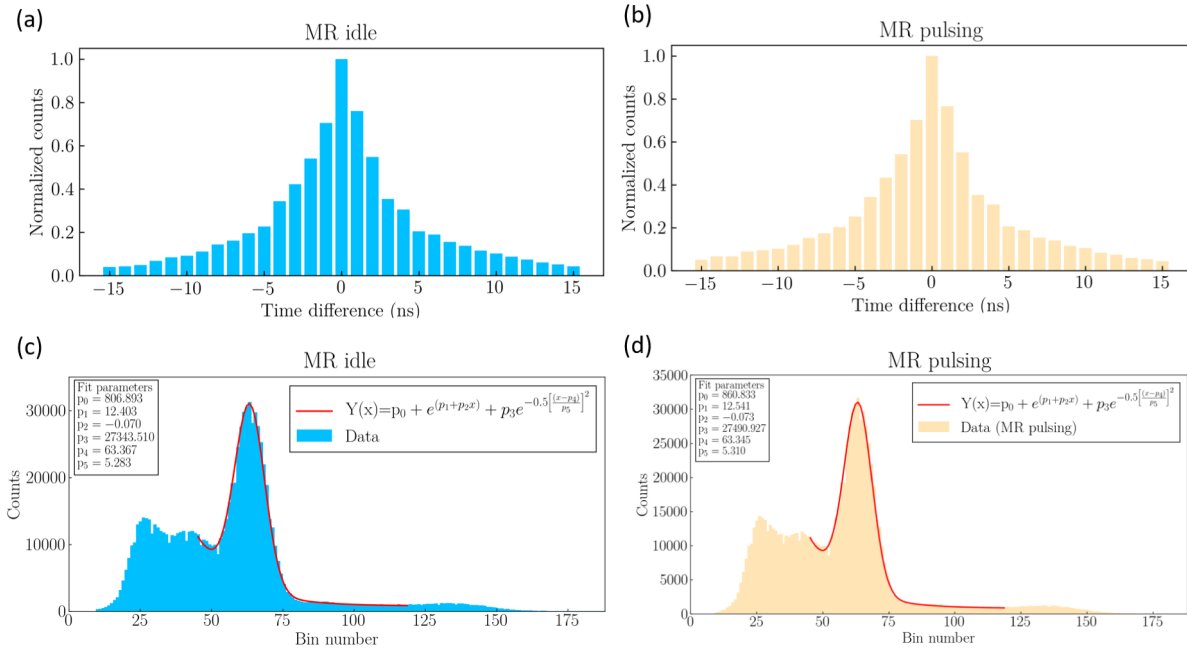


Fig. 11. Timing histograms obtained for one detector using respectively the MR idle (a) and MR pulsing (b) operating conditions. Energy histograms obtained for one detector using respectively the MR idle (c) and MR pulsing (d) operating conditions.

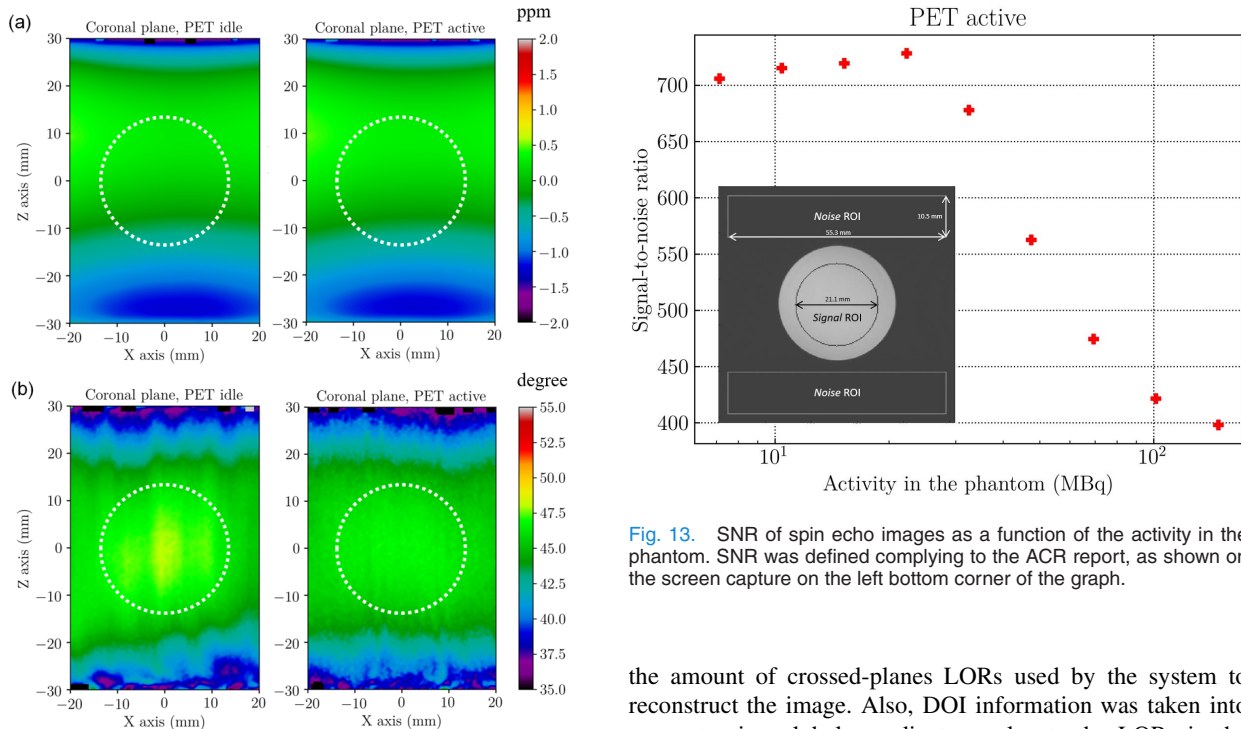


Fig. 12. (a) Principal magnetic field distortion map in ppm of B_0 field. (b) Flip angle maps, expressed in degrees. The expected flip angle is 45° . B_0 and B_1 are displayed for the two PET operating conditions. The white dotted lines indicate the analysed ROI boundaries.

strategies to deal with the histogramming of data to be used with FBP, trying to preserve DOI information [31]. We chose to reduce the maximum ring difference in SSRB to limit

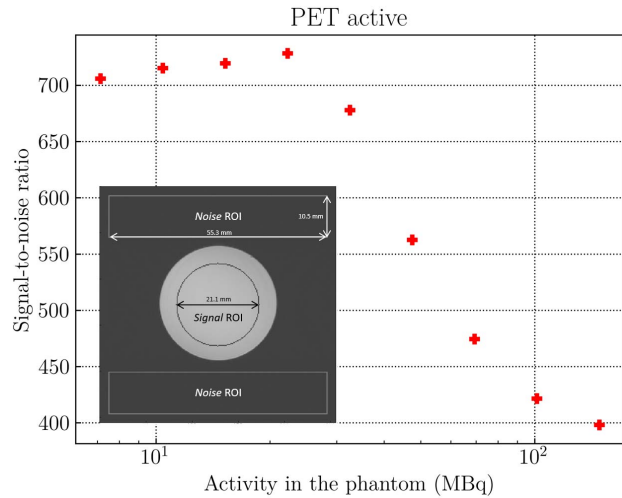


Fig. 13. SNR of spin echo images as a function of the activity in the phantom. SNR was defined complying to the ACR report, as shown on the screen capture on the left bottom corner of the graph.

the amount of crossed-planes LORs used by the system to reconstruct the image. Also, DOI information was taken into account using global coordinates to locate the LORs in the sinograms. However, transverse FWTM values were still found to be degraded at some offset positions due to a star-like artefact, with lines of excess activity a bit more pronounced in the tangential direction. The artefact shares similarities with those observed with other scanner geometries composed of a limited number of detector heads to form the ring [10], [32]. Moreover, resolutions measured at the axial FOV centre were

TABLE VII
SUMMARY OF THE PROTOTYPE SPECIFICATIONS AND COMPARISON WITH OTHER SMALL ANIMAL INTEGRATED PET/MR SYSTEMS

Systems	Large magnets			Compact dry magnets	
	MADPET4	Stortz <i>et al.</i>	HYPERION-II	SimPET	This study
Related articles	[5], [6]	[13]–[15]	[10]–[12]	[7], [8], [9]	
Compatible rodent size	mouse, rat	mouse	mouse, rat, rabbit	mouse	mouse, rat
MRI					
Magnetic flux density (T)	7	7	3	7, 1 [‡]	7
Clear bore size (mm)	300	200	600	200, 126 [‡]	240
RF coil internal diameter (mm)	31, 150	35	46, 160	35, 30 [‡]	65
B_0 distortion (ppm) / FOV (mm × mm) *	0.4 / (20 × 40)	0.3 / (35 × 70)	2.0 / (30 × 60)	0.4 / (35 × 60)	1.5 / (40 × 60)
PET					
Energy window (keV)	250 [§]	300-800	250-625	250-750	250-750
Internal ring diameter (mm)	88	60	210	64, 60 [‡]	116
Axial FOV (mm)	20	28	97	55, 50 [‡]	103
Temperature variation compensation	no	yes	yes	yes	yes
DOI effects compensation	yes	yes	no	no	yes
Radial SR at FOV centre (mm)	1.29	1.17	n/a	1.31	1.74
Tangential SR at FOV centre (mm)	1.29	1.35	n/a	1.14	1.69
FBP Volumetric SR at FOV centre (mm ³)	2.7	2.1	4.9	1.9	5.8
FBP Volumetric SR at FOV quarter (mm ³)	2.9	2.1	4.9	7.3	4.6
Maximum sensitivity (%)	0.7	2.2	4.0	3.4, 4.2 [‡]	7.5, 7.9 [†]
Mouse NECR peak (kcps)	29	21	407	42, 151 [‡]	300, 427 [†]
Mouse NECR peak (MBq)	103	15	46	15, 38 [‡]	35, 34 [†]
Mouse scatter fraction (%)	19	15	13	17, 22 [‡]	34, 24 [†]
Rat NECR peak (kcps)	n/a	n/a	n/a	n/a	96, 132 [†]
Rat NECR peak (MBq)	n/a	n/a	n/a	n/a	30, 28 [†]
Rat scatter fraction (%)	n/a	n/a	n/a	n/a	48, 41 [†]

*Approximated from the B_0 maps found in the related article. [†]Measured in the absence of the RF coil.

[§]Energy threshold (time-over-threshold method). [‡]Instrumental update of the SimPET, integrated in a 1-T permanent magnet.

slightly degraded by the presence of the axial inter ring gap of 1.68 mm and 3.36 mm respectively for the external and internal crystal layers. None of the above artefacts were identified with OSEM and, since the preclinical data are usually reconstructed using an iterative method like OSEM, the NEMA results might not reflect the *in vivo* performance of the system. For example, the 0.8 mm rods of the phantom were discernible on the ultra micro hot spot phantom with ten iterations (Fig. 10).

The drawback of an axial assembly in comparison with a continuous sensor is the presence of an interdetector area where no photons can be detected. One frequent consequence of this is the disruptive aspect of the sensitivity profiles ([5], [10]). However, only a slight perturbation of the sensitivity profile was observed on this system (Fig. 8). The loss of LOR caused by this central gap is insignificant relative to the total number of LORs collected in the FOV.

The NECR measurements revealed the ability of this system to deal with high counting rates, as summarized in Table VII. This can be explained by both instrumentation and electronics improvements. Indeed, the last generation J-Series SiPMs (SensL, Cork, Ireland), offering a high photon detection efficiency [33], was here combined with a FPGA firmware optimized for high count rate acquisitions. All our measurements, including the NECR acquisitions, have been performed by a real-time recording of the coincidence position and the photon energy, instead of a full raw capture board readout transfer to the capture PC acquisition processor. The count rate improvement brought by this method has been previously suggested by Hallen *et al.* [10]. The linearity of

the image count versus activity was verified on this system up to 40 MBq.

The attenuation and scattering of gamma rays in the RF coil caused a roughly 5% decrease in peak sensitivity, and 30% decrease in peak NECR in both rat and mouse configurations. This highlights the opportunity of further sensitivity and counting rate improvements by modification of the coil design.

B. MR Subsystem Performance

Regarding MR performance, the main concerns are the homogeneity of B_0 and B_1 and the SNR. These characteristics might be degraded by the integration of the PET subsystem in the MR bore, and during simultaneous scans. Moreover, B_0 heterogeneity can cause image distortions, inaccurate fat suppression, and SNR decrease [18]. B_0 homogeneity measurements were based on the phase difference map presented in the ACR guide. With this procedure, the phase difference between the two acquired phase maps is affected only by the field heterogeneity, which increases the accuracy of the result compared with other tests [18]. This test was thereby chosen by many authors for the B_0 homogeneity evaluation [6], [8], [15], [16]. This test is not strictly speaking a standardized method. As explained in the ACR report, it aims at being adapted individually by users for a longitudinal follow up. Nevertheless, it allows an approximate inter-system comparison. The homogeneity of the principal magnetic field was evaluated in the central-coronal plane of a phantom mimicking a rat. The results of the tests were in accordance with the manufacturer's specifications for the standalone magnet.

At the centre of the FOV, a variation of about 0.03 ppm/mm was observed regardless of the operating conditions. The homogeneity of the principal magnetic field is similar to that reported in other studies (Table VII).

Qualitatively, the B_1 distortions were found on the boundaries of the FOV, as expected. This was observed in other prototypes [6], [15].

C. PET/MR Interferences

During the conception of the system, particular attention was paid to the reduction of EM interferences between both modalities. In particular, the PET was designed to move the PET electronics out of the MR bore as much as possible. A bespoke copper cylinder was also included between the RF coil and the PET detectors. The choice of this RF shield material was a trade-off between several factors [34] such as skin depth and linear attenuation coefficient, in order to optimise the RF shielding without causing too much attenuation for the annihilation photons. The high scatter fractions measured on the PET detector (Table VII) might be due to the plastic material of the MR coil. Indeed, as shown in Table VII, the system scatter fraction of 34% obtained with the mouse phantom in the presence of the MR coil is reduced down to 24% when the coil is removed.

Regarding the influence of MRI on PET, the sensitivity, the energy resolution, the CTR, and the NECR, were found to be equivalent with and without MR pulsing. We were not able to compare these data with other systems, due to the lack of related literature. Like Weissler *et al.* [11], we did not notice any distortion of the image of the ultra micro hot spot phantom when the MR subsystem was pulsing. All these results demonstrated the EM immunity of the PET instrumentation and electronics with respect to the static magnetic field and RF, thanks to the design of the system (electronics located outside the magnet, EM shielding) and thanks to the ability of the PET to compensate for the gradient-induced temperature variation of the SiPM.

Regarding the influence of PET on MRI, B_0 and B_1 maps were similar with and without PET counting, thereby proving the absence of influence of the PET activity on the RF homogeneity. This is similar to the results obtained on the MADPET4 [6]. One notable result of the present study was the SNR decrease in spin echo images when the PET was counting. This was also described by Omidvari *et al.* [6] and Weissler *et al.* [11]. We furthermore observed that the SNR decrease, caused by an increase of the background noise, was strongly dependent on the amount of radioactivity in the phantom. This effect was only perceivable when the phantom was filled with an activity greater than 20 MBq, and when the PET was acquiring counts. The SNR fully recovered without any latency and regardless of the activity, after the PET acquisition. These results suggest that there is a detectable residual radio frequency interference between the PET electronics and the MR RF coil and bore shield.

V. CONCLUSION

This article presents the design and performance of a new simultaneous PET/MR preclinical prototype. The system

allows the acquisition of a rodent whole body image in a single step. It relies on a dual octagonal assembly of sixteen SiPM PET detectors fully integrated in the bore of a compact 7 T dry magnet. A bore shield prevents EM interferences. The bias voltage of the SiPM is adjusted in real-time to compensate for the temperature variations of the PET detector. The PET subsystem is highly sensitive and allows high count rates acquisitions. Indeed, the peak absolute sensitivity is 7.5%, and the peak NECR is 96.4 kcps at 30.2 MBq and 132.3 kcps at 28.4 MBq respectively for the rat-like and mouse-like NEMA count rate phantoms. The radioactivity is accurately quantified up to 40 MBq. At high activity, MR images suffer from an SNR decrease in proportion to the activity in the FOV. Regarding MRI, the magnetic field homogeneity meets what is observed with a standalone magnet. Moreover, no major modification of the PET and MR performance was observed during simultaneous imaging.

ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to thank the following persons for their contribution. The team of the Nuclear Medicine Department of the Georges-François Leclerc Cancer Centre. B. Collin and A. Oudot from the CGFL preclinical facility. W. Scott-Jackson, G. Balmer, A. Camacho, F. Chaumard, J. Brown, C. Cirel, T. Becker, and D. Taylor from MR-Solutions Ltd.

REFERENCES

- [1] C. S. Levin, S. H. Maramraju, M. M. Khalighi, T. W. Deller, G. Delso, and F. Jansen, "Design features and mutual compatibility studies of the Time-of-Flight PET capable GE SIGNA PET/MR system," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 35, no. 8, pp. 1907–1914, Aug. 2016. [Online]. Available: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7429780/>
- [2] B. J. Pichler, H. F. Wehrl, A. Kolb, and M. S. Judenhofer, "Positron emission Tomography/Magnetic resonance imaging: The next generation of multimodality imaging?" *Seminars Nucl. Med.*, vol. 38, no. 3, pp. 199–208, May 2008. [Online]. Available: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000129980800024X>
- [3] T. Y. Song, H. Wu, S. Komarov, S. B. Siegel, and Y.-C. Tai, "A sub-millimeter resolution PET detector module using a multi-pixel photon counter array," *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 9, pp. 2573–2587, May 2010. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0031-9155/55/i=9/a=010?key=crossref.e60772c695c55%76cb2935574c60ad27d>
- [4] A. J. Gonzalez *et al.*, "A PET design based on SiPM and monolithic LYSO crystals: Performance evaluation," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 63, no. 5, pp. 2471–2477, Oct. 2016. <http://ieeexplore.ieee.org/document/7494679/>
- [5] N. Omidvari *et al.*, "PET performance evaluation of MADPET4: A small animal PET insert for a 7 t MRI scanner," *Phys. Med. Biol.*, vol. 62, no. 22, pp. 8671–8692, Nov. 2017. [Online]. Available: <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aa910d>
- [6] N. Omidvari, G. Topping, J. Cabello, S. Paul, M. Schwaiger, and S. I. Ziegler, "MR-compatibility assessment of MADPET4: A study of interferences between an SiPM-based PET insert and a 7 t MRI system," *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 9, May 2018, Art. no. 095002. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0031-9155/63/i=9/a=095002?key=crossref.51e538e145%7d92a840e3697fa9d083a4>
- [7] G. B. Ko *et al.*, "Evaluation of a silicon photomultiplier PET insert for simultaneous PET and MR imaging: Silicon photomultiplier PET insert for simultaneous PET/MRI," *Med. Phys.*, vol. 43, no. 1, pp. 72–83, Dec. 2015, doi: [10.1118/1.4937784](https://doi.org/10.1118/1.4937784).
- [8] G. B. Ko *et al.*, "Simultaneous multiparametric PET/MRI with silicon photomultiplier PET and ultra-high-field MRI for small-animal imaging," *J Nucl Med*, vol. 57, no. 8, pp. 1309–1315, Aug. 2016. [Online]. Available: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.170019>

- [9] J.-W. Son *et al.*, "SimPET: A preclinical PET insert for simultaneous PET/MR imaging," *Mol. Imag. Biol.*, vol. 22, no. 5, pp. 1208–1217, Apr. 2020. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/s11307-020-01491-y>
- [10] P. Hallen *et al.*, "PET performance evaluation of the small-animal hyperion II d PET/MRI insert based on the NEMA NU-4 standard," *Biomed. Phys. Eng. Exp.*, vol. 4, no. 6, Oct. 2018, Art. no. 065027. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/2057-1976/4/i=6/a=065027?key=crossref.dce37ba0dce%633b235d5c17229d824ab>
- [11] B. Weissler *et al.*, "MR compatibility aspects of a silicon photomultiplier-based PET/RF insert with integrated digitisation," *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 17, pp. 5119–5139, Sep. 2014. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0031-9155/59/i=17/a=5119?key=crossref.f698467e5f%875e05e9eb0e29d0d460a>
- [12] B. Weissler *et al.*, "A digital preclinical PET/MRI insert and initial results," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 34, no. 11, pp. 2258–2270, Nov. 2015. [Online]. Available: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7097723/>
- [13] G. Stortz *et al.*, "Performance of a PET insert for high-resolution small-animal PET/MRI at 7 tesla," *J. Nucl. Med.*, vol. 59, no. 3, pp. 536–542, Mar. 2018. [Online]. Available: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.116.187666>
- [14] A. L. Goertzen *et al.*, "First results from a high-resolution small animal SiPM PET insert for PET/MR imaging at 7T," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 63, no. 5, pp. 2424–2433, Oct. 2016. <http://ieeexplore.ieee.org/document/7485872/>
- [15] J. D. Thiessen *et al.*, "MR-compatibility of a high-resolution small animal PET insert operating inside a 7 T MRI," *Phys Med Biol.*, vol. 61, no. 22, pp. 7934–7956, Nov. 2016. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0031-9155/61/i=22/a=7934?key=crossref.a15f5fba93d%660ad4c3483dde0091cda>
- [16] J. Wehner *et al.*, "MR-compatibility assessment of the first preclinical PET-MRI insert equipped with digital silicon photomultipliers," *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, no. 6, pp. 2231–2255, Mar. 2015. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0031-9155/60/i=6/a=2231?key=crossref.c3351a1ebf17%e41dc0696273a3095812>
- [17] *Performance measurements of small animal positron emission tomographs*, National Electrical Manufacturers Association, Rosslyn, AN, USA, 2008.
- [18] *2015 Magnetic resonance imaging quality control manual*, Amer. College Radiol., Reston, VA, USA, Oct. 2015.
- [19] P. M. Däppenbecker *et al.*, "Development of an MRI-compatible digital SiPM detector stack for simultaneous PET/MRI," *Biomed. Phys. Eng. Exp.*, vol. 2, no. 1, Feb. 2016, Art. no. 015010. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/2057-1976/2/i=1/a=015010?key=crossref.dbcd1637920%309720d553e685916f2>
- [20] J. M. Vrigneaud *et al.*, "Initial performance evaluation of a preclinical PET scanner available as a clip-on assembly in a sequential PET/MRI system," *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 12, Jun. 2018, Art. no. 125007. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0031-9155/63/i=12/a=125007?key=crossref.086b1d494%097fe53e3d6e5ac25b9355>
- [21] (2012). *Matrix Readout System for Nuclear Medicine Detection*. [Online]. Available: <http://www.sensl.com/downloads/ds/UM-MatrixSM9.pdf>
- [22] C.-Y. Liu and A. L. Goertzen, "Improved event positioning in a gamma ray detector using an iterative position-weighted centre-of-gravity algorithm," *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, no. 14, pp. N189–N200, Jul. 2013. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0031-9155/58/i=14/a=N189?key=crossref.63bc4b7ac05%2987398d186af29430554>
- [23] J. Du, X. Bai, and S. R. Cherry, "Performance comparison of depth-encoding detectors based on dual-ended readout and different SiPMs for high-resolution PET applications," *Phys. Med. & Biol.*, vol. 64, no. 15, p. 15NT03, Aug. 2019. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ab1c37>
- [24] M. E. Daube-Witherspoon and G. Muehlechner, "Treatment of axial data in three-dimensional PET," *J. Nucl. Med.*, vol. 28, no. 11, pp. 1717–1724, 1987.
- [25] F. H. Fahey, "Data Acquisition in PET Imaging," *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 30, no. 2, p. 12, 2002.
- [26] H.-T. Chen, C.-M. Kao, B. C. Penney, and C.-T. Chen, "Evaluation of an energy-based method for scatter correction in positron emission tomography," in *Proc. IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, San Diego, CA, USA, Dec. 2006, pp. 3297–3304. [Online]. Available: <http://ieeexplore.ieee.org/document/4179754/>
- [27] R. A. Ackermann, K. G. Herd, and W. E. Chen, "Advanced Cryocooler Cooling for MRI Systems," in *Cryocoolers*, R. G. Ross, Ed. Boston, MA, USA: Kluwer, 2002, pp. 857–867. [Online]. Available: http://link.springer.com/10.1007/0-306-47090-X_101
- [28] J. Wang, W. Mao, M. Qiu, M. B. Smith, and R. T. Constable, "Factors influencing flip angle mapping in MRI: RF pulse shape, slice-select gradients, off-resonance excitation, and B0 inhomogeneities," *Magn. Reson. Med.*, vol. 56, no. 2, pp. 463–468, Aug. 2006. [Online]. Available: <http://doi.wiley.com/10.1002/mrm.20947>
- [29] U. Klose, "Measurement sequences for single voxel proton MR spectroscopy," *Eur. J. Radiol.*, vol. 67, no. 2, pp. 194–201, Aug. 2008. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X08001897>
- [30] P. Hallen, D. Schug, and V. Schulz, "Comments on the NEMA NU 4-2008 standard on performance measurement of small animal positron emission tomographs," *EJNMMI Phys.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–20, Dec. 2020. [Online]. Available: <https://ejnmphys.springeropen.com/articles/10.1186/s40658-020-0279-2>
- [31] G. Stortz *et al.*, "Characterization of a new MR compatible small animal PET scanner using monte-carlo simulations," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 60, no. 3, pp. 1637–1644, Jun. 2013. [Online]. Available: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6515698/>
- [32] A. Etxebeste *et al.*, "Study of sensitivity and resolution for full ring PET prototypes based on continuous crystals and analytical modeling of the light distribution," *Phys. Med. Biol.*, vol. 64, no. 3, Jan. 2019, Art. no. 035015. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aaf7ba>
- [33] M. Amirshadi *et al.*, "NEMA NU-4 2008 performance evaluation of Xtrim-PET: A prototype SiPM-based preclinical scanner," *Med Phys.*, vol. 46, no. 11, pp. 4816–4825, Aug. 2019. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mp.13785>
- [34] P. M. Duppenbecker *et al.*, "Gradient transparent RF housing for simultaneous PET/MRI using carbon fiber composites," in *Proc. Nuclear Sci. Symp. Med. Imag. Conf. (NSS/MIC)*, Anaheim, CA, USA, Oct. 2012, pp. 3478–3480. [Online]. Available: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6551793/>

TROISIÈME PARTIE

APPLICATIONS DE LA TEP/IRM PRÉCLINIQUE

Mise en oeuvre de l'imagerie cardioTEP/IRM

Sommaire

6.1	Vue d'ensemble des expérimentations de cardio TEP/IRM	222
6.2	Notions d'anatomie et physiologie cardiaque	223
6.2.1	Notions d'anatomie cardiovasculaire	223
6.2.2	Anatomie cardiovasculaire : homme <i>vs</i> rongeur	225
6.2.3	Notions de physiologie cardiaque	225
6.3	Première étude : conception du protocole et étude de faisabilité	227
6.3.1	Acquisition du signal électrocardiographique	227
6.3.2	Acquisition du signal de cardio IRM	231
6.3.3	Acquisition et reconstruction en cardio TEP	239
6.4	Deuxième étude : imagerie cardiaque TEP/IRM simultanée	247
6.4.1	Préparation du matériel et adaptation du protocole d'imagerie	247
6.4.2	Validation de la mesure volumique sur fantôme	248
6.4.3	Présentation de l'étude pilote de cardio TEP/IRM simultanée	250
6.5	Troisième étude : suivi de dysfonction cardiaque par TEP/IRM simultanée	256
6.5.1	Matériel et méthode	256
6.5.2	Résultats	256
6.6	Discussion des résultats et conclusions de l'étude	265

La troisième partie de ce manuscrit est consacrée aux applications précliniques de la TEP/IRM. Les expérimentations *in vivo* présentées dans les Chapitres 6 et 7 ont été conduites sur le système décrit au Chapitre 4, dans le strict respect de la législation en vigueur (directive 2010/63/EU) concernant l'utilisation des animaux de laboratoire. Le protocole de ces expérimentations a été préalablement validé par un comité d'éthique accrédité et par le Ministère de la Recherche ¹.

Ce sixième chapitre traite de l'imagerie TEP/IRM cardiaque préclinique. Il est composé d'une brève introduction aux notions d'anatomie et de physiologie cardiaque, suivie d'une synthèse de la mise en oeuvre de ce type d'imagerie, effectuée entre 2016 et 2020 sur la Plateforme d'Imagerie et de Radiothérapie Précliniques (PIRP) du Centre Georges-François Leclerc à Dijon. Ces expérimentations sont le fruit d'une collaboration entre le service de Médecine Nucléaire du CGFL, le Laboratoire ImViA (EA 7535) de l'Université de Bourgogne-Franche-Comté et la société MR Solutions Ltd (Guildford, Surrey, UK).

1. Référence : C2EA Grand Campus numéro 105, Project 6191.

6.1 Vue d'ensemble des expérimentations de cardio TEP/IRM

L'apport de l'imagerie moléculaire dans le domaine de la cardiologie et les bénéfices de la multimodalité ne sont plus à démontrer. L'émergence des systèmes TEP/IRM totalement intégrés constitue une avancée supplémentaire. En effet, contrairement aux appareils hybrides séquentiels, les systèmes d'imagerie simultanée offrent la possibilité d'étudier la fonction cardiaque aux travers de jeux de données complémentaires acquis dans des conditions physiologiques rigoureusement identiques. Concernant l'évaluation fonctionnelle, grâce à son excellente résolution spatiale et temporelle, l'IRM est aujourd'hui la modalité de référence pour la mesure des volumes ventriculaires. La TEP/IRM simultanée permet de comparer les volumes obtenus en TEP aux volumes de référence fournis par l'IRM du même animal, en s'affranchissant de tout biais physiologique entre les deux examens. Ceci ouvre la voie à la validation des études par TEP de la fonction ventriculaire gauche ce qui n'a jamais pu être fait de manière parfaitement satisfaisante en l'absence de mesures simultanées par les deux techniques. La TEP/IRM a vocation à devenir la technique de choix pour l'étude de la fixation myocardique d'une molécule marquée détectable en TEP, conjointement à l'étude de la morphologie et de la fonction myocardique en IRM.

L'utilisation conjointe de la TEP et de l'IRM génère en revanche un certain nombre de difficultés techniques qui doivent être attentivement prises en considération pour ne pas nuire à la fiabilité des résultats. C'est pourquoi un travail préparatoire d'étalonnage et de paramétrage des systèmes d'acquisition (TEP, IRM, électrocardiogramme) est un prérequis essentiel à ce type d'études.

L'objectif des travaux de thèse présentés dans ce chapitre était de développer et de valider une procédure d'évaluation fonctionnelle en TEP/IRM chez le rongeur, et de statuer sur la pertinence des résultats offerts par la TEP dans ce domaine, par comparaison avec l'IRM pris en référence. Ces analyses ont été réalisées sur les données acquises par l'équipe de la PIRP dans le cadre de travaux de recherche portant sur le diagnostic précoce des dysfonctions cardiaques induites par les chimiothérapies anticancéreuses. En particulier, un modèle de dysfonction cardiaque induit par une anthracycline, la doxorubicine, a été mis au point par l'équipe chez le rat Wistar. Cette nouvelle série d'acquisitions *in vivo* a été conduite au travers de trois grandes études décrites ci-dessous.

Étude 1. La première partie du chapitre expose la conception d'un protocole d'évaluation de la fonction cardiaque chez le rat. Ce protocole a ensuite été éprouvé *in vivo* lors d'une première étude de faisabilité menée sur la TEP/IRM de la Phase 2B du projet IMAPPI (voir en page 9). Cette première étude a inclus douze examens TEP/IRM chez le rat Wistar sain. Elle a notamment permis l'optimisation du protocole d'acquisition des données. Les résultats ont démontré la faisabilité de ce type d'imagerie mais ont également mis en évidence un écart important entre le volume ventriculaire mesuré en TEP et la mesure de référence (IRM). Ces résultats ont fait l'objet d'une communication dans un congrès international (Vrigneaud *et al.*, 2016). Comme exposé dans l'Avant-Propos de ce manuscrit, l'imagerie séquentielle a rapidement montré certaines limites qui n'ont pu être dépassées que par la conception d'un système totalement intégré.

Étude 2. Le protocole implémenté à l'étape 1 a ensuite été appliqué à une deuxième série d'expérimentations longitudinales menées cette fois sur le système TEP/IRM simultané (Phase 3 du projet IMAPPI) durant six semaines. Cette étude pilote a impliqué huit rats Wistar, parmi lesquels quatre sujets sains, et quatre porteurs du modèle de dysfonction cardiaque précédemment évoqué. Les analyses ont montré un meilleur accord entre les volumes ventriculaires mesurés par TEP et ceux obtenus avec la méthode de référence, par rapport à l'étude de faisabilité antérieure. Ces données ont été présentées en congrès international (Courteau *et al.*, 2018).

Étude 3. Après l'étude pilote, le système TEP/IRM intégré a bénéficié d'une importante mise à jour électronique et logicielle incluant une optimisation des corrections de l'algorithme 3D-OSEM. Cette mise à jour a contribué à l'amélioration des performances du système.

La troisième étape des expérimentation, réalisée sur une version stabilisée du prototype mis à jour, a consisté en un suivi longitudinal de dix rats (durant sept semaines), parmi lesquels cinq animaux sains et cinq traités à la doxorubicine. L'analyse des images a été réalisée par deux opérateurs après une phase d'entraînement destinée à normaliser leurs pratiques.

6.2 Notions d'anatomie et physiologie cardiaque

Cette section décrit brièvement l'organisation du système cardiovasculaire, la morphologie du cœur, et les phénomènes en jeu dans le mécanisme de contraction-décontraction du muscle cardiaque.

6.2.1 Notions d'anatomie cardiovasculaire

Du stade embryonnaire primordial jusqu'à la mort du sujet, le cœur, organe moteur de la circulation sanguine, se contracte (phase de *systole*) et se décontracte (phase de *diastole*) de façon ordonnée, rythmique et involontaire, pour assurer en continu la circulation du sang à travers l'organisme. (Katz, 2011, p. 7). Le mouvement associé au cycle cardiaque combine une contraction, un rétrécissement, et une torsion du cœur. Outre les gaz du sang, l'appareil cardiovasculaire assure le transport d'une grande variété de cellules et de composés biochimiques indispensables à la nutrition, à l'immunité, ou encore à l'hémostase. Le cœur est situé dans la cage thoracique à gauche du plan médian, entre les poumons, devant la colonne vertébrale, en regard du sternum et des côtes, et au-dessus du diaphragme. La circulation sanguine est illustrée en figure 6.1. Deux circuits distincts assurent l'irrigation de l'organisme (Katz, 2011, p. 1).

- La circulation systémique assure l'expulsion du contenu du ventricule gauche dans l'artère aorte et ses ramifications. L'aorte alimente les organes en oxygène grâce aux capillaires sanguins qui irriguent les tissus. La veine cave supérieure et de la veine cave inférieure assurent le retour du sang chargé de dioxyde de carbone à l'oreillette droite. Le sang est ensuite transféré de l'oreillette droite au ventricule droit, et poursuit son trajet dans la circulation pulmonaire.
- La circulation pulmonaire conduit le sang riche en dioxyde de carbone du ventricule droit aux poumons via l'artère pulmonaire. Le retour du sang riche en oxygène vers l'oreillette gauche se fait par la veine pulmonaire. Le sang passe de l'oreillette gauche au ventricule gauche. Puis, le contenu de ce dernier est expulsé vers les organes.

Les contractions cardiaques sont assurées par un muscle strié, le myocarde, creusé de quatre cavités : une oreillette (ou *atrium*) gauche, un ventricule gauche, une oreillette droite, et un ventricule droit. Oreillettes et ventricules sont pourvus d'orifices munis de valves (figure 6.2). Les valves sont maintenues par des cordages fibreux unis à des saillies musculaires du ventricule, nommées piliers. Elles assurent le sens unique de circulation du flux sanguin.

Chez les mammifères, un épais septum sépare les parties gauches et droites du cœur. Le tissu myocardique est réparti proportionnellement à l'effort mécanique produit par chacune de ses parties. Ainsi, le ventricule gauche chargé d'expulser le sang à tout l'organisme sous haute pression dispose d'un volume musculaire plus important que le ventricule droit, qui envoie le sang aux poumons sous faible pression. La densité du myocarde varie elle aussi localement pour offrir une plus grande résistance à la pression et une plus grande fermeté au niveau du ventricule gauche. La masse myocardique est essentiellement constituée des cardiomyocytes, cellules musculaires chargées de la contraction (Treuting *et al.*, 2018, p. 183).

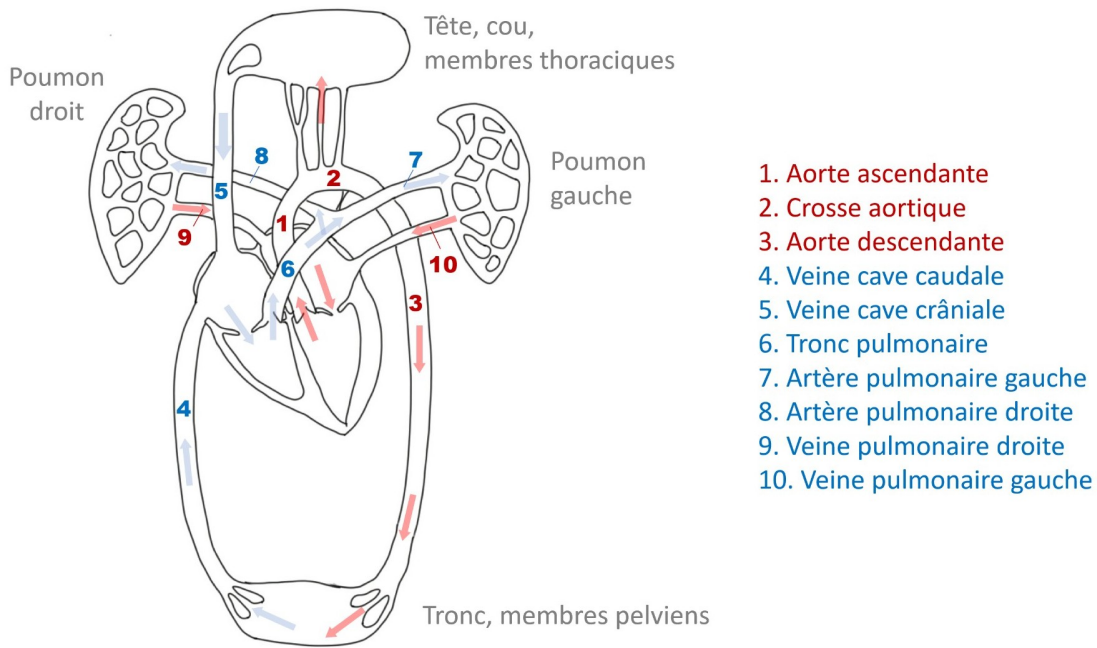
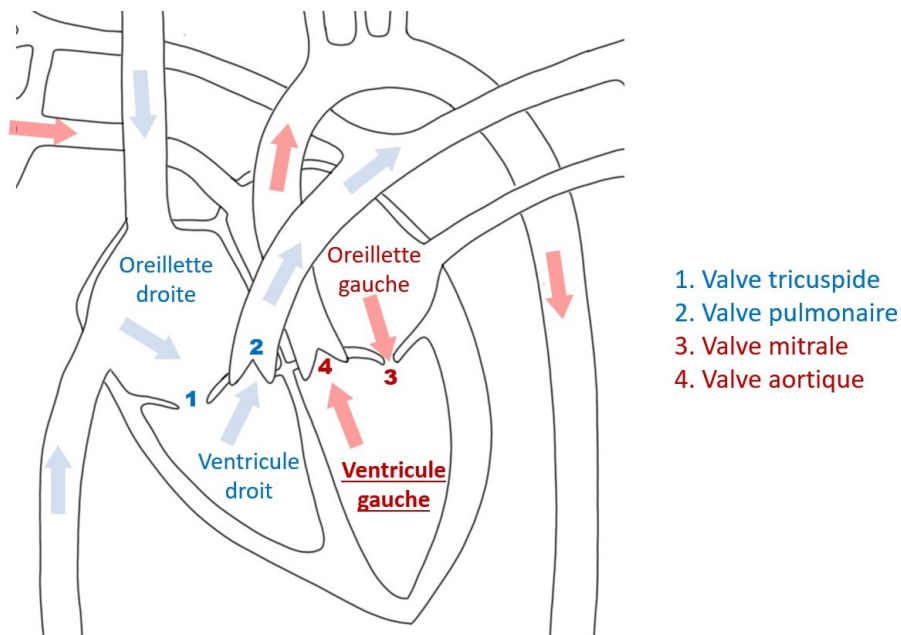


FIGURE 6.1 – Anatomie du système cardiovasculaire chez le rongeur.

FIGURE 6.2 – Emplacement des oreillettes (ou *atria*) et des valves cardiaques.

Le myocarde est entouré de deux tuniques, l'endocarde et le péricarde (figure 6.3). L'endocarde tapisse la face interne des cavités cardiaques. Le péricarde constitue une couche externe au myocarde. Il est constitué d'un feuillet viscéral adhérent au myocarde, auquel se superpose un feuillet pariétal, l'épicarde. Une faible quantité de liquide assure la lubrification de l'interface entre les deux feuillets, facilitant ainsi le mouvement du cœur dans le thorax.

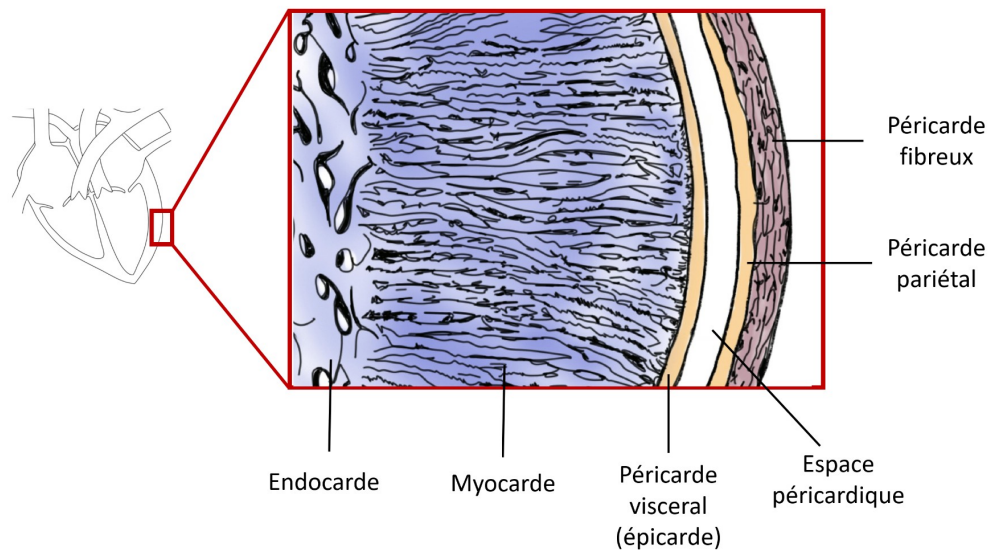


FIGURE 6.3 – Tuniques du myocarde.

6.2.2 Anatomie cardiovasculaire : homme *vs* rongeur

L'orientation du cœur est corrélée à la forme générale du thorax et dépend de facteurs tels que la posture (bipèdes, quadripèdes) et le milieu de vie (aquatique, terrestre). Globalement, la forme du cœur évoque un cône. La pointe de ce cône (ou *apex*) est orientée vers l'avant, vers le bas et vers la gauche du corps. Sa base dorso-crâniale est quant à elle inclinée de 40° par rapport au sternum. Le cœur est plus ovale chez le rongeur. La morphologie du cœur varie entre les individus d'une même espèce en fonction de paramètres tels que l'âge, le sexe, la condition physique et la taille.

Chez l'homme comme chez le rat, le cœur représente environ 0.5% de la masse corporelle. Quelques données comparatives homme/rongeurs sont fournies dans le tableau 6.1. L'épaisseur du ventricule gauche représente environ 1.5 mm à 2.5 mm et 1 cm respectivement chez le rat et chez l'homme. Pour le ventricule droit, ces épaisseurs sont respectivement de 0.5 mm à 1 mm et de 2 à 3 mm. La différence morphologique entre les ventricules est très marquée chez le rat. En imagerie préclinique, la mesure du volume du ventricule droit peut s'avérer difficile. D'autres points de divergence anatomique concernent la localisation des artères coronaires chargées de l'irrigation du myocarde, la structure des valves cardiaques, ou encore l'épaisseur des tuniques. Par ailleurs, les rongeurs disposent d'une paroi artérielle plus fine, et leurs veines pulmonaires sont riches en cardiomyocytes. Outre ces considérations morphologiques, la fréquence cardiaque du rongeur est très supérieure à celle de l'homme (tableau 6.1).

6.2.3 Notions de physiologie cardiaque

Contraction du myocarde

Plusieurs propriétés du myocarde le distinguent des muscles squelettiques du corps. En premier lieu, sa contraction n'est pas déclenchée par l'arrivée d'un influx nerveux en provenance du cerveau, mais spontanément générée par le cœur lui-même. Seule la fréquence cardiaque est modulée par l'activité neuronale et hormonale. D'autre part, les cardiomyocytes ne sont pas électriquement isolés les uns des autres. En conséquence, la durée de l'influx nerveux qui commande leur contraction est longue en comparaison de celui commandant les muscles squelettiques. C'est pourquoi un unique influx nerveux suffit à initier et à maintenir la systole grâce à sa propagation à travers les cellules conductiles concentrées en un réseau de faisceaux et de noeuds (illustré en figure 6.4).

	Homme	Rat	Souris
Longueur du grand axe (mm)	120	10	7
Diamètre maximal (mm)	90	4	4
Masse (g)	300	0.5 à 2.5	0.10 à 0.15
Fréquence cardiaque (BPM)	60 à 100	300 à 400	350 à 700
Volume ventriculaire gauche (mL)	60 à 70	0,2	0,03
Épaisseur ventricule gauche (mm)	12 à 15	1.5 à 2.7	1.5 à 1.8

Tableau 6.1 – Ordres de grandeur de quelques données anatomiques et physiologiques du cœur chez l'homme, le rat, et la souris, pour des individus adultes et sains. Données issues de [Treuting et al. \(2018, pp. 164, 171\)](#) et [Makowski et al. \(2010\)](#). Les données volumiques font références à un volume moyenné sur le cycle et sont données à titre indicatif pour une comparaison d'échelle entre l'homme et l'animal

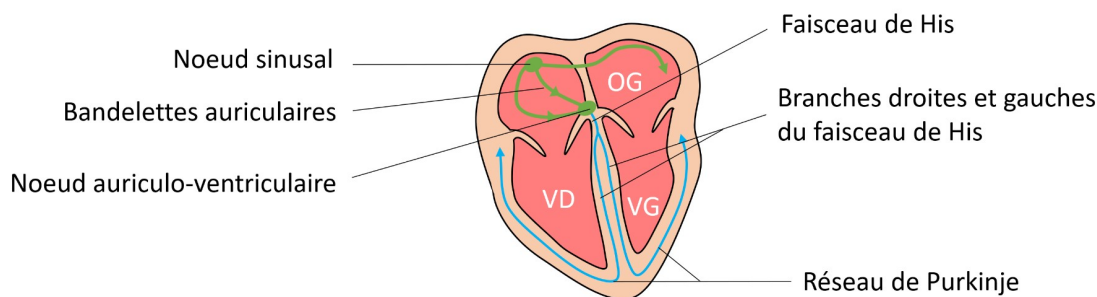


FIGURE 6.4 – Fibres conductrices du potentiel d'action cardiaque.

Cette étape préfigure la transmission de l'influx aux fibres musculaires cardiaques contractiles, de volume prépondérant dans le myocarde. L'arrivée de l'influx nerveux génère un *potentiel d'action* consistant en une modification locale de la polarité membranaire des cellules des fibres conductiles. Des ions calcium Ca^{2+} pénètrent dans la cellule et provoquent une réaction en chaîne conduisant à l'activation de filaments d'actine et myosine et *in fine* à la contraction. En téléstole, une pompe membranaire évacue les ions calcium du cytoplasme cellulaire ([Kurachi et al., 2001, 4](#)), ce qui initie la diastole.

Voies métaboliques utilisées par le myocarde

Le fonctionnement du myocarde requière une grande quantité d'énergie, qui est fournie par le métabolisme des acides gras et du glucose. Les acides gras sont le substrat préférentiel du myocarde lorsque celui-ci est normalement perfusé. Cependant, il arrive que la glycolyse anaérobie devienne la source prépondérante de production d'énergie, dans un contexte pathologique ([Rosendorff, 2013, p. 208](#)). Or, le rendement énergétique de la glycolyse anaérobie est inférieur à celui de l'oxydation des acides gras. Le basculement du métabolisme des acides gras vers la glycolyse entraîne une majoration de la consommation de glucose, qui peut être mise en évidence par la TEP au ^{18}F -fluorodeoxyglucose. L'évaluation du métabolisme cardiaque par imagerie TEP est donc une voie possible de détection précoce de la souffrance cardiaque.

En plus de fournir des renseignements métaboliques, les données de TEP acquises au ^{18}F -FDG peuvent permettre d'évaluer la fraction d'éjection ventriculaire (définie par la relation 6.1), bien qu'à ce jour l'IRM cardiaque reste la technique de référence pour cet examen.

Évaluation fonctionnelle de la contractilité du myocarde

L'évaluation fonctionnelle consiste à quantifier la capacité du myocarde à se contracter. Plusieurs métriques rendent compte de la contractilité du cœur (Kurachi *et al.*, 2001, p. 15).

- La courbe pression-volume de la fonction ventriculaire a l'inconvénient de nécessiter la mesure de la pression intraventriculaire gauche ce qui est impossible de manière non invasive.
- La courbe pression-vitesse, utile pour décrire les muscles striés, renseigne ici sur la variation temporelle de la contraction du muscle cardiaque. Le taux de développement de pression est un indicateur dérivé de la courbe pression-vitesse.
- La relation pression-volume télésystolique est le meilleur indicateur de la contractilité cardiaque.
- Enfin, la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou droite (FEVG, FEVD) définie par la relation 6.1, se distingue des indices précédemment cités par sa capacité à être mesurée de façon non invasive, par imagerie (échographie, imagerie nucléaire, IRM). La FEVG est un indicateur robuste et facilement accessible de la contractilité du cœur.

$$FEV = \frac{VTD - VSD}{VTD} \quad (6.1)$$

Dans cette relation, VTD représente le volume télédiastolique (volume du ventricule en fin de diastole) et VTS est le volume télésystolique (volume du ventricule en fin de systole). La différence (VTD-VTS) exprime le volume de sang éjecté (*stroke volume*).

6.3 Première étude : conception du protocole et étude de faisabilité

L'imagerie cardiaque préclinique représente un réel défi technologique. En effet, la faible dimension du cœur des rongeurs, la haute fréquence de leurs battements cardiaques et la turbulence sanguine qui en résulte rendent ce type d'examen complexe par rapport à une imagerie corps entier classique. Cette section a pour objectif d'exposer la conception du protocole expérimental appliqué au cours des études cardiaques évoquées en introduction du chapitre, et d'en justifier les paramètres.

6.3.1 Acquisition du signal électrocardiographique

L'imagerie dynamique du cœur implique nécessairement une synchronisation du système d'acquisition avec le mouvement cardiaque. Cette synchronisation est basée sur la mesure en continu de signaux résultant de l'activité électrique du cœur, dont le principe physiologique a été brièvement présenté en section 6.2.3. Le tracé temporel de ces signaux est désigné par le terme d'électrocardiogramme (ECG). La qualité de l'ECG d'un animal conditionne la qualité des images produites et leur interprétabilité. Pour toutes ces raisons, l'acquisition des données nécessite l'emploi de séquences d'IRM et de protocoles d'acquisition/reconstruction TEP particuliers.

6.3.1.1 Généralités sur le signal électrocardiographique

Le muscle cardiaque peut être représenté schématiquement comme un dipôle électrique résultant de la distribution des sources de courant au sein du myocarde (Kurachi *et al.*, 2001, p. 133). Le *courant* se définit ici comme la variation spatiotemporelle de la densité de porteurs de charge, principalement représentés par les ions sodium, potassium et calcium. L'activité électrique du muscle cardiaque et celle des milieux conducteurs qui l'entourent se projettent sur la surface thoracique et produisent des différences de potentiel mesurables. Les premières études visant à capter l'activité électrique du cœur par des électrodes cutanées disposées sur le thorax datent de

la fin du dix-neuvième siècle. [Cajavilca et Varon \(2008\)](#) ont décrit l'histoire et les étapes clés de cette technologie encore très largement utilisée de nos jours. Willem Einthoven (1860-1927) fut un pionnier du domaine. Ses travaux sur les prémices de l'électrocardiogramme lui ont valu le Prix Nobel de médecine en 1924. Les mécanismes fondamentaux à l'origine de la projection des signaux électriques du cœur en surface du corps et le formalisme permettant de les décrire ont été exposés en détail par [Rudy \(2001\)](#). Outre son intérêt en imagerie cardiaque, l'ECG est un outil de diagnostic des modifications anatomiques, hémodynamiques ou métaboliques. Il reste l'examen de référence des arythmies. Un ECG clinique à visée diagnostique est classiquement réalisé avec douze électrodes, comme illustré en figure 6.5. Plus précisément, le signal périodique résultant se décompose en une onde P, un complexe QRS, et une onde T ([Rosendorff, 2013, pp. 95 et suiv.](#)).

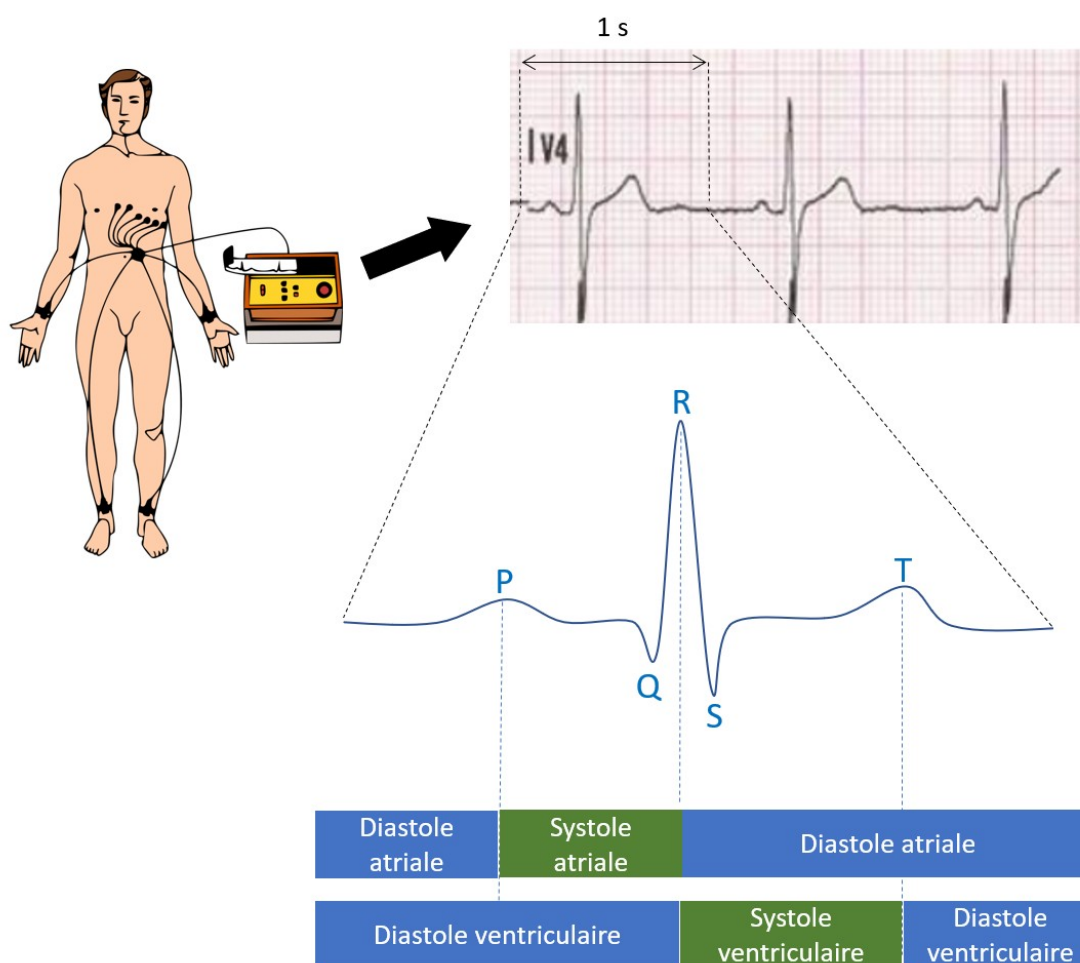


FIGURE 6.5 – Emplacement des électrodes et du tracé d'ECG chez l'homme.

En règle générale, en imagerie cardiaque préclinique, l'ECG n'est pas utilisé à des fins diagnostiques. Il est un outil de synchronisation de l'acquisition des données avec les battements du cœur de l'animal. L'interprétation du tracé électrocardiographique dépasse donc le cadre de ce manuscrit et nous nous limiterons ici à une description du matériel IRM-compatible et à une présentation de la méthode d'acquisition et d'exploitation du signal ECG dans le présent contexte. Il faut cependant remarquer que certains auteurs tels que [O h-Ici et al. \(2016\)](#) font état d'une utilisation diagnostique de l'ECG dans le contexte très spécifique de l'évaluation de l'ischémie et de la perfusion myocardique par IRM.

L'obtention d'une IRM cardiaque dénuée de flou cinétique requiert l'utilisation d'une séquence

rapide, obtenue par la réduction du TR ou la limitation du nombre de lignes du plan de Fourier. Avec les séquences *classiques*, ce paramétrage dégrade sensiblement la qualité d'image. Une solution consiste à décomposer le mouvement du cœur en courtes unités de temps appelées portes (ou *gates*) durant lesquelles s'effectue le remplissage du plan de Fourier, et à répéter l'acquisition de cet intervalle temporel afin d'améliorer le RSB des images. L'ouverture d'une porte (ou *gating*) au moment de la télédiastole et sa fermeture en fin de cycle sont déclenchées grâce à la détection *prospective* (en direct) de l'onde R du signal ECG. Une méthode alternative, dite *rétrospective* consiste à acquérir en continu les données et à les reconstruire *a posteriori* en utilisant l'enregistrement électrocardiographique².

En imagerie TEP cardiaque, l'ECG permet d'horodater un évènement en coïncidence à une fraction du cycle cardiaque. La combinaison des fichiers mode-liste 4D avec le signal ECG permet au logiciel de reconstruction TEP de produire une image dynamique des zones de fixation du traceur.

6.3.1.2 Adaptation de l'ECG pour la TEP/IRM cardiaque préclinique

Un ECG peut être acquis chez le rongeur sous réserve de modifications majeures du protocole d'acquisition du signal, permettant de dépasser les fortes contraintes existantes s'agissant de l'ECG préclinique. En effet, l'excellente résolution spatiale des IRM précliniques implique l'application de forts gradients de champs magnétiques (jusqu'à dix fois supérieurs à ceux utilisés chez l'homme) et de courtes montées en amplitude de ces mêmes gradients. Ces conditions expérimentales favorisent les courants de Foucault. C'est la raison pour laquelle il convient de limiter le nombre d'électrodes, ainsi que le passage de câbles conducteurs dans le champ de vue. Par ailleurs, la faible taille des animaux ne permet pas la pose de multiples électrodes. Leur schéma de pose doit être adapté. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus autour des électrodes d'ECG destinées aux explorations cardiaques précliniques. L'idée générale du placement des électrodes est de respecter le *triangle d'Einthoven*, représenté en figure 6.6.

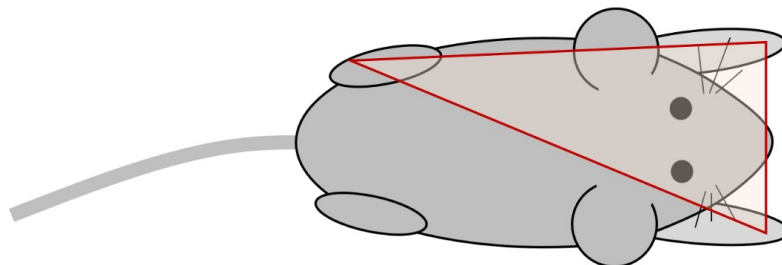


FIGURE 6.6 – Schéma du triangle d'Einthoven chez l'animal. Les électrodes sont disposées aux sommets du triangle. Chaque face représente une dérivation du signal électrocardiographique du cœur chez l'animal. La somme des signaux individuels conduit au tracé de l'ECG.

S'agissant des électrodes, pour Choquet *et al.* (2011) l'approche la plus commune consiste à utiliser des aiguilles sous-cutanées, des embouts de cuivre, de carbone ou d'or en contact avec la peau, ou encore des tubes de carbone applicables autour des membres supérieurs de l'animal. Pour définir un schéma de pose efficace, une étude d'optimisation a été réalisée sur la version *séquentielle* (Vrigneaud *et al.*, 2018) du système TEP/IRM présenté au Chapitre 4³. Elle a démontré la meilleure immunité des électrodes de carbone et des aiguilles sous-cutanées à l'égard des courants de Foucault. Ces électrodes améliorent le signal ECG comparativement aux *patches* classiques (figure 6.7).

2. Voir en conclusion du manuscrit.

3. Cette étude a été réalisée en amont des travaux de thèse présentés dans ce manuscrit, par l'équipe de la PIRP.

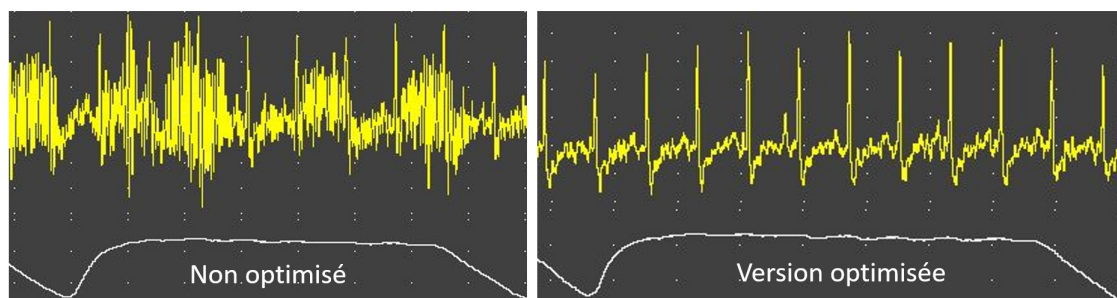


FIGURE 6.7 – Qualité du signal ECG obtenu avant et après l’optimisation du signal.

La pilosité de l’animal peut dans certains cas diminuer la conduction du signal à l’interface peau-électrode. Une dépilation des rongeurs peut s’avérer nécessaire en fonction des espèces et du matériel utilisé. Dans notre cas, l’étalement d’un gel à haute densité d’électrolytes favorisant la conduction du signal à l’interface entre les électrodes et la peau de l’animal a permis d’éviter l’étape de la dépilation. Par ailleurs, nous avons constaté que deux électrodes suffisaient à assurer une qualité de signal suffisante. La mesure du signal ECG est combinée à celle du cycle respiratoire de l’animal. Ceci permet de s’assurer de la stabilité de l’anesthésie (une hausse soudaine de la fréquence respiratoire indique le réveil de l’animal), et d’acquérir les données lors du plateau respiratoire. La mesure du signal respiratoire a été réalisée à l’aide d’un capteur de pression placé sur l’abdomen de l’animal. Le schéma de pose des tubes de carbone et le signal cardiorespiratoire résultant est illustré en figure 6.8.

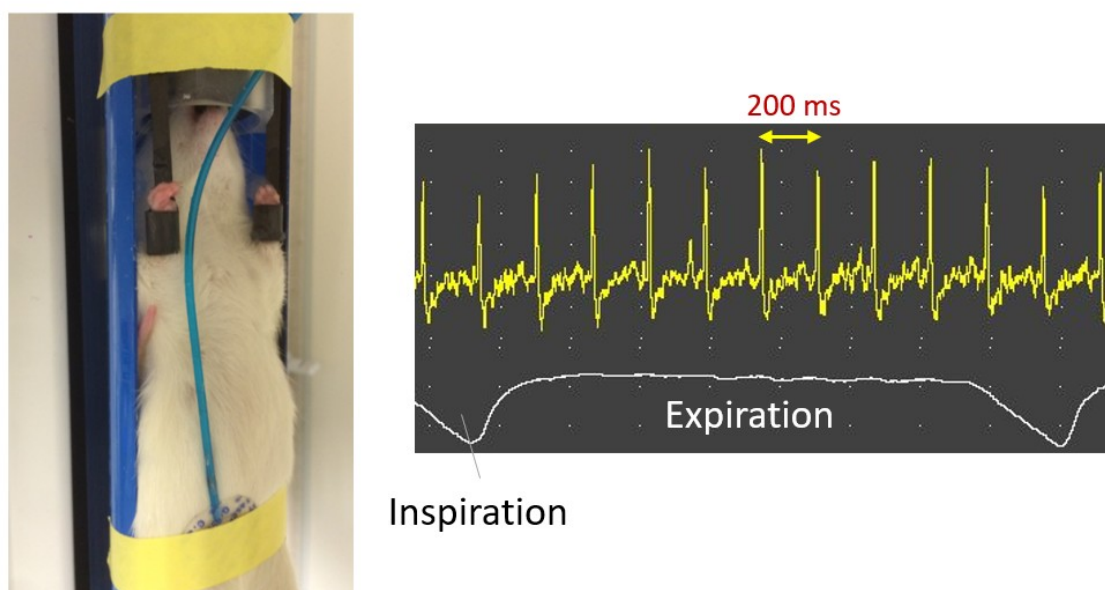


FIGURE 6.8 – Emplacement des électrodes et aperçu du signal cardiorespiratoire mesuré chez le rat au cours de l’étude. Ici, l’animal est équipé de deux tubes de carbones au niveau des membres supérieurs et d’un ballonnet capteur de pression au niveau de l’abdomen. L’ECG est associé à une mesure du signal respiratoire afin de ne réaliser les acquisitions d’IRM qu’au cours du plateau respiratoire.

La fréquence cardiaque est bien plus élevée chez le rongeur, ce qui implique l’utilisation de matériels spécifiques pour l’acquisition et le traitement du signal ECG préclinique. Nous avons optimisé le paramétrage du système *1030 MR-Compatible* (SA Instruments, Inc., New-York, USA)

utilisé pour l'acquisition et le traitement du signal au cours de notre étude. Ce boîtier est spécifiquement conçu pour le suivi en temps réel des paramètres physiologiques du petit animal tels que la fréquence cardiaque, le signal ECG, le signal respiratoire, la saturation en oxygène du sang, ou encore la température rectale. Il se compose d'un module d'acquisition de données situé auprès de l'aimant et des capteurs, (électrodes, capteur de pression, et câbles associés). L'ensemble est relié par fibre optique à un PC permettant le contrôle de l'ensemble et l'affichage graphique des paramètres mesurés. Le logiciel à l'interface entre l'imageur et le système d'ECG permet le réglage fin des paramètres d'acquisition. Le premier de ces paramètres est le critère de détection d'un complexe QRS. Il peut s'agir du franchissement d'un seuil indexé sur le coefficient directeur de la courbe de signal, sur son amplitude, ou sur une combinaison de plusieurs critères. Il est possible d'interdire toute détection durant un temps prédéfini succédant à la détection d'un complexe QRS. Ce délai permet d'éviter une éventuelle confusion entre une onde QRS et les artéfacts provoqués par les courants de Foucault à l'arrêt des gradients. De plus, l'application d'un filtre passe-haut, d'intensité paramétrable, permet d'éliminer les basses fréquences du signal ECG.

6.3.2 Acquisition du signal de cardio IRM

Le principe général d'une acquisition de cardio IRM est de synchroniser le contrôleur de séquence avec le signal ECG de l'animal, tel qu'illustré en figure 6.9. L'acquisition des données est réalisée grâce à une séquence dédiée à cet usage, dont le paramétrage doit être optimisé pour offrir le meilleur compromis possible entre la durée d'examen et la qualité des images.

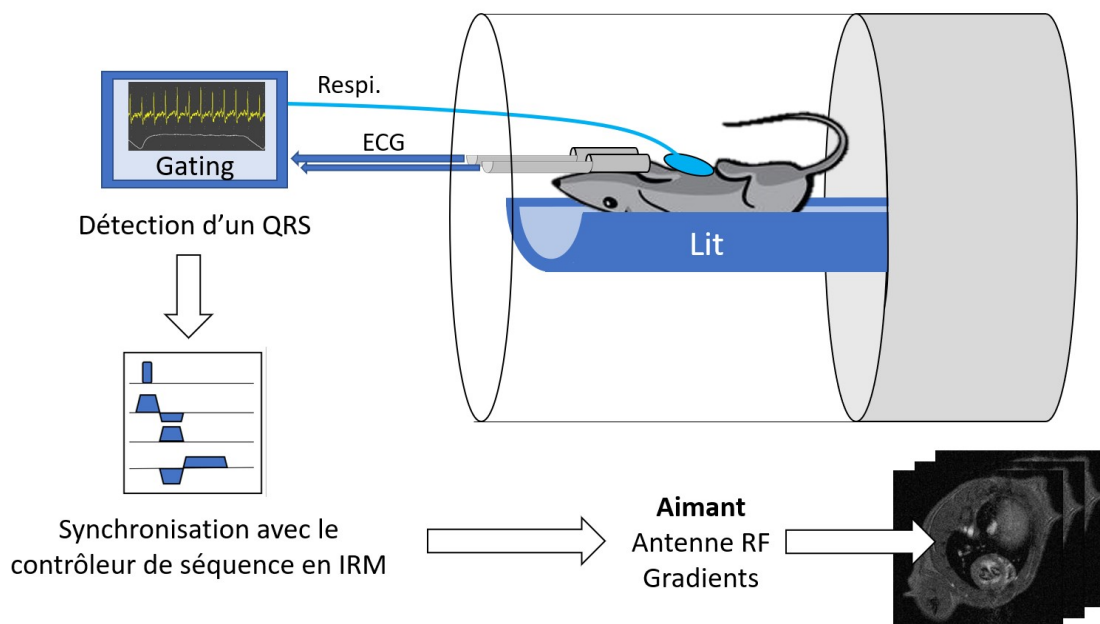


FIGURE 6.9 – Principe de la synchronisation du système d'IRM avec le signal d'ECG. Dans notre étude, la captation du signal ECG est assurée par deux électrodes-tubes en carbone. Le signal respiratoire est mesuré grâce à un coussin capteur de pression posé sur l'abdomen de l'animal. Le paramétrage du système de traitement du signal ECG permet d'optimiser la détection de l'onde QRS. La détection d'un complexe QRS est transmise au contrôleur de séquence de l'IRM et déclenche la séquence cardiaque. L'animal est équipé d'un masque diffuseur d'anesthésique, non représenté sur le schéma. La fréquence cardiorespiratoire de l'animal conditionne la durée de l'examen par IRM. La qualité du signal ECG influence celle des images produites.

6.3.2.1 Nature et paramètres de la séquence de cine IRM

Les séquences conventionnelles d'IRM ne permettent que l'acquisition d'une ligne de l'espace k au cours d'un intervalle R-R de l'ECG. Le TR doit être un multiple de l'intervalle R-R afin de maintenir la synchronisation de l'acquisition avec la fréquence cardiaque. La durée d'acquisition est donnée par

$$T_{Acq} = TR \times N_{ky}$$

où N_{ky} désigne le nombre de lignes de l'espace k . L'accumulation de données au cours de multiples cycles cardiaques produit une image statique de bonne qualité du cœur à un instant t du cycle cardiaque. Seule une courte portion du cycle contribue à l'image produite. Le développement des séquences de type *turbo écho de spin* et *turbo écho de gradient* a résolu cette limitation en permettant un remplissage accéléré du plan de Fourier. Ces deux séquences ont été décrites au Chapitre 2 en pages 80. Cependant, ces séquences sont inadaptées à l'imagerie dynamique du cœur.

Seules les séquences de type cine IRM (ou *cardiovascular cine IRM*, CMR) permettent une visualisation chronologique des battements du cœur. Ce type de séquence existe en version multicoupes, offrant ainsi la possibilité d'un balayage spatial et temporel des données acquises. Le principe général de la séquence cine IRM est d'acquérir une série d'images couvrant l'intégralité du cycle cardiaque. Plusieurs intervalles R-R sont utilisés pour le remplissage du plan de Fourier. Une séquence cine IRM requiert l'utilisation d'un TR faible obtenu par écho de gradient. Le groupe des séquences de précession libre en régime permanent (*steady-state free precession*, SSFP) fait aujourd'hui figure de référence pour ce type d'examen chez l'homme. Ce type de séquence consiste à utiliser le signal transversal résiduel après l'acquisition d'un écho pour former un état stationnaire au cours duquel l'aimantation longitudinale et l'aimantation transversale sont équivalentes d'une répétition à l'autre. La notion d'état stationnaire du signal de RMN est illustrée en figure 6.10.

La séquence SSFP et ses variantes font appel à un TR inférieur au T_2 des tissus, qui ne laisse pas le temps à M_{xy} de totalement décroître (Chavhan *et al.*, 2008). L'état stationnaire est obtenu en générant un certain nombre d'échos ne contribuant pas à l'image (*dummy scans*) avant l'acquisition proprement dite. La séquence SSFP produit deux types d'échos dits $S-$ (écho de pré-excitation) et $S+$ (écho de post-excitation). $S-$ est fortement pondéré T_2 . Sa pondération T_2^* est négligeable. $S+$, qui correspond au signal d'induction libre issu de l'excitation par l'impulsion RF la plus récente, offre une pondération intermédiaire entre le T_1 et le T_2^* . Chacun des trois échos (pré-excitation, post-excitation, total) est accessible par le biais d'une version différente de la séquence.

Il existe une version *équilibrée* de ce type de séquences (*balanced SSFP*, bSSFP), appelée ainsi du fait de l'aspect symétrique de son chronogramme. Le *true-FISP* est un exemple de bSSFP très communément utilisé. L'intensité du signal pour la séquence bSSFP est donnée par (Huang *et al.*, 2002) :

$$S = k(h) \sin \alpha \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - (e^{-TR/T_1}) - (e^{-TR/T_2}) \cos \alpha - (e^{-TR/T_1})(e^{-TR/T_2})} \times e^{-TE/T_2}. \quad (6.2)$$

Lorsque l'écho est acquis à l'instant $TE=TR/2$ le terme final e^{-TE/T_2} dépend de T_2 , non de T_2^* . Si la condition $TR \ll (T_1, T_2)$ est remplie, la relation précédente se simplifie par la relation 6.3 qui exprime la dépendance du signal au quotient T_1/T_2 pour de larges angles de bascule (de l'ordre de 70°). De ce fait, ce type de séquence peut donner un faible contraste entre des structures dont la différence de quotient T_1/T_2 est faible (exemple : substance blanche *versus* substance grise).

$$S = k(h) \frac{\sin(\alpha)}{1 + \cos(\alpha) + (1 - \cos(\alpha))(T_1/T_2)}. \quad (6.3)$$

Chez l'homme, le trueFISP offre un excellent RSB, un bon contraste entre le sang et le myocarde, et une faible sensibilité aux mouvements (Chavhan *et al.*, 2008). Son intérêt dans le cadre

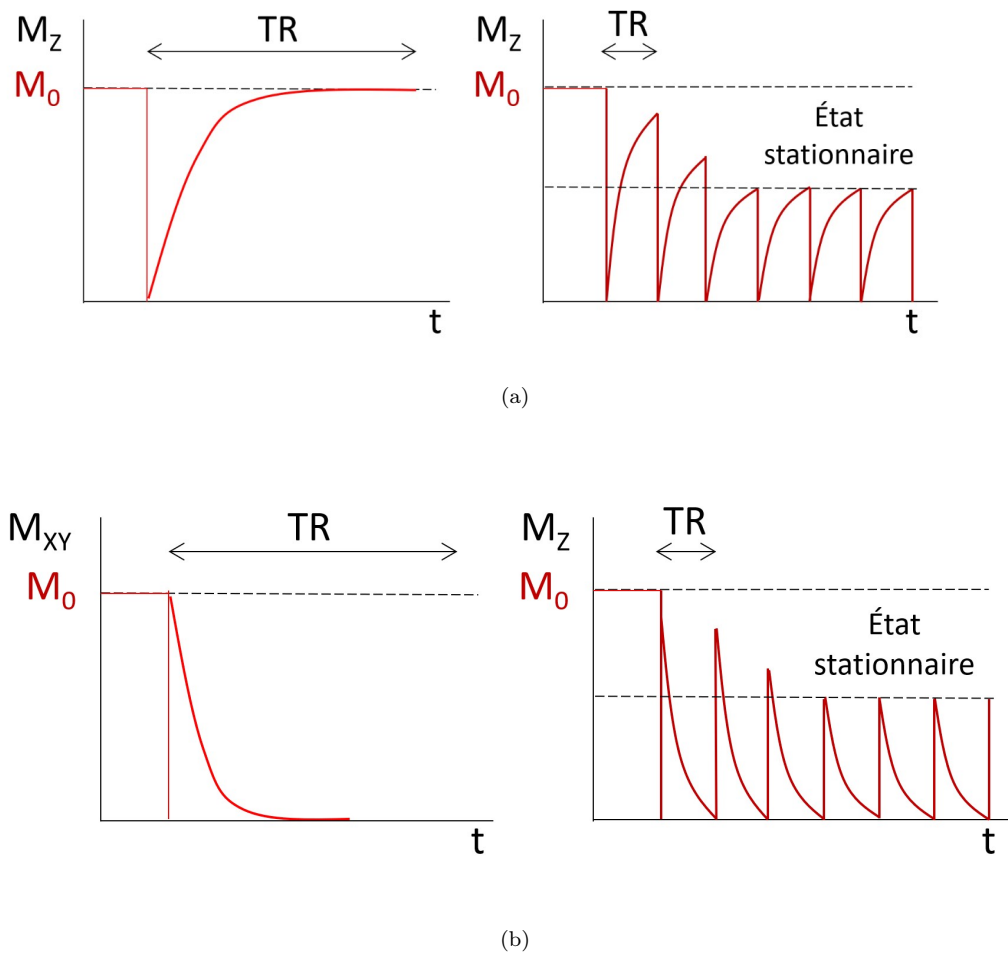


FIGURE 6.10 – Illustration de la notion d'état stationnaire, (a) pour l'aimantation longitudinale M_Z , et (b) pour l'aimantation transversale M_{XY} . En réalité, plusieurs dizaines de TR sont nécessaires pour obtenir l'état stationnaire. Des répétitions de la séquence non suivies d'imagerie (*dummy cycles*) sont utilisées pour atteindre l'état stationnaire.

de l'évaluation fonctionnelle chez l'homme est établie (Kumar *et al.*, 2011). Cette séquence a été implémentée par MR Solutions sur leurs systèmes TEP/IRM. Il a donc été tenté, en première intention, de la mettre en oeuvre dans le cadre de notre étude. Cependant, l'application du TrueFISP à l'imagerie du cœur chez le petit animal est complexe (Montet-Abou *et al.*, 2006). Dans le contexte préclinique, les faibles épaisseurs de coupe requises, associées à la haute fréquence cardiaque des animaux entraînent un passage très rapide du sang dans la coupe imagée, qui rend difficile l'acquisition d'un écho exploitable. En outre, son utilisation avec les champs magnétiques supérieurs à 3 T peut s'avérer problématique du fait de la possible majoration des distorsions de B_0 (Tyler *et al.*, 2006). Les tentatives de déploiement du trueFISP dans nos études cardiaques précliniques se sont avérées non concluantes.

Pour cette raison, l'étude décrite dans ce chapitre a été menée avec une séquence appartenant au groupe des écho de gradient rapide avec gradient déphaseur (*spoiled gradient recalled echo*, SGRE), dite de *fast low angle shot* (FLASH)⁴ Le FLASH mobilise les gradients après l'obtention d'un écho pour déphaser le signal résiduel (Chavhan *et al.*, 2008), permettant ainsi de raccourcir le TR de la séquence jusqu'à le rendre inférieur au T_2 des tissus. La répétition d'un grand nombre

4. Pour une liste exhaustive des noms et acronymes commerciaux des séquences, voir notamment Kastler et Vetter (2018, p. 161) et Manning *et al.* (2010, p. 611).

de TR finit par instaurer un état stationnaire de l'aimantation longitudinale (et non transversale comme en bSSFP). Lorsque cet état est atteint, l'aimantation longitudinale est équivalente d'une répétition à l'autre. L'écho acquis est qualifié d'*incohérent* car la séquence fait appel aux gradients déphaseurs. Le signal obtenu par ce type de séquences dépend du TR, du TE, de l'angle de bascule α , et des propriétés des tissus imagés (T_1 , T_2^* , densité protonique). Le signal en état stationnaire longitudinal est modélisable par la relation suivante (McRobbie, 2006, p. 246) :

$$S = k(h) \frac{\sin \alpha (1 - e^{-TR/T_1})}{1 - (\cos \alpha) e^{-TR/T_1}} e^{-TE/T_2^*}. \quad (6.4)$$

Dans cette relation k est un facteur tenant compte de la densité de spins. Le second terme contribue à la pondération T_1 de l'image, le troisième contribue à la pondération T_2^* . Les faibles valeurs de α conduisent à une faible pondération T_1 . Un TR long associé à un TE court provoque une pondération en densité protonique. La hausse de TE augmente la pondération T_2^* . À l'inverse, plus le TR décroît, plus la pondération T_1 augmente. Le maximum de signal est obtenu pour l'angle de Ernst, défini par :

$$\alpha_E = \arccos(e^{-TR/T_1}) \quad (6.5)$$

Les SGRE sont les séquences *historiques* de l'angio IRM. Leur utilisation en clinique est aujourd'hui supplantée par les séquences de type bSSFP, précédemment évoquées. Cependant, elles restent largement utilisées en imagerie cardiaque du petit animal. Un résumé des séquences des cine IRM est proposé en figure 6.11.

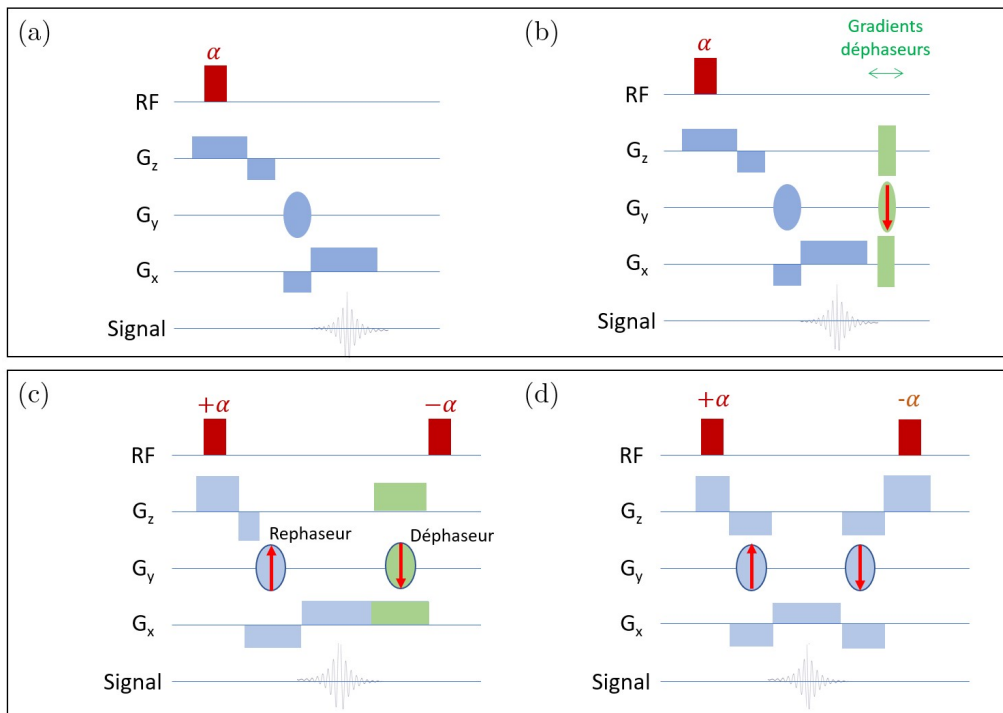
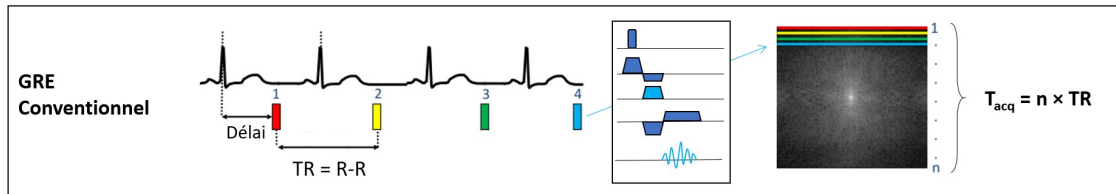
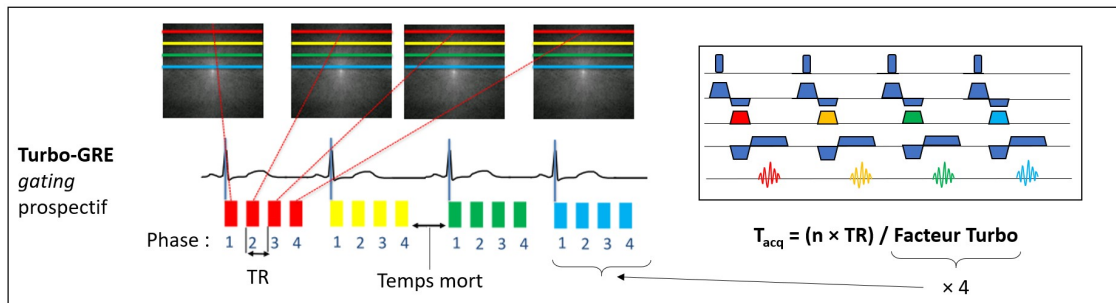


FIGURE 6.11 – Chronologie des principales séquences d'imagerie cardiaque en IRM. (a) Séquence GRE conventionnelle. (b) Séquence d'imagerie cardiaque avec gradient déphaseur (en vert), ou SGRE. (c) Séquence de type SSFP, tirant profit de l'aimantation transversale résiduelle. Ce type de séquence permet d'acquérir plusieurs types de signaux (SIL, écho en rephasage, écho en déphasage) apportant des informations différentes sur le plan diagnostique. (d) Équivalent équilibré de la séquence SSFP dite bSSFP, faisant appel à un gradient déphaseur et à un gradient rephaseur. Dans cette séquence l'écho est formé à $TR/2$, à mi-distance des deux impulsions α et $-\alpha$

Au moment de la conception de l'étude, la séquence FLASH n'était compatible qu'avec un *gating* prospectif de l'ECG. Le *gating* prospectif est basé sur une valeur estimée de la durée d'un intervalle R-R. La détection d'un QRS déclenche l'acquisition des données d'une phase du cycle. Cette acquisition est immédiatement suivie par l'acquisition de la phase n+1, et ainsi de suite. À la fin du cycle, le système doit respecter un délai (estimé par l'utilisateur ou par le système lui-même) avant d'autoriser la détection d'un nouveau QRS. Le remplissage du plan de Fourier avec la séquence FLASH dans le cadre d'un *gating* prospectif est illustré en figure 6.12.



(a)



(b)

FIGURE 6.12 – (a) Remplissage du plan de Fourier en séquence GRE conventionnelle. Le très grand nombre de cycles cardiaques nécessaires à l'acquisition rend cette séquence peu efficace. (b) Équivalent rapide de la séquence GRE. Dans cet exemple, quatre lignes du plan de Fourier sont remplies à chaque cycle détecté (soit un *facteur turbo* de quatre). Ce nombre, qui conditionne la rapidité de l'acquisition, peut varier en fonction des séquences. Illustrations adaptée de Biglands *et al.* (2012). Lorsqu'un *gating* respiratoire est mis à profit, les données ne sont acquises que durant le plateau expiratoire de l'animal.

Il existe une alternative au *gating* prospectif. Il s'agit du *gating* rétrospectif. Cette méthode est plus précisément évoquée en fin de manuscrit dans l'exposé des perspectives offerte par l'imagerie TEP/IRM (p. 309).

La technique du cine IRM cardiaque sur les modèles préclinique est rapportée depuis le début des années 2000. Le tableau 6.2 (pp. 236 et 237, légendé en p. 238) présente une sélection représentative de protocoles expérimentaux.

En préclinique (comme en clinique) la méthode de référence pour la mesure des volumes ventriculaires et le calcul de la fraction d'éjection ventriculaire gauche consiste à contourner manuellement l'endocarde. Ce type d'analyse nécessite au préalable l'acquisition de coupes tenant compte de la double obliquité du cœur dans le thorax (présentée dans les rappels anatomique en début de chapitre). Ces coupes sont obtenues en trois temps : coupes de positionnement dans les trois plans de l'espace (*scout views*). Des coupes de repérage acquises dans le plan coronal strict, puis dans un plan pseudo-coronal, permettent d'acquérir une coupe du *grand axe* du cœur (équivalent à un plan passant par un diamètre de la base et par l'apex). Les coupes orthogonales à ce plan permettent d'acquérir le *petit axe* du cœur. Ce procédé est illustré en figure 6.13. Lorsque les coupes sont jointives, la somme des surfaces ventriculaires obtenues par l'opérateur multipliée par l'épaisseur de coupe donne une estimation du volume ventriculaire.

Article	Animal	Système IRM Séquence/Chis	Matrice	FOV (mm)	TR, TE, α (ms, ms, degré)	Épaisseur de coupe (mm)	Phases/Cycle	Taille du pixel (mm)	Agent de contraste	Répétition	Autre
Ku, 2018 (Methods in Molecular Biology) , Cardiac MRI in Small Animals; <i>in Preclinical MRI: Methods and Protocols</i> .	Souris	9.4 T 440 mT/m 3440 T/m/s FLASH	109 × 192	11 × 22	TR 8.5 TE 1.58 α 20°	0.8	16	0.10 × 0.11	non	n/c	--
Chen 2016 (Stem Cells Int) , Dynamic Tracking of Injected Mesenchymal Stem Cells after Myocardial Infarction in Rats: A Serial 7T MRI Study.	Rat	7 T VarianNMR systems Imaging with Vnmr T₂* GRE	196 × 196	40 × 40	TR 10 TE 1.8 α 20°	1	12	0.20 × 0.20	non	4	Deux électrodes néonatales
Daroch, 2016 (Radiology) , Hyperpolarized Metabolic MR Imaging of Acute Myocardial Changes and Recovery after Ischemic-Reperfusion in a Small-Animal Model.	Rat	9.4 T Biospin, Bruker Bridage coil Surface coil FLASH	192 × 192	60 × 60	TR 8 TE 1.9 α 15°	1.27	n/c	0.31 × 0.31	non	4	--
Saleh, 2014 (J Biomed Biotech) , Long-Term Left Ventricular Remodelling in Rat Model of Non-reperfused Myocardial Infarction: Sequential MR Imaging Using a 3T Clinical Scanner.	Rat saïn / infarctus	3 T Algebra, Siemens 40 mT/m 400 nT/m/ms 70 mm bridage RF FLASH	256 × 256	60 × 60	TR 7.7 TE 3.5 α 25° to 40°	1	18-30	0.23 × 0.23	non	3	Aiguilles sous-cutanées, gating respiratoire, suivi temporel de température (sonde rectale)
Todica, 2013 (JNC) , PET in the assessment of left ventricular function in healthy rats: A comparison of four imaging methods.	Rat saïn	1.5 T Achieva, Philips 30 mT/m, 150 mT/m/ms Microscopy coil SFPE	512 × 512	210 × 210	TR 4 TE 2 α 80°	2.5	13-16	0.42 × 0.41 interpixel	non	n/c	Deux électrodes néonatales
Todica, 2013 (Mol Im Biol) , [68Ga]-Albumin-PET in the Monitoring of Left Ventricular Function in Murine Models of Ischemic and Dilated Cardiomyopathy: Comparison with Cardiac MRI.	Souris	1.5 T Achieva, Philips 30 mT/m, 150 mT/m/ms Microscopy coil SFPE	128 × 128	35 × 35	TR 18 TE 6.5 α 30°	1	13-16	0.27 × 0.27	non	1	Deux électrodes néonatales
Brunner, 2012 (EJNMMR) , Left ventricular functional assessment in murine models of ischemic and dilated cardiomyopathy using 18F-PDG-PET: comparison with cardiac MRI and monitoring erythropoietin therapy.	Souris	1.5 T Philips Achieva 30 mT/m 150 mT/m/ms microscopy coil SGRE	128 × 128	35 × 35	TR 18 TE 6.5 α 30°	1	13-16	0.22 × 0.22	non	n/c	--
Campian, 2011 (Am J Physiol Heart Circul) , Ferritin as a reporter gene for in vivo tracking of stem cells by 1.5-T cardiac MRI in a rat model of myocardial infarction.	Rat Wistar	1.5 T Signa HDx, GE SFPE-FIESTA	192 × 192 recons. 256°	20 × 20	TR 3.2 TE 1.6 α 45°	4	10	0.10 × 0.10	non / Gadobutrol (cicatrices myocardiales)	5	--
Van de Weijer, 2011 (Am J Physiol Heart Circul) , Geometrical models for cardiac MRI in rodents: comparison of quantification of left ventricular volumes and function by various geometrical models with a full-volume MRI data set in rodents	Rat, souris	7 T Biospec, Bruker 400 mT/m	192 × 192	50 × 50	TR 11.6 TE 2.5 α 50°	1.2	n/c	0.26 × 0.26	non	1	5 min (total)
Thomas, 2008 (Magn Res Med) , Noninvasive Assessment of Myocardial Viability in a Small Animal Model: comparison of MRI, SPECT, and PET.	Rat saïn / infarctus	4.7 T <i>Sonazoom</i> Varian Inova FLASH	128 × 128	40 × 40	TR n/c TE 3 α 60° infarctus 25° saïn	1.5	12	0.31 × 0.31	Gadophirin III (diérese)	4	--

Shneider, 2008 (Mega Res Med). Ultra-Fast and Accurate Assessment of Cardiac Function in Rats Using Accelerated MRI at 9.4 Tesla.	9.4 T Varian BGA12-S 400 mT/m 5 T/m/s FECI	Rat	256 × 256	512 × 512	TR 4.6	TE 1.07	1.5	24-30	0.2 × 0.2	non	8	Electrodes néonatales Casting rétrocoaxif		
													α	15°
Figuchi, 2007 (JNM). Characterization of Normal and Induced Rat Myocardium Using a Combination of Small-Animal PET and Clinical MRI.	1.5 T Siemens Antenne poignet SSFP	Rat (Wistar) sein	n/c	n/c	TR 4	TE 1	2.5	13-16	0.42 × 0.41	no	n/c	--		
													α	80°
													TR	7.5
Gilman, 2007 (Methode). Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Small Rodents using Clinical 1.5T and 3.0T Scanners.	1.5 T Achiva, Philips 80 mT/m Preclinical coil 200 mT/m/ms SCORE	Rat, souris	400 × 400	90 × 90	TR 7.5	TE 2.8	2	16	0.23 × 0.23	non	3 (?)	--		
													α	20°
													TR	129
Monet-Aubert, 2006 (MAGMA). Optimization of cardiac cine in the rat on a clinical 1.5-T MR system.	1.5 T Intera, Philips 47 mm diam. surface coil (reception) + body coil (transmission) GRE	Rat	512 × 512	n/c	TR 7.7	TE 4.1	2	14	0.31 × 0.31	non	6	TFE-HR-Flowcomp		
													α	15°
													TR	9.6
			512 × 512	60 × 60	TR 5.5	TE 2.47	2	20	0.62 × 0.62	non	6	TFE-IR		
													α	15°
													TR	129
Thomas, 2004 (MAGMA). Quantitative assessment of regional myocardial function in a rat model of myocardial infarction using tagged MRI.	4.7 T Inova, Varian 25 Gauss/cm 200 μs rise time FLASH	Rat	256 × 256	50 × 60	TR 6	TE 3	1.5	11-12	0.19 × 0.23	non	4	2 min/coupe		
													α	20°-25°
													TR	10
Brew, 2004 (JMRI). Cine Magnetic Resonance Microscopy of the Rat Heart Using Cardiorespiratory-Synchronous Projection Reconstruction.	2.0 T horizontal magnet 30-cm-bore 200 mT/m 200 μs FLASH	Rat	256 × 256	50 × 60	TR 10	TE 3	1 & 2	16	0.19 × 0.23	non	6	Température rectale mesurée en continu		
													α	30°
													TR	5.2
Flake, 2003 (Radiology). Characterization of Viable and Nonviable Myocardium at MR Imaging: Comparison of Gadolinium-based Extracellular and Blood Pool Contrast Materials versus Manganese-based Contrast Materials in a Rat Myocardial Infarction Model.	1.5 T Philips MR imaging Surface coil IR-GRE	Rat	n/c	n/c	TR 5.2	TE 2.5	2	n/c	0.70 × 0.70	Gd	n/c	--		
													α	15°
													TR	5.2

Tableau 6.2 – (Page précédente) Paramétrage de cine IRM cardiaque pour un échantillon représentatif des études impliquant ce type d'examen depuis le début des années 2000.

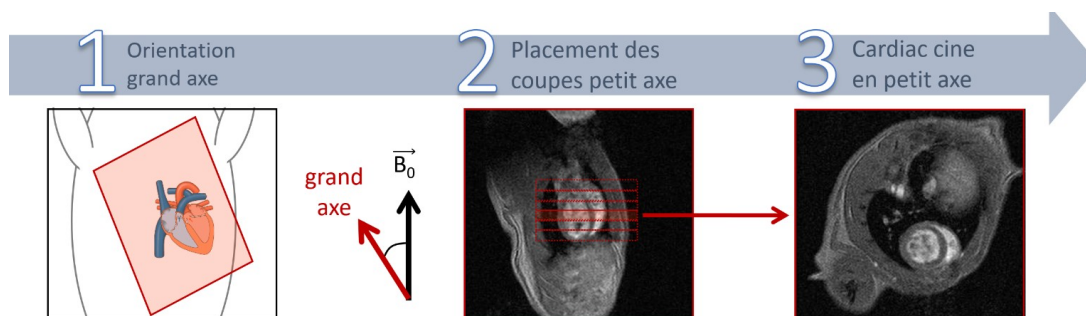


FIGURE 6.13 – Méthodologie de l'acquisition des coupes orientées selon le *petit axe* du cœur à partir des coupes *grand axe*.

Il est à noter qu'il existe des méthodes alternatives à la méthode de référence précédemment évoquée. Elle consiste par exemple en une approximation géométrique du volume ventriculaire basé sur la mesure d'un plan de coupe en petit axe (van de Weijer *et al.*, 2012). Ce type d'approximation permet de réduire la durée d'acquisition et donc de limiter l'anesthésie de l'animal, au prix d'une perte importante de précision sur le résultat.

D'autres procédés semi-automatiques de traitement d'images sont basés sur un seuillage en intensité du contenu ventriculaire (Heijman *et al.*, 2008) et sur la mise en oeuvre des méthodes d'apprentissage machine (Leiner *et al.*, 2019, Xu *et al.*, 2018). Peng *et al.* (2016) ont consacré une revue de la littérature aux méthodes d'analyse des données de CMR.

Le paramétrage de la séquence cine IRM avec *gating* prospectif, basé sur une analyse des données de la littérature et sur des essais préliminaires *in vivo* a été optimisé pour offrir un compromis rationnel entre la qualité des images, qui doit être suffisante pour mener l'évaluation fonctionnelle, et la durée d'acquisition, qui doit être la plus faible possible afin de limiter l'anesthésie des rongeurs. Cette dernière contrainte est particulièrement importante lors du travail avec des animaux porteurs d'une insuffisance cardiaque.

Concernant l'instrumentation, on observe par l'analyse chronologique des données de la littérature (tableau 6.2) une tendance à la hausse de l'intensité du champ magnétique principal. Sa valeur s'étend de 1.5 T pour des aimants cliniques équipés d'antennes adaptées à l'imagerie du petit animal à 9.4 T pour les plus hauts champs. Ce constat nous a permis d'envisager le transfert de ce protocole d'acquisition vers l'imageur de Phase 3 (d'une intensité de champ magnétique de 7 T) du projet IMAPPI. Les gradients de champ magnétique employés offrent une moyenne approximative de 40 mT/m sur le matériel clinique et environ dix fois plus, soit 400 mT/m sur les bobines spécifiquement destinées à l'imagerie préclinique. Les systèmes TEP/IRM du projet IMAPPI se situent dans la moyenne haute des valeurs de la littérature s'agissant des intensités de champ magnétique. Le taux de montée en amplitude des gradients est quant à lui très variable, de 150 T/m/s à 3440 T/m/s. Les séquences de type SGRE (telle que la séquence FLASH disponible sur notre système) et bSSFP (tels que FIESTA et TrueFISP) sont les plus utilisées. Globalement, la taille de pixel se situe entre 0.1 mm et 0.5 mm. Les épaisseurs de coupe en petit axe sont de l'ordre de 1 mm chez la souris et de 2 mm chez le rat. Les coupes petit axes employées pour l'analyse fonctionnelle sont en général jointives. L'angle de bascule varie fortement en fonction de la séquence et du contexte de l'étude.

Compte tenu de ces informations et des premiers essais *in vivo*, la séquence d'écho de gradient avec déphaseur (FLASH) du système utilisé dans le cadre de notre étude a été paramétrée comme suit. Un FOV de 80 mm \times 80 mm et une matrice de 256 \times 256 permettent de couvrir entièrement le thorax, et ainsi d'éviter les artefacts de repliement, tout en offrant une bonne résolution spatiale. Une épaisseur de coupe de 2 mm a été choisie pour offrir un bon RSB tout en minimisant l'approximation géométrique commise lors du calcul du volume ventriculaire. Les coupes ont été acquises de façon jointive, dans ce même objectif de réduction de l'approximation géométrique. Les paramètres de séquence suivants ont été retenus : TR de 10 ms, TE de 3 ms, angle de bascule de 40°. Ils offrent un contraste myocarde-ventricule optimal avec la séquence FLASH de notre système. Quatre répétitions de signal ont été nécessaires à l'obtention d'une image exploitable. Ce nombre est élevé en comparaison des paramètres relevés dans la littérature. Il s'explique par le faible rapport signal sur bruit des données sur le prototype de Phase 2 du Projet IMAPPI, évoqué dans l'avant-propos du manuscrit (p. 8). Nous avons choisi d'acquérir dans un premier temps 16 images par cycle cardiaque. Ce nombre permet à la fois de couvrir l'intégralité d'un cycle cardiaque (TR de 10 ms \times 16 images \rightarrow 160 ms) et d'assurer une résolution temporelle suffisante. L'imagerie du cœur *in toto* (en sept à neuf coupes) implique une durée d'acquisition totale de l'ordre de 45 min, temps de préparation inclus.

6.3.3 Acquisition et reconstruction en cardio TEP

S'agissant de l'imagerie TEP cardiaque, le principal défi à relever est de fournir une résolution spatiale et une résolution temporelle optimales, malgré les difficultés inhérentes à cette technique. La faible dimension des structures anatomiques, la haute fréquence cardiaque des rongeurs (tableau 6.1), ainsi que l'amplitude et la complexité du mouvement du cœur s'ajoutent au caractère bruité du signal ECG à la base du *gating* en TEP comme en IRM cardiaque. La prise en compte des mouvements du cœur lors de l'étape de reconstruction est nécessaire pour assurer l'interprétabilité de l'image, la justesse de l'évaluation fonctionnelle (mesure des volumes ventriculaires, de la FEVG, ou des épaisseurs de la paroi myocardique) et le caractère quantitatif des données.

Il existe deux approches complémentaires pour la prise en compte des mouvements cardiaques dans l'image TEP reconstruite (Rahmim *et al.*, 2013) : le *gating* rétrospectif des données (figure 6.14), et la correction cinétique basée sur une estimation des champs vectoriels de mouvement (*dense motion vector fields*), qui ne sera pas évoquée ici. Plus récemment, des méthodes de reconstruction cardiaques non basées sur l'utilisation conjointe de l'ECG ont été développées (Herraiz *et al.*, 2016).

La mise en oeuvre d'un *gating* rétrospectif TEP consiste à associer une portion de cycle cardiaque avec les données en coïncidence acquises par la TEP. Pour ce faire, une moyenne glissante de la fréquence cardiaque est écrite à intervalle régulier au sein du fichier mode-liste (Yang *et al.*, 2005). Ou plus simplement, une moyenne globale sur la totalité de l'examen peut être calculée à partir du signal ECG enregistré en continu durant l'examen. C'est cette deuxième méthode qui est pratiquée sur notre système. Le système peut éventuellement exclure une portion des données au cours de laquelle la fréquence cardiaque s'écarte trop d'une valeur prédéfinie comme acceptable (Böning *et al.*, 2013). Les données mode-liste ayant été associées à un segment de l'intervalle R-R à l'étape précédemment décrite sont ensuite triées dans des images temporelles, dans lesquelles elles s'accumulent. Le RSB au sein de chaque image est d'autant plus élevé que le nombre d'images par cycle est faible. Les limites de cette méthode résident à la fois dans la difficulté de conserver la fréquence cardiaque de l'animal constante, et dans le caractère bruité du signal ECG lors des acquisitions simultanées d'IRM, sous l'effet des courants de Foucault dans les électrodes et les câbles conduisant le signal. Les erreurs commises dans l'enregistrement du signal ECG se répercutent sur les images et peuvent altérer la fiabilité de l'évaluation fonctionnelle (Böning *et al.*, 2013).

Le *gating* respiratoire est un atout supplémentaire. Son utilisation est cependant dispensable en imagerie cardiaque TEP préclinique, grâce à la faible intensité du mouvement expiratoire des

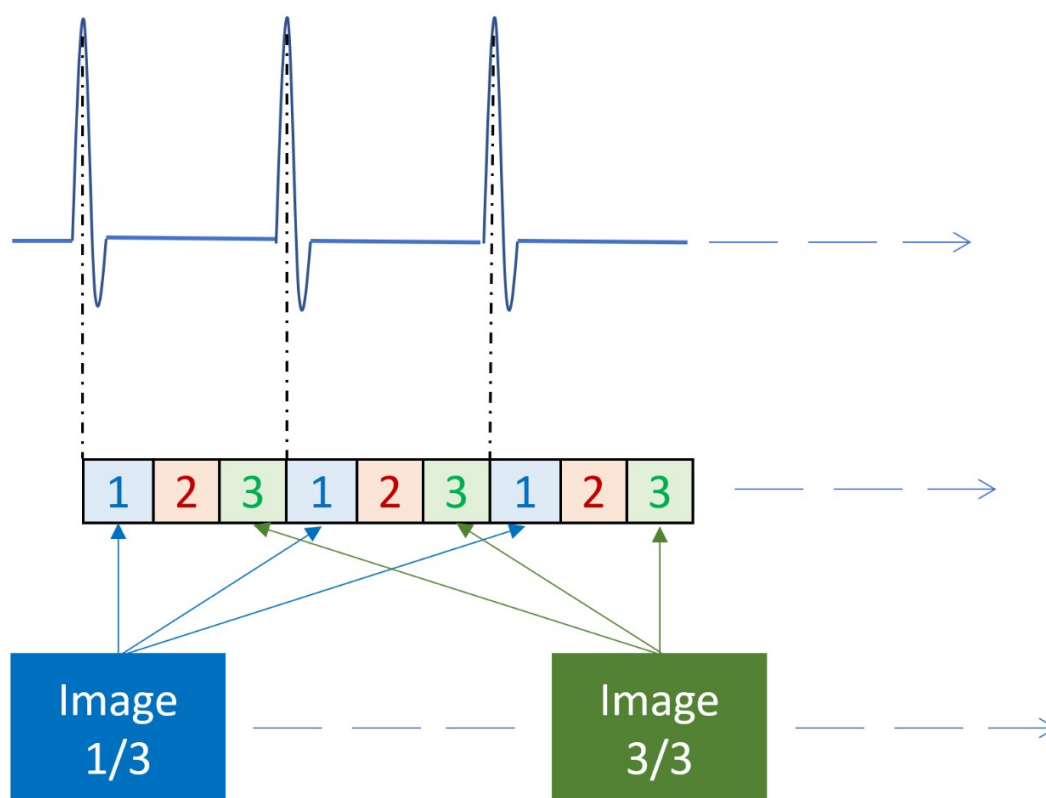


FIGURE 6.14 – Mise en oeuvre du *gating* rétrospectif en TEP. Dans cet exemple, le cycle cardiaque a été divisé en trois phases. Dans la réalité, le nombre de phases utilisé est très supérieur (typiquement entre 10 et 30 phases). À données équivalentes, plus le nombre de phases est élevé, plus le RSB des images est faible, la quantité totale de signal des données étant divisée par le nombre d’images par cycle.

animaux. L’expiration est un phénomène entièrement passif. Chez l’homme, la mesure de l’alternance des inspirations-expirations revêt l’allure d’une sinusoïde. Chez le rongeur, l’expiration provoque un quasi-plateau qui peut être mis à profit pour les acquisitions, comme le serait une apnée chez l’homme. L’intégration du *gating* respiratoire dans le contexte des examens cardiaques a notamment été traitée par [Rahmim et al. \(2013\)](#).

Au cours de cette étude, les données TEP ont été acquises durant 30 min en mode-liste et ont été reconstruites en 16 images par cycle. Ce nombre de phases est choisi pour rester en cohérence avec les données de CMR. Des tests préliminaires ont montré que chaque phase offrait un RSB suffisant. Un algorithme 3D-OSEM a été employé pour reconstruire les images, avec 2 itérations, 32 *subsets*, sans lissage Gaussien. Une taille de voxel isotrope de 0.56 mm a été appliquée, ainsi qu’une correction des événements diffusés et aléatoires, de la normalisation et de la décroissance.

Concernant l’analyse des données de TEP dynamiques, le diagramme 6.15 illustre la diversité des méthodes disponibles ([Foster et al., 2014](#)). Parmi ces méthodes, l’apprentissage machine ([Martin-Isla et al., 2020](#)) est en pleine expansion. Elle fournit de nombreuses applications diagnostiques allant au-delà de la simple évaluation fonctionnelle. D’autres méthodes automatisent la segmentation grâce à un algorithme de comparaison de vraisemblance entre l’image analysée et un atlas ([Kim et al., 2019](#)).

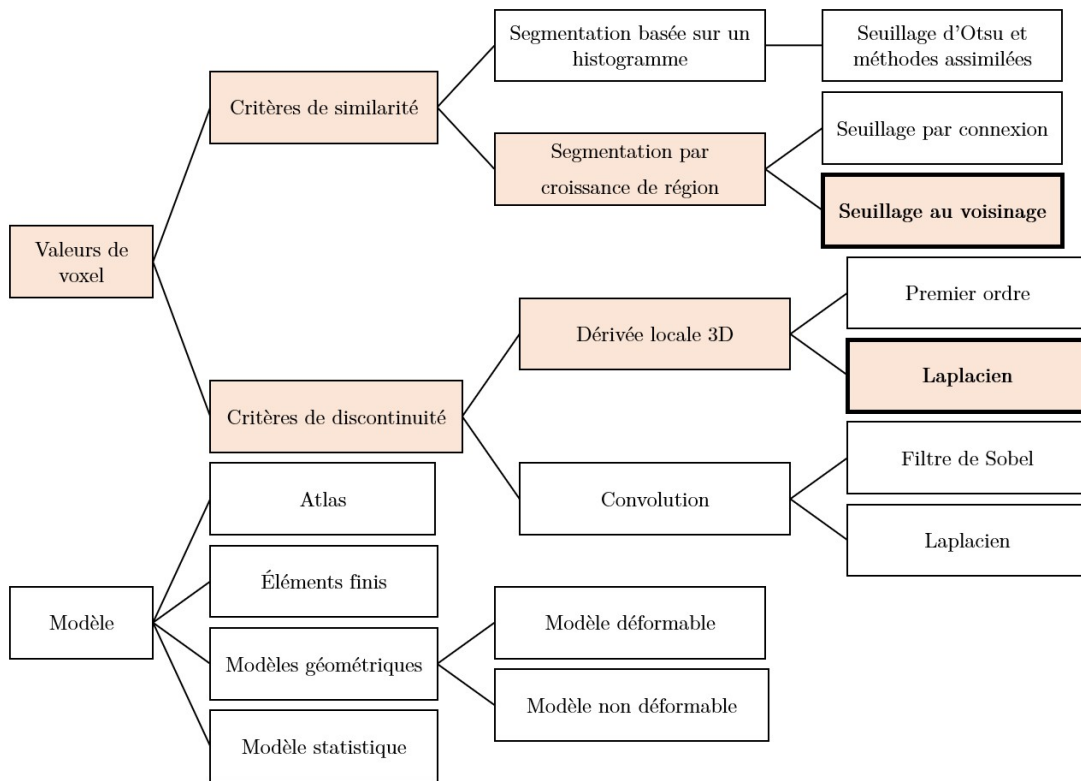


FIGURE 6.15 – Diagramme illustrant la diversité des méthodes de traitement des données TEP pour le segmentation du ventricule (liste non exhaustive). Les encadrés colorés désignent les deux familles de méthodes utilisées dans le cadre du traitement des images TEP de nos études. Les encadrés *en gras* correspondent aux deux méthodes mises à profit par les logiciels MiHeart (seuillage au voisinage) et VivoQuant (Laplacien). L'apprentissage machine (non représenté sur le diagramme), actuellement en plein essor, représente une forme complémentaire de traitement des données dans ce contexte.

Parmi ces méthodes, deux familles sont largement utilisées. Nous les avons choisies pour traiter les images de notre étude. Elles sont indiquées en encadré coloré dans le diagramme 6.15. La première inclut les méthodes basées sur un critère de similarité entre des valeurs de voxel. QGS (Sedars-Sinai Hospital, LA, USA) (Germano *et al.*, 1995), et MiHeart (IMEKA, Sherbrooke, Canada) (Jodoin *et al.*, 2015) sont deux exemples de logiciels destinés au traitement des données cardiaques issues de l'imagerie moléculaire. Ces deux logiciels associent une modélisation géométrique du ventricule à un seuillage par similarité des valeurs de voxel. QGS est un logiciel clinique compatible avec les données précliniques, à condition que la taille de voxel de ces dernières soit artificiellement augmentée afin de satisfaire aux contraintes de l'algorithme employé. MiHeart a l'avantage d'avoir été pensé pour l'imagerie du petit animal, c'est pourquoi nous l'avons choisi pour notre étude. Les images ont été réorientées en petit axe avant qu'un opérateur place deux *cibles* dans le ventricule. La première cible représente l'axe interventriculaire et fait office de *graine* pour l'accroissement de région. La deuxième matérialise le grand axe du cœur. L'algorithme de segmentation de MiHeart, basé sur la combinaison d'un algorithme d'accroissement de région (*region growing segmentation*, RGS) et d'une modélisation sphérique-cylindrique du ventricule, a été décrit en détail par Jodoin *et al.* (2015). Le logiciel propose trois paramètres d'ajustement de la segmentation. Les deux premiers paramètres évoluent entre 0.1 et 2 (unité arbitraire) et influent respectivement sur l'estimation de position de l'endocarde (*endocardial thickness*, EnT) et de l'épi-

carde (*epicardial thickness*, EpT). Le troisième paramètre, évoluant entre 0.01 et 1, permet de s'adapter à la statistique de l'image TEP en lissant plus ou moins les contours estimés (*smoothness*, S). Le paramétrage suivant a été appliqué en première approximation dans le cadre de l'étude de faisabilité : EnP = 0.6, EpT = 1.2, S = 0.1.

La deuxième famille inclut les méthodes basées sur un critère de discontinuité entre les valeurs de voxel. Les filtres Laplaciens, par exemple, détectent le passage par zéro de la dérivée seconde des intensités de pixel (*zero-crossing edge detection*). L'application de ce filtre aux images cardiaques précliniques est notamment permise par VivoQuant (InViCro, Boston, USA). Il existe de nombreux autres programmes pour cet usage.

Le Laplacien d'une fonction f , équivalant à la divergence du gradient de cette même fonction, est un outil mathématique d'utilisation très répandue.

$$\Delta^2 f = \text{div}(\overrightarrow{\text{grad}}f) \quad (6.6)$$

Le résultat de l'opérateur *grad* est une grandeur vectorielle. L'application de l'opérateur divergence sur le gradient de la fonction donne un scalaire. On peut plus simplement assimiler le Laplacien à la dérivée seconde d'une fonction de plusieurs variables, comme indiqué par la relation 6.7 dans laquelle ∂ est l'opérateur de dérivée partielle.

$$\Delta^2 f(x, y, z) = \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial z^2} \quad (6.7)$$

L'image TEP est définie comme une matrice de valeurs discrètes de points d'échantillonnage de la distribution d'activité dans le champ de vue⁵. Or, mathématiquement, la dérivée d'une fonction discontinue (ici la distribution de l'activité dans une direction de l'image) ne peut être obtenue que par une approximation locale consistant à calculer l'accroissement entre deux pixels dans cette direction. L'application du Laplacien dans une image 2D est équivalente à la dérivée de l'accroissement dans les deux directions de l'espace :

$$\Delta^2 f = \Delta_x [f(x+1, y) - f(x, y)] + \Delta_y [f(x, y+1) - f(x, y)] \quad (6.8)$$

Avec, pour l'axe x :

$$\begin{aligned} \Delta_x [f(x+1, y) - f(x, y)] &= f(x+1, y) - f(x, y) - [f(x, y) - f(x-1, y)] \\ &= f(x+1, y) + f(x-1, y) - 2f(x, y). \end{aligned} \quad (6.9)$$

Sur l'axe y :

$$\begin{aligned} \Delta_y [f(x, y+1) - f(x, y)] &= f(x, y+1) - f(x, y) - [f(x, y) - f(x, y-1)] \\ &= f(x, y+1) + f(x, y-1) - 2f(x, y). \end{aligned} \quad (6.10)$$

Le Laplacien $\Delta^2 f$ devient :

$$\Delta^2 f = f(x+1, y) + f(x-1, y) + f(x, y+1) + f(x, y-1) - 4f(x, y) \quad (6.11)$$

Ce calcul revient à convoluer la matrice image par un *noyau* (c'est à dire une petite matrice) représentée ci-dessous.

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 1 & -4 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

Dans le contexte des données TEP cardiaques, l'utilisation du filtre dérivateur fait apparaître des contours correspondant aux maxima de variation de la distribution d'activité. Nous faisons ici

5. Voir au Chapitre 1, la section consacrée à la reconstruction des images TEP, page 62)

l'hypothèse que ce contour matérialise l'interface entre le myocarde (de forte activité) et le sang contenu dans le ventricule (non radioactif, ou très peu radioactif).

Le rôle du Laplacien est de mettre en évidence les hautes fréquences spatiales de l'image (c'est à dire les transitions brutales de signal). Il est de ce fait très sensible au bruit intrinsèquement contenu dans les images TEP. Une solution pour palier ce problème consiste à lisser préalablement l'image par un filtre Gaussien \mathcal{G} constitué d'un noyau de convolution constitué de facteurs de pondération, tel que représenté ci-dessous. Ce filtre lisseur (ou passe-bas) atténue les variations de signal.

$$\begin{pmatrix} w_1 & w_2 & w_3 \\ w_4 & w_5 & w_6 \\ w_7 & w_8 & w_9 \end{pmatrix}$$

Avec $\sum_i(w_i) = 1$. Le produit de convolution $g(x, y) = f(x, y) \otimes \mathcal{G}$ s'obtient par :

$$\begin{aligned} g(x, y) = & w_1 \times f(x-1, y-1) + w_2 \times f(x, y-1) + w_3 \times f(x+1, y-1) + w_4 \times f(x-1, y) \\ & + w_5 f(x, y) + w_6 \times f(x+1, y) + w_7 \times f(x-1, y+1) \\ & + w_8 \times f(x, y+1) + w_9 \times f(x+1, y+1). \end{aligned} \quad (6.12)$$

Cet outil, généralement appelé Laplacien-de-Gaussienne (*Laplacian of Gaussian*, LoG) a été théorisé par [Marr et Hildreth \(1979\)](#). La propriété de symétrie de l'opérateur convolution simplifie ce calcul :

$$\begin{aligned} LoG \otimes f &= \Delta^2 \otimes \mathcal{G} \otimes \text{Image} \\ &= \Delta^2 \mathcal{G} \otimes \text{Image} \end{aligned} \quad (6.13)$$

En conséquence, les deux opérations de filtrage précédemment décrites (passe bas + Laplacien) peuvent être remplacées par la seule convolution de l'image par la dérivée seconde du filtre Gaussien. L'équation de la courbe Gaussienne est donnée par :

$$\mathcal{G}(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} \exp\left(-\frac{x^2 + y^2}{2\sigma^2}\right). \quad (6.14)$$

Sa dérivée première est :

$$\mathcal{G}'(x, y) = -\frac{(x+y)}{2\pi\sigma^4} \exp\left(-\frac{x^2 + y^2}{2\sigma^2}\right). \quad (6.15)$$

Sa dérivée seconde, assimilable au filtre LoG est :

$$\mathcal{G}''(x, y) = -\frac{1}{\pi\sigma^4} \left(1 - \frac{x^2 + y^2}{2\sigma^2}\right) \exp\left(-\frac{x^2 + y^2}{2\sigma^2}\right). \quad (6.16)$$

Il existe des programmes générant des noyaux de LoG à partir d'une LMH sélectionnée par l'opérateur. La LMH d'une Gaussienne est liée au paramètre de dispersion σ par la relation suivante :

$$\text{LMH} = 2\sqrt{(2\ln(2))} \times \sigma \quad (6.17)$$

6.3.3.1 Mise en oeuvre d'une étude de faisabilité

Une fois le protocole d'acquisition défini, la qualité des premières images acquises *in vivo* nous a permis d'envisager une série d'acquisitions de plus grande envergure. Nous nous sommes fixé pour objectif de valider notre protocole d'imagerie cardiaque sur l'imageur TEP/IRM séquentiel du projet, chez le rat, en maintenant la durée des expérimentations inférieure à 90 min. La chronologie de l'étude est illustrée en figure 6.16.

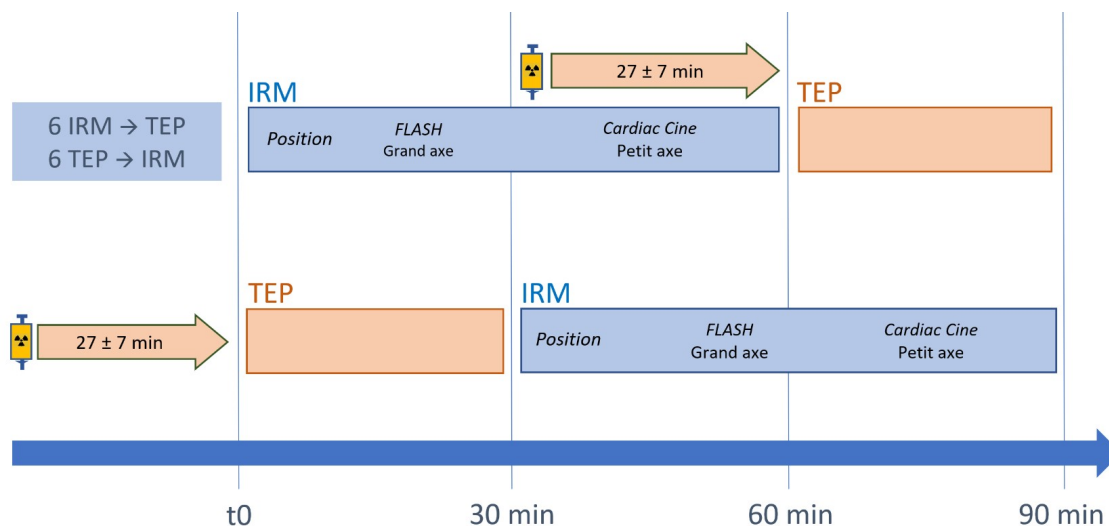


FIGURE 6.16 – Résumé chronologique du protocole de l'étude de faisabilité.

Les points clés du protocole sont rappelés ci-dessous.

- Les animaux ont été allongés en décubitus dorsal, afin de faciliter la mise en place des électrodes d'ECG et du capteur de pression abdominal. Il est préférable d'utiliser un lit d'examen dédié à l'IRM afin de limiter les artefacts de susceptibilité magnétique.
- Concernant la captation de l'ECG, un signal exploitable a été obtenu successivement avec trois aiguilles sous-cutanées. Les tubes de carbone ont également montré leur intérêt, bien que le signal qu'elles offrent soit plus faible. Les aiguilles sous-cutanées requièrent un nettoyage antiseptique après chaque examen. L'utilisation de deux électrodes au lieu de trois évite que celle destinée aux membres inférieurs ne traverse le champ de vue.
- Suite à l'étude d'optimisation, la séquence d'écho de gradient avec déphaseur (FLASH) a été paramétrée comme suit : FOV de $80 \text{ mm} \times 80 \text{ mm}$, matrice de 256×256 , épaisseur de coupe de 2 mm (coupes contiguës), 16 images par cycle cardiaque, 4 répétitions de signal, TR de 10 ms, TE de 3 ms, angle de bascule de 40° . Le signal ECG a été enregistré dans un fichier séparé. Des repères temporels (*time stamps*) ont été écrits dans le fichier ECG et dans le fichier mode-liste pour la synchronisation temporelle.
- L'image de la télésystole et celle de la télédiastole ont été repérées sur les CMR par l'opérateur de l'analyse. La surface ventriculaire a été mesurée coupe-à-coupe sur les images petit axe : un opérateur a réalisé un contourage endocardique excluant les piliers du myocarde. Le volume ventriculaire en télésystole (VTS) et le volume ventriculaire en télédiastole (VTD) ont été obtenus par le produit de la somme des surfaces par l'épaisseur des coupes contiguës. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a ensuite été calculée à partir des volumes.
- Concernant la TEP, $18.9 \pm 1.4 \text{ MBq}$ de ^{18}F -FDG ont été injectés par voie intraveineuse aux animaux. L'imagerie TEP a été réalisée $27 \pm 7 \text{ min}$ post-traitement. Les données ont été acquises durant 30 min en mode-liste et ont été reconstruites en 16 images par un algorithme 3D-OSEM (2 itérations, 32 *subsets*, sans lissage Gaussien) avec une taille de voxel isotrope de 0.56 mm et une correction des événements diffusés et aléatoires, de la normalisation et de la décroissance. Les données mode-liste ont été reconstruites avec la méthode décrite en figure 6.14.
- Pour cette première étude, les données TEP ont été analysées à l'aide du logiciel MiHeart (IMEKA, Sherbrooke, Canada). Les images ont été réorientées en petit axe pour l'analyse. Les paramètres $\text{EnP} = 0.6$, $\text{EpT} = 1.2$, $\text{S} = 0.1$ ont été appliqués.

6.3.3.2 Résultats de l'étude de faisabilité et discussion

Un aperçu des images obtenues est donné en figure 6.17. Qualitativement, les premières données d'IRM étaient très satisfaisantes et offraient un bon rapport signal sur bruit, une excellente résolution spatiale et un contraste élevé entre le myocarde et le sang, favorisant le contourage endocavitaire. Cependant, une dégradation progressive de la qualité des images a été constatée au fil du temps sur les images acquises sur le système séquentiel (figure 6.18).

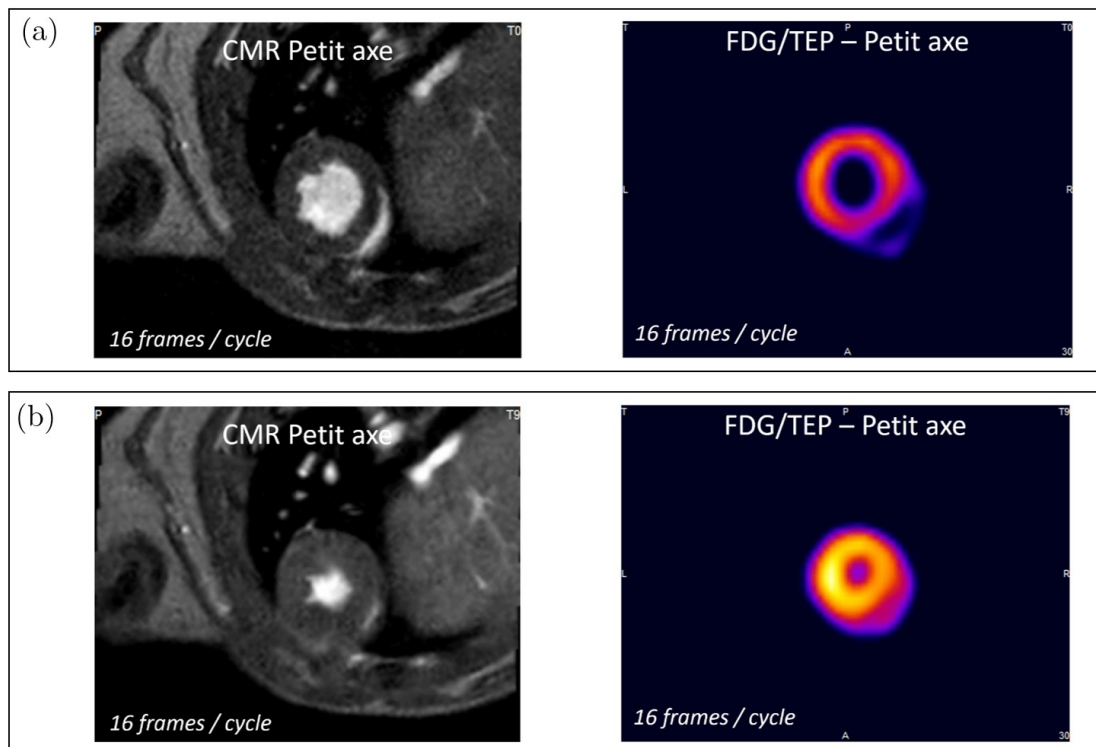


FIGURE 6.17 – Images obtenues au cours de l'étude de faisabilité : (a) en télédiastole et (b) en télésystole.



FIGURE 6.18 – Illustration de la dégradation progressive du RSB sur les images de CMR acquises avec le système séquentiel de Phase 2.

Par ailleurs, les résultats de l'évaluation fonctionnelle ont mis en évidence des écarts importants entre les volumes mesurés en IRM et ceux, très inférieurs, mesurés en TEP. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ces résultats.

Hypothèse 1. Défaillance de l'IRM ?

Des analyses complémentaires sur fantôme ont validé la fiabilité de l'IRM et du contourage manuel coupe-à-coupe en petit axe pour la mesure de volumes de l'ordre de la centaine de microlitre. Ces résultats sont en faveur d'une sous-estimation des volumes mesurés par la TEP.

Hypothèse 2. Biais lié à l'imagerie séquentielle ?

La variation de température physiologique des animaux lors du changement de modalité a été évaluée à environ 1 °C. Il a été vérifié par l'analyse des signaux ECG que cette variation de température n'avait pas sensiblement modifié la fréquence cardiaque des rats au cours des examens. Un biais lié à la température de l'animal semble improbable.

Hypothèse 3. Mauvais paramétrage de l'analyse en TEP ?

L'épaisseur du myocarde du rat est sensiblement équivalente à la résolution spatiale de la TEP (de l'ordre de 1.5 mm). L'effet de volume partiel est donc majoré sur l'image de la paroi ventriculaire puisque son épaisseur n'excède pas 1.5 à 2.7 mm. Le *spillover* de la paroi myocardique provoque de fait une diminution de la surface ventriculaire au sein de chaque coupe, lorsque l'interface myocarde-sang est déterminée par une méthode basée sur la valeur des voxels. De plus, comme illustré en figure 6.19, la comparaison du volume de référence fourni par l'IRM avec le volume estimé par MiHeart pour une gamme de valeurs du paramètre de segmentation endocardique EnT a montré l'absence de valeur optimale commune à la télésystole et à la télédiastole. Un raffinement de la méthode d'analyse TEP semble donc nécessaire pour tenter de diminuer l'impact de l'effet de volume partiel sur les résultats et s'affranchir des variations de statistique d'images entre les individus.

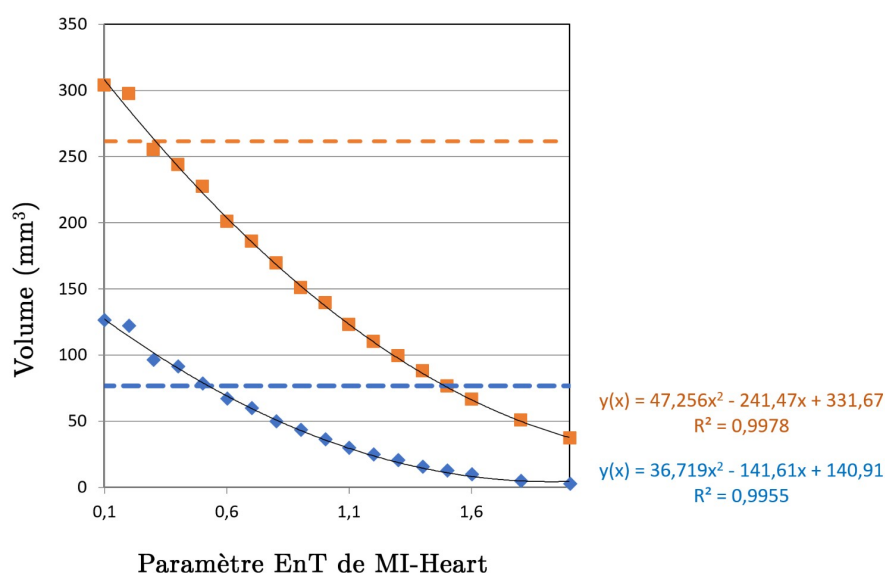


FIGURE 6.19 – Influence du paramètre *endocardial thickness* de MiHeart sur les VTS (ligne bleue) et VTD (ligne orange) contourés pour un individu du groupe témoin. La ligne pointillée indique le volume mesuré par CMR. Le graphe permet de constater l'absence de paramétrage optimal applicable à la fois à la télésystole et à la télédiastole

6.4 Deuxième étude : imagerie cardiaque TEP/IRM simultanée

6.4.1 Préparation du matériel et adaptation du protocole d'imagerie

La mise en place de l'imagerie cardiaque sur l'imageur intégré de la phase 3 d'IMAPPI a été motivée par des raisons à la fois méthodologiques et techniques : l'imagerie simultanée réduit le temps d'acquisition et donc la durée d'anesthésie des animaux (ce qui permet d'envisager d'imager des animaux physiologiquement plus fragiles), facilite le recalage des images, réduit les biais physiologiques inhérents à l'imagerie séquentielle.

L'obtention d'une qualité d'image acceptable sur le système de phase 3 n'a été possible qu'au terme d'un travail préparatoire visant à solutionner les problèmes engendrés par l'imageur simultané.

En premier lieu, la version initiale du prototype s'est avérée très sensible aux interférences électromagnétiques. Ces interférences rayonnées étaient notamment produites par des dispositifs à proximité immédiate de l'aimant : prise électrique, écran de contrôle, appareil d'anesthésie et se matérialisaient sur l'image sous la forme d'importants artefacts et de bruit, comme illustré en figure 6.20. L'installation d'un blindage électromagnétique entre la TEP et l'IRM (*bore shield*) a considérablement amélioré la qualité des images. En outre, ce blindage a contribué à l'amélioration du signal ECG.

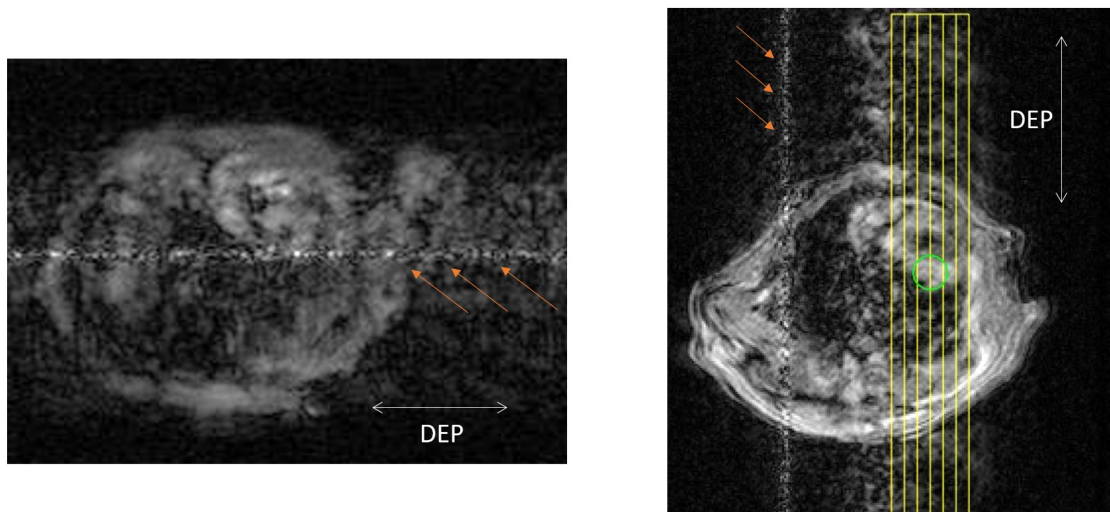


FIGURE 6.20 – Artefacts liés aux interférences électromagnétiques sur le système simultané. La direction d'encodage de phase (DEP) est indiquée par une flèche blanche.

Par ailleurs, le transfert de l'imagerie cardiaque séquentielle vers l'imageur intégré a nécessité des ajustements du protocole préalablement implémenté. Le passage d'une intensité de champ magnétique de 3 T à 7 T a majoré les artefacts de flux intraventriculaires. Une mise à jour de la séquence FLASH, effectuée par le constructeur, a permis de les réduire et de parvenir à un bon contraste sang-myocarde. Ces améliorations ont permis d'envisager la réalisation d'une étude pilote d'imagerie cardiaque TEP/IRM simultanée chez le rat. L'objectif de cette nouvelle étude était de travailler sur l'aspect *quantitatif* des données acquises par CMR et de cardio TEP. Le protocole d'acquisition TEP/IRM utilisé sur l'imageur intégré était globalement équivalent à celui de l'étude de faisabilité présenté en section 6.3.3.1. Seuls quelques ajustements ont été apportés.

L'épaisseur des coupes petit axe a été réduite à 1.5 mm afin de diminuer le biais géométrique lors de la mesure du volume endocavitaire. Le nombre d'images par cycle a été réduit à douze dans le but de simplifier l'acquisition des données de CMR. Il a en effet été constaté que les artefacts étaient majorés sur les échos tardifs de la séquence. L'inconvénient d'une séquence à 12 images par cycle (par rapport à une séquence à seize images par cycle) est la plus grande incertitude sur la position de la télésystole et de la télédiastole.

6.4.2 Validation de la mesure volumique sur fantôme

En parallèle des tests préliminaires *in vivo*, une réflexion a été engagée autour de la conception d'un objet simulant le cœur de façon réaliste (ou *fantôme*), qui permettrait de s'assurer de la justesse de la mesure volumique offerte par la délimitation manuelle *coupe-à-coupe* du ventricule sur les images de cine IRM orientée en petit axe. L'idée générale de cette mesure est de comparer le volume mesuré sur l'image au volume ventriculaire réel prélevé à la pipette calibrée et inséré dans le pseudo-ventricule de l'objet-test. D'autre part, un fantôme aurait pu permettre d'optimiser le protocole de traitement des données TEP par ce même principe de comparaison entre le volume mesuré et le volume réel. Idéalement, ce fantôme aurait été constitué de trois cavités afin de reproduire à la fois le contraste entre le myocarde et le ventricule et celui entre le myocarde et les tissus environnants. Or, la difficulté dans le domaine préclinique est de concevoir un myocarde factice aux parois suffisamment fines pour ne pas atténuer les rayonnements ni biaiser la mesure volumique. À l'inverse, une paroi trop fine entraîne le problème de l'étanchéité et de la solidité de l'objet. Le tableau 6.3 et la figure 6.21 illustrent trois exemples de fantômes cardiaques précliniques *physiques*, ici répertoriés avec leurs avantages et inconvénients respectifs. La dernière ligne du tableau évoque les fantômes *virtuels* ou numériques, obtenus par simulation Monte-Carlo, qui concernent uniquement l'imagerie TEP. Les images de ces fantômes sont obtenues par un modèle virtuel du détecteur TEP et peuvent être utiles dans le cadre d'une étude d'optimisation du traitement des données ou de correction de l'effet de volume partiel.

Matériel	Référence	Avantage	Inconvénient
Cavité en caoutchouc à paroi remplissable	(Croteau <i>et al.</i> , 2003)	Géométrie réaliste, paroi fine	Volume ventriculaire mesuré par une seringue et non par un outil calibré.
Ballon inséré dans un cœur d'animal <i>ex vivo</i>	(Riegler <i>et al.</i> , 2010)	Géométrie très réaliste	Complexité de l'acte de chirurgie nécessaire. Myocarde non radioactif : IRM uniquement.
Ballonnet en polymère	(Fortune <i>et al.</i> , 2012)	Facile à remplir	IRM uniquement. Matériel spécifique nécessaire au travail des polymères.
Fantômes numériques	(Park <i>et al.</i> , 2013)	Permet l'optimisation du protocole TEP. Plus de contraintes <i>matérielles</i>	Modélisation de l'imageur en pré-requis

Tableau 6.3 – Exemples de fantômes myocardiques destinés à l'imagerie préclinique.

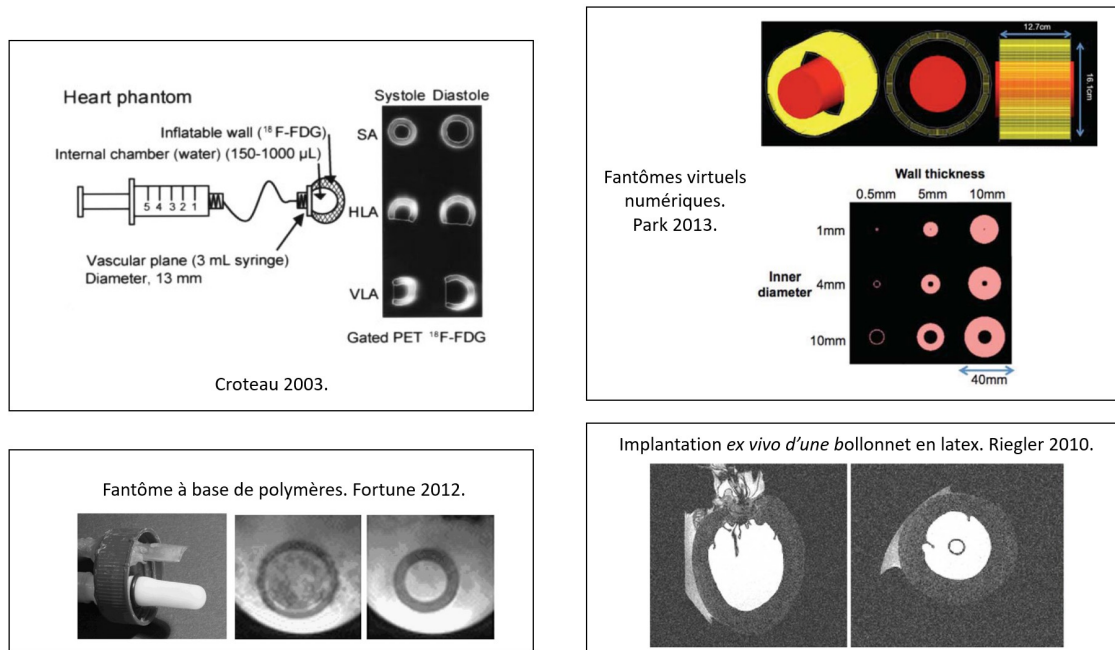


FIGURE 6.21 – Exemples de fantômes myocardiques destinés à l'imagerie préclinique..

La principale limite des fantômes en cardio TEP préclinique concerne la géométrie du récipient simulant le myocarde. Lors d'un examen réel, le $^{18}\text{F-FDG}$ s'accumule dans le myocarde et le contraste entre ce dernier (fort signal) et le ventricule (pas ou peu radioactif) permet de mesurer le volume ventriculaire. L'objet doit donc contenir trois compartiments imbriqués, strictement étanches, simulant de l'intérieur vers l'extérieur : le ventricule, le myocarde, et l'environnement thoracique du cœur. Contrairement à la situation réelle dans laquelle un tissu radioactif contient un liquide non radioactif, dans le cas du fantôme le tissu radioactif est remplacé par une cavité circonscrite par une épaisseur de matière, comme représenté en figure 6.22.

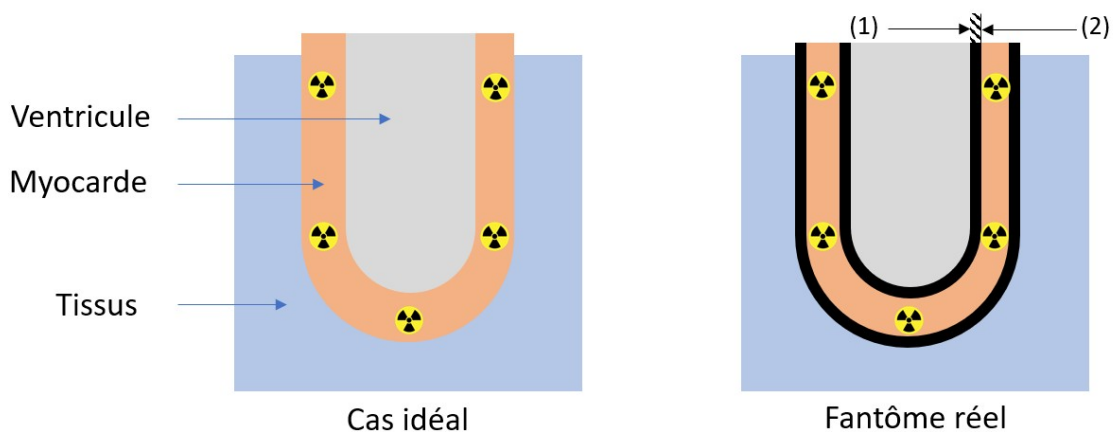


FIGURE 6.22 – Illustration de la configuration idéale d'un fantôme de cœur en TEP/IRM, et de la version physiquement réalisable de cet objet. La paroi entre (1) et (2) peut être prise en compte en CMR puisqu'elle y apparaît en asignal. En revanche, en TEP, le signal du ventricule et celui de la paroi sont confondus. Le volume ventriculaire est surestimé en TEP, puisqu'il inclut cette paroi.

Un fantôme TEP/IRM a été conçu dans le cadre de ces travaux de thèse. Il consiste en une imbrication de trois cavités remplies simulants le ventricule, le myocarde, et les tissus envi-

ronnant le cœur. L'ensemble, obtenu par impression 3D (figure 6.23) est intégré dans un flacon étanche. Le fantôme permet de reproduire la double obliquité du cœur dans le thorax. L'épaisseur de la paroi du pseudo-myocarde ne nous a pas permis de l'utiliser pour des mesures de volumes en TEP. En effet, le signal du pseudo-ventricule en IRM est limité par la paroi la plus interne du fantôme (simulant l'endocarde). L'épaisseur de matière séparant les deux cavités ne peut être prise en compte (figure 6.22). Un aperçu du fantôme qui a été utilisé dans le cadre de la vérification des volumes en IRM est donné en figure 6.23.

Avant la réalisation des mesures *in vivo*, la précision de la mesure volumique offerte par la séquence cine IRM associée à l'analyse manuelle des contours a été vérifiée sur un fantôme simulant le ventricule, obtenu par impression 3D. La cavité du fantôme a été remplie de 250 μL d'eau mesurée à l'aide d'une pipette calibrée. Le fantôme a ensuite été imagé avec la même séquence que celle utilisée *in vivo* et la paroi de la cavité a été contourée dix fois par un opérateur.

Un volume moyen de $252 \pm 7 \mu\text{L}$ a été mesuré sur l'image, soit une différence relative de moins de 1% avec le volume mesuré à la pipette calibrée ($250 \pm 1 \mu\text{L}$).

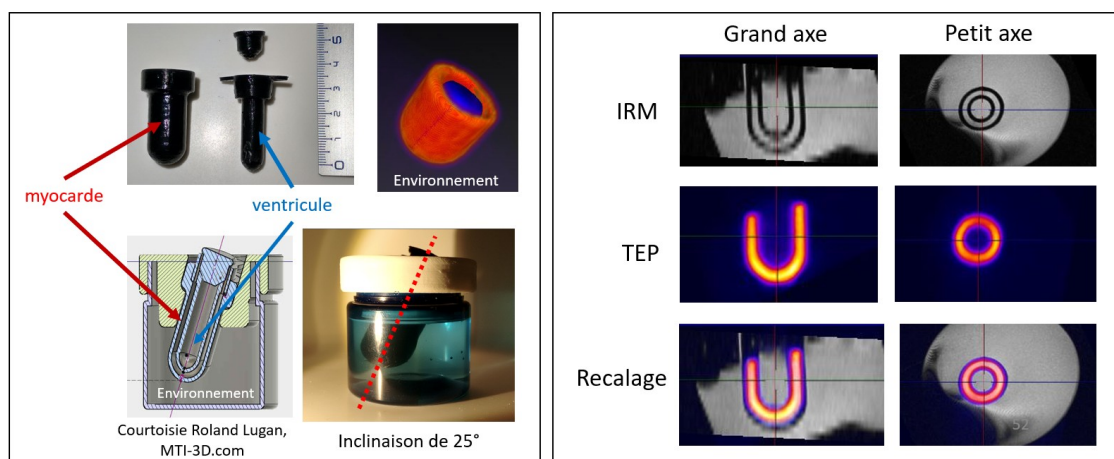


FIGURE 6.23 – Fantôme imprimé-3D pour la validation de la mesure des volumes par CMR.

6.4.3 Présentation de l'étude pilote de cardio TEP/IRM simultanée

Le protocole de cette étude pilote est illustré en figure 6.24. Huit rats Wistar ont reçu une injection de $15.6 \pm 1.8 \text{ MBq}$ de ^{18}F -FDG et ont subi un examen TEP/IRM simultané avec le système décrit en section 4.1 (p. 126). Suite aux examens réalisés à J_0 , cinq rats ont été traités par doxorubicine (15 mg/kg). Les trois autres n'ont pas été traités. Les animaux ont été imagés à 2, 4, et 6 semaines après le traitement. La doxorubicine est une anthracycline utilisée dans le cadre des chimiothérapies anticancéreuses. Le mécanisme de l'activité antitumorale de la doxorubicine n'est pas précisément connu (Dictionnaire Vidal, 2020). Le traitement des cancers par la doxorubicine est associé à un risque majeur de cardiotoxicité immédiate ou retardée, qui se manifeste chez l'homme par des anomalies de l'ECG, des troubles du rythme cardiaque et de la conduction électrique au sein du cœur et plus tardivement par une réduction de la FEVG⁶. Dans le cadre de cette étude méthodologique, la doxorubicine a été utilisée pour sa capacité à provoquer l'apparition de dysfonctions cardiaques. Le protocole d'évaluation fonctionnelle a pu ainsi être testé sur une plus large gamme de FEVG.

6. Source : <http://medicament.gouv.fr>, consulté le 19 Juillet 2020.

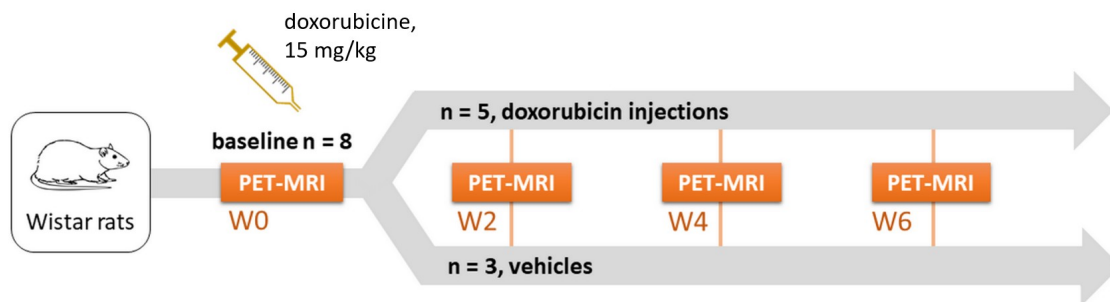


FIGURE 6.24 – Protocole de l'étude pilote, consistant après la réalisation d'un examen pré-traitement, en l'administration de 15 mg/kg de doxorubicine. Les animaux sont ensuite imagés deux, quatre, et six semaines post-traitement.

Le protocole d'analyse de données de l'étude de faisabilité a été reproduit sur le nouveau jeu de données. L'analyse a été reproduite pour deux valeurs du paramètre EnT dans MiHeart.

Le filtrage Laplacien de Gaussienne (LAP) a été introduit à ce stade du projet pour compléter l'analyse TEP avec une méthode théoriquement moins sensible à la statistique de l'image. Nous avons utilisé un noyau de convolution tridimensionnel de 3.25 mm de largeur à mi-hauteur. Cette opération a été réalisée avec VivoQuant (Invicro, Boston, USA). L'analyse des images est illustrée en figure 6.25.

Le volume télésystolique (VTS), le volume télédiastolique (VTD), et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ont été calculés pour chaque méthode : le cine IRM, ici représenté par l'acronyme CMR (*cine magnetic resonance*), la TEP analysée par filtrage Laplacien ou LAP, et la TEP analysée par algorithme de croissance de région (*region growing segmentation*), ou RGS. Le VTS comme la moyenne \pm ET de chaque paramètre sur les individus sains de la cohorte. Puis, les résultats obtenus en CMR, considérés comme la référence, ont été comparés aux résultats du LAP et de la RGS à l'aide du test de Friedman et du post-test de Dunn (valeur $p < 0.05$). Le test de Friedman est une analyse de variance (*analysis of variance*, ANOVA) destiné à la comparaison de données appariées dont la normalité n'est pas établie (test non paramétrique). La correction post-test de Dunn permet de tenir compte de l'utilisation de données répétées. L'accord entre les résultats de TEP et d'IRM a été évalué pour l'étude entière par des figures de Bland-Altman adaptées aux mesures répétées (Bland et Altman, 2007) et par des coefficients de Pearson (r) calculés sur des régressions linéaires.

6.4.3.1 Résultats de l'étude pilote

Individus sains

Un aperçu des images produites est proposé en figure 6.25. Chez les individus du groupe contrôle, l'analyse des données d'IRM donne un VTS, un VTD et une FEVG de respectivement $78 \pm 19 \mu\text{L}$, $281 \pm 24 \mu\text{L}$ et $72 \pm 5\%$ (figure 6.26). Avec les paramètres optimaux de MiHeart, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre le LAP et le CMR pour toutes les mesures. Une seule différence statistiquement significative a été constatée. Cette différence concerne la mesure de FEVG par RGS ($58 \pm 6\%$).

Mesures répétées

Les figures de Bland-Altman modifiées (figures 6.27 et 6.28) appliquées aux $n=30$ mesures ont montré une différence moyenne (± 1.96 écart type ET) entre CMR et LAP de $-4.4 (\pm 36.0 \mu\text{L})$, $2.5 (\pm 52.1 \mu\text{L})$ et $2.4 (\pm 9.4\%)$, respectivement pour le VTS, le VTD, et la FEVG. La corrélation (r) entre CMR et LAP était de 0.57 pour le VTS ($p < 0.001$), 0.88 pour le VTD ($p < 0.001$) et de

0.60 pour la FEVG ($p < 0.001$). Comparée à la CMR, la RGS a montré une différence moyenne de 0.2 ($\pm 33.7 \mu\text{L}$) pour le VTS, 94.2 ($\pm 94.3 \mu\text{L}$) pour le VTD, et -17.4 ($\pm 17.3\%$) pour la FEVG. Une corrélation (r) entre les données de CMR et TEP de 0.62 ($p \leq 0.001$), 0.63 ($p \leq 0.001$) et 0.55 ($p \leq 0.002$) a été mesurée respectivement pour le VTS, le VTD, et la FEVG.

Conclusion de l'étude pilote

L'écart entre les volumes mesurés en TEP et en IRM est très sensiblement réduit par rapport à l'étude réalisée sur l'imageur séquentiel. Le Laplacien, probablement moins sensible à la statistique de l'image, permet la mesure de volumes plus proches des volumes de référence. Cette étude a suggéré que l'évaluation fonctionnelle pouvait être menée indifféremment avec la TEP et l'IRM dans cet imageur, ou plus généralement, que les résultats d'évaluation fonctionnelle obtenus avec un détecteur TEP équivalent mais non combiné à un aimant d'IRM seraient équivalents à ceux mesurés par CMR, à condition d'optimiser le traitement des données en TEP. Le jeu de données acquis durant l'étude pilote a permis un entraînement supplémentaire des opérateurs, destiné à diminuer les écarts entre TEP et IRM en affinant la méthode d'analyse.

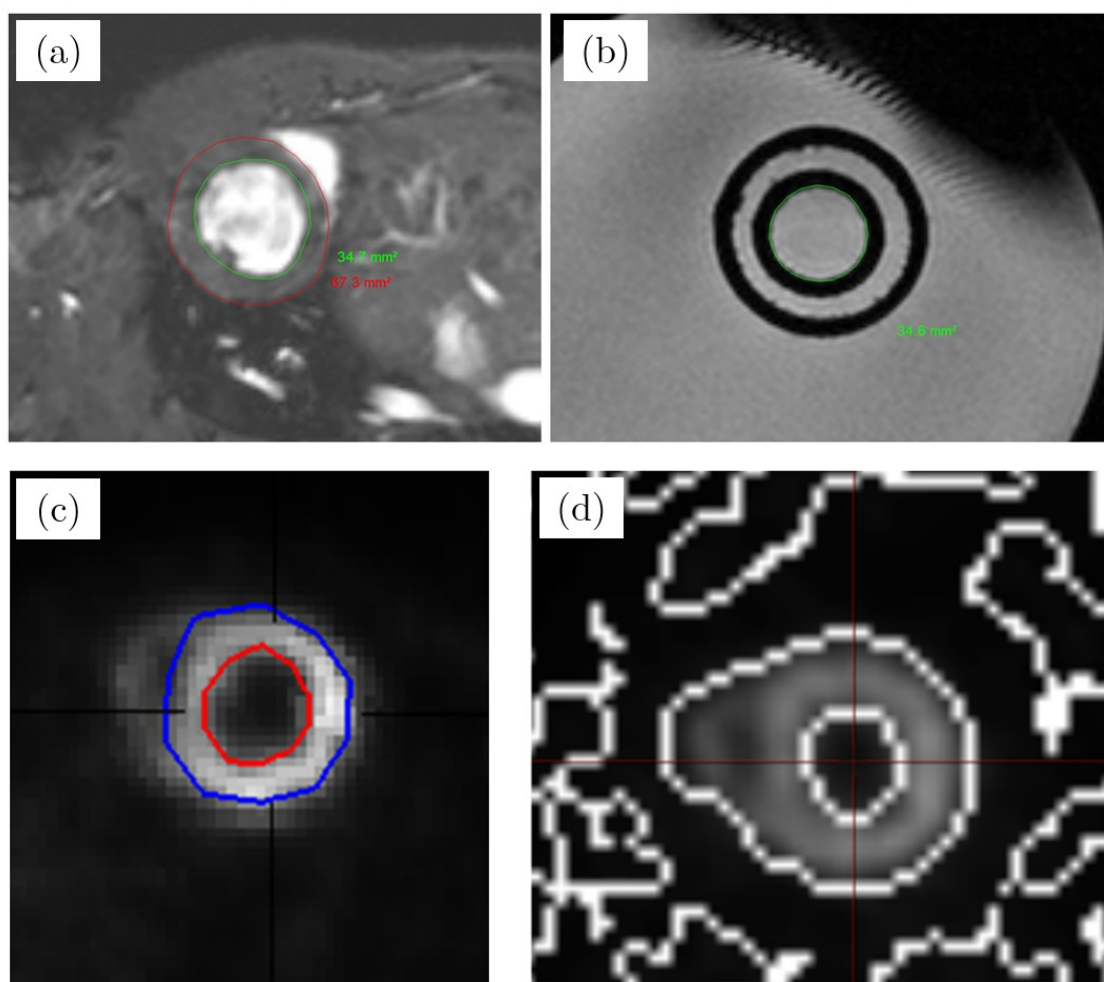


FIGURE 6.25 – Aperçu des images en cours d'analyse. (a) Contourage d'une coupe petit axe. (b) Contourage du pseudo-endocarde du fantôme. (c) Analyse par RGS de la TEP. (d) Images TEP filtrée par le LAP.

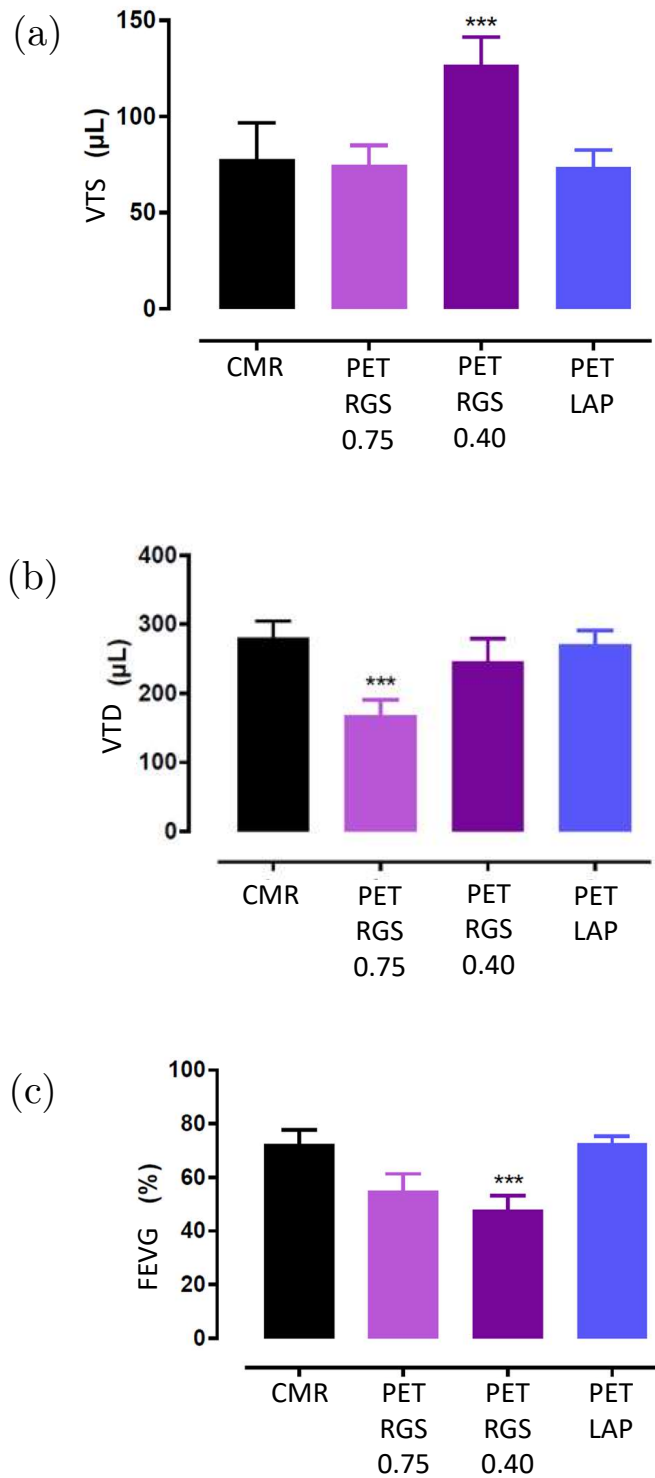


FIGURE 6.26 – Résultats de l'étude pilote sur les animaux sains : (a) VTS, (b) VTD, (c) FEVG. S'agissant de la RGS, les résultats permettent de constater l'absence de paramétrage optimal applicable à la fois à la systole et à la diastole. La RGS a été testée avec deux paramétrages différents : les chiffres 0.75 et 0.40 correspondent au paramètre *endocardial thickness* de MiHeart. Comme expliqué précédemment, il n'existe pas de paramètre idéal couvrant toutes les phases du cycle cardiaque.

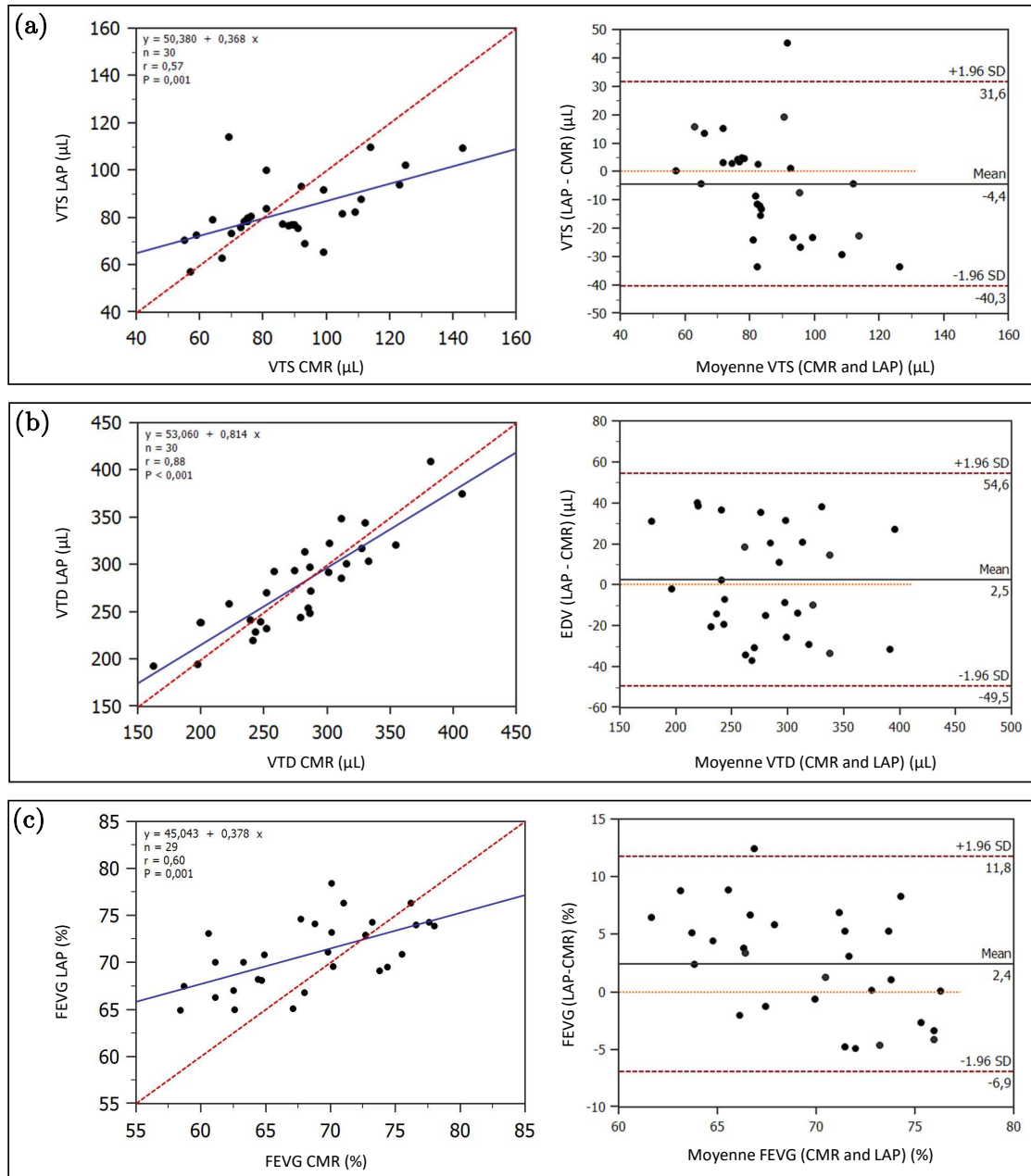


FIGURE 6.27 – Régressions et figures de Bland-Altman pour les mesures répétées analysées par CMR et LAP : (a) VTS, (b) VTD, (c) FEVG.

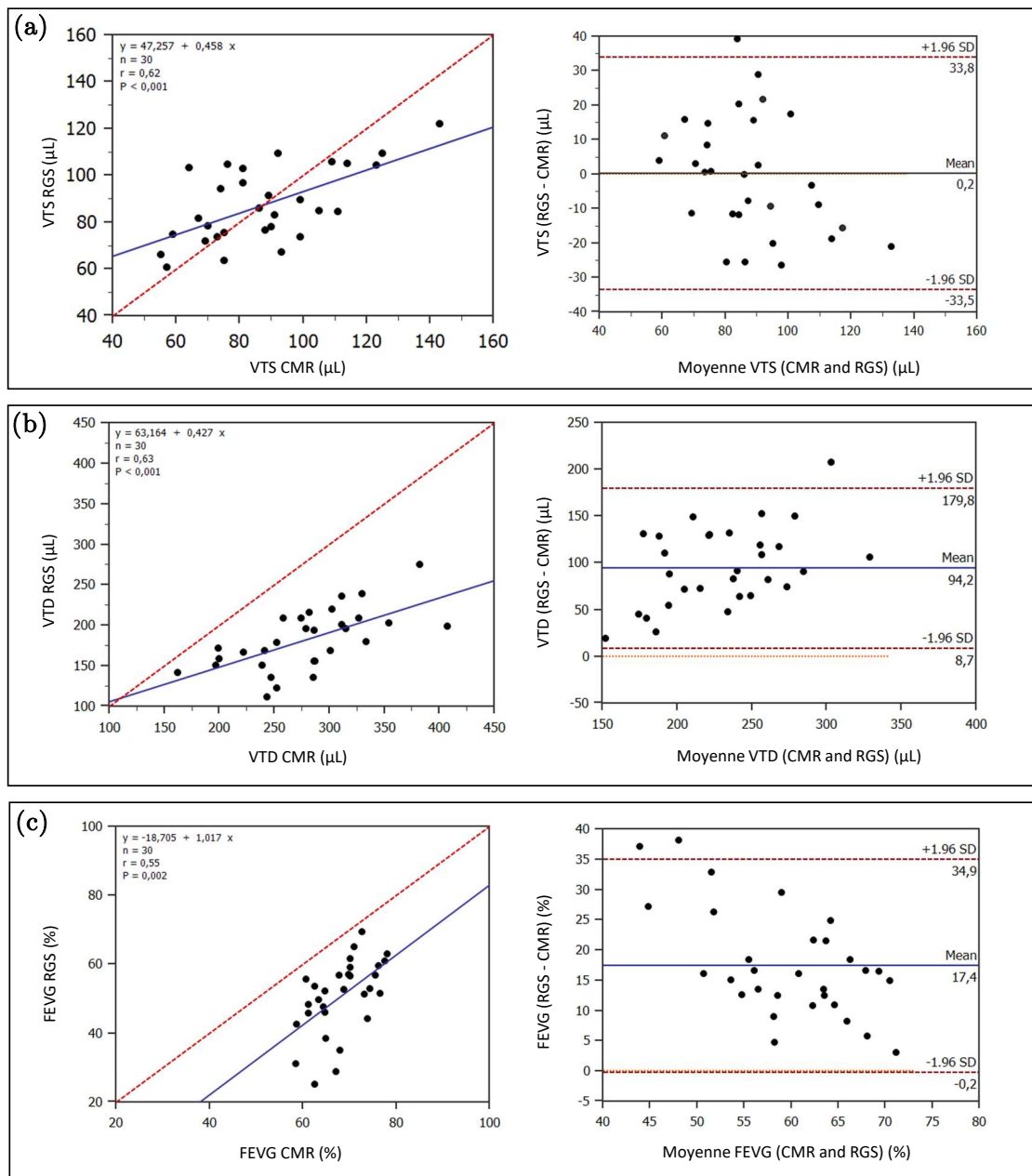


FIGURE 6.28 – Régressions et figures de Bland-Altman pour les mesures répétées analysées par CMR et RGS : (a) VTS, (b) VTD, (c) FEVG.

6.5 Troisième étude : suivi de dysfonction cardiaque par TEP/IRM simultanée

6.5.1 Matériel et méthode

Le design de cette nouvelle étude longitudinale, présenté en figure 6.29, a été légèrement modifié par rapport à la précédente. Le nombre de rats Wistar a été porté à dix (cinq animaux sains, cinq animaux porteurs du modèle de dysfonction cardiaque). Un temps d'imagerie supplémentaire a été réalisé sept semaines après le traitement par doxorubicine. Une phase d'entraînement et de concertation des opérateurs, réalisée sur les images de l'étude pilote a précédé l'analyse des données.

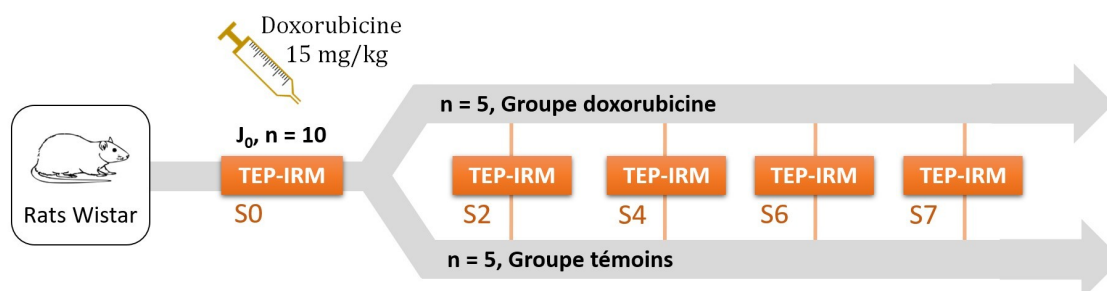


FIGURE 6.29 – Protocole de l'étude longitudinale. Par rapport au protocole de l'étude pilote, le nombre d'animaux a été porté à dix rats, et un point d'examen à sept semaines post-traitement a été ajouté.

6.5.2 Résultats

Analyse inter observateurs

L'analyse des résultats de FEVG obtenus sur les images d'IRM par les deux observateurs (figures 6.30, 6.31, et 6.32) montre une excellente corrélation des données avec un coefficient de Pearson de $r=0.95$ ($p < 0.001$). En TEP, des coefficients de $r=0.77$ ($p < 0.001$) et de $r=0.70$ ($p < 0.001$) ont été retrouvés entre les données analysées par les deux opérateurs respectivement avec le LAP et la RGS. Une corrélation similaire a été constatée dans la comparaison inter observateurs des volumes ventriculaires. La différence inter opérateurs obtenue en RGS s'explique par le fait que les deux opérateurs ont été laissés libre du paramétrage de l'algorithme. Le premier opérateur a utilisé deux paramètres Ent différents pour analyser la diastole et la systole. Le second opérateur a utilisé les mêmes paramètres pour les deux phases.

Comparaison entre modalités sur les animaux sains

L'analyse des données d'IRM donne un VTS, un VTD et une FEVG de respectivement $110.2 \pm 37.3 \mu\text{L}$, $312.8 \pm 58.6 \mu\text{L}$ et $64.6 \pm 11.1\%$ (figure 6.33). Des différences significatives avec les résultats de référence ont été constatées pour le VTS mesuré par RGS ($p = 0.0046$), le VTS mesuré par LAP ($p < 0.0001$), le VTD mesuré par RGS ($p = 0.0024$), la FEVG mesurée par LAP ($p < 0.0001$).

Volume Télésystolique

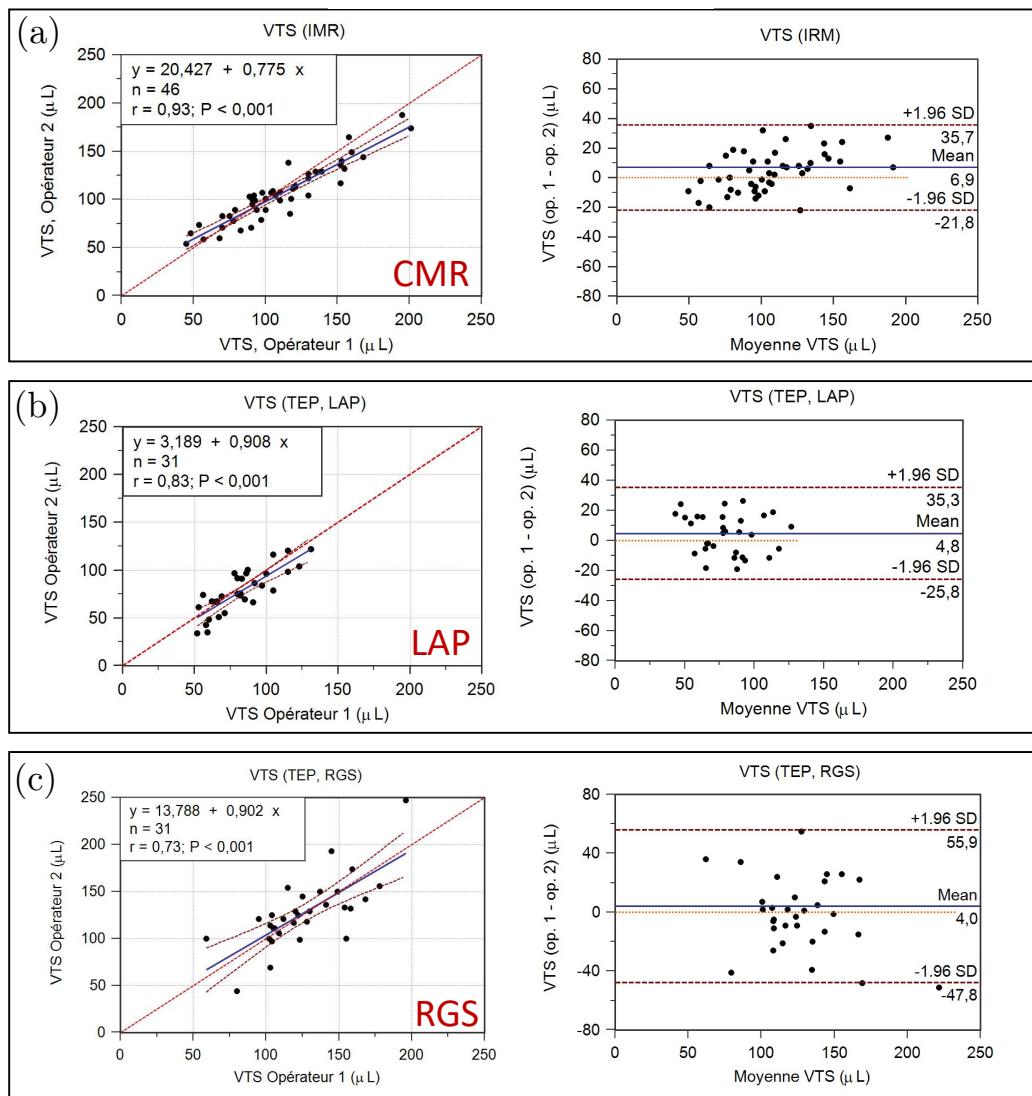


FIGURE 6.30 – Variabilité inter opérateurs pour le VTS.

Volume Télédiastolique

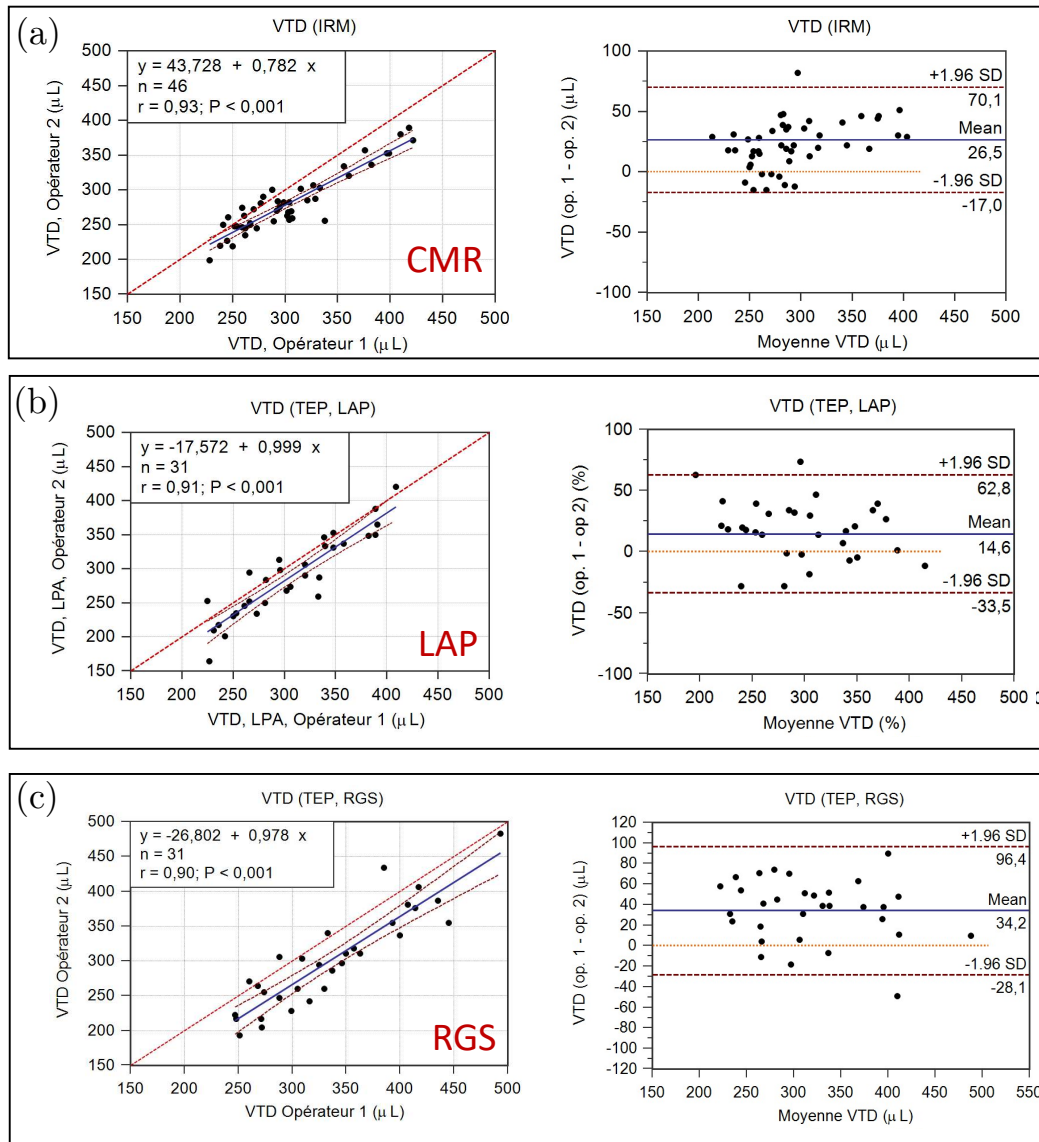


FIGURE 6.31 – Variabilité inter opérateurs pour le VTD.

FEVG

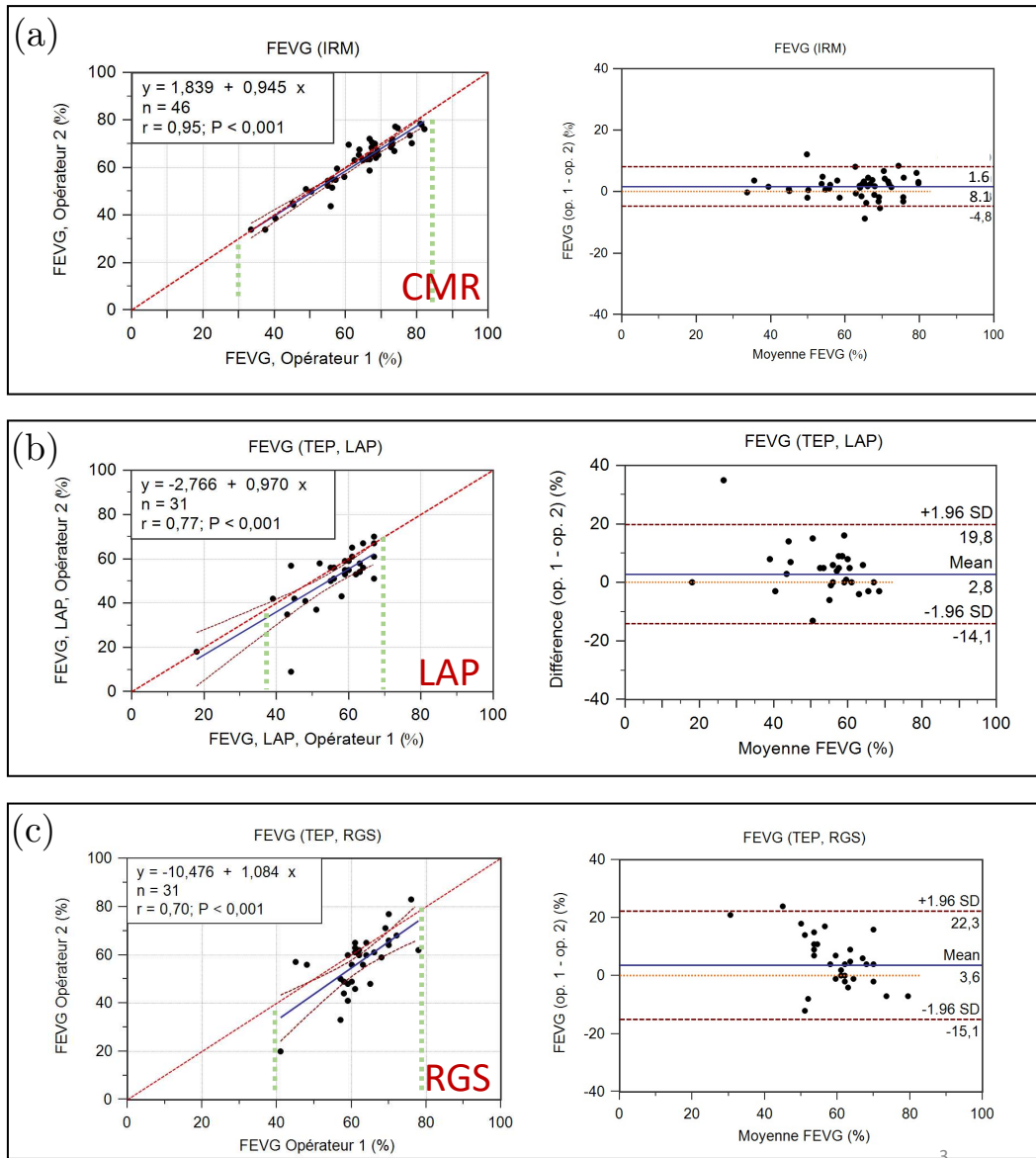


FIGURE 6.32 – Variabilité inter opérateurs pour la FEVG.

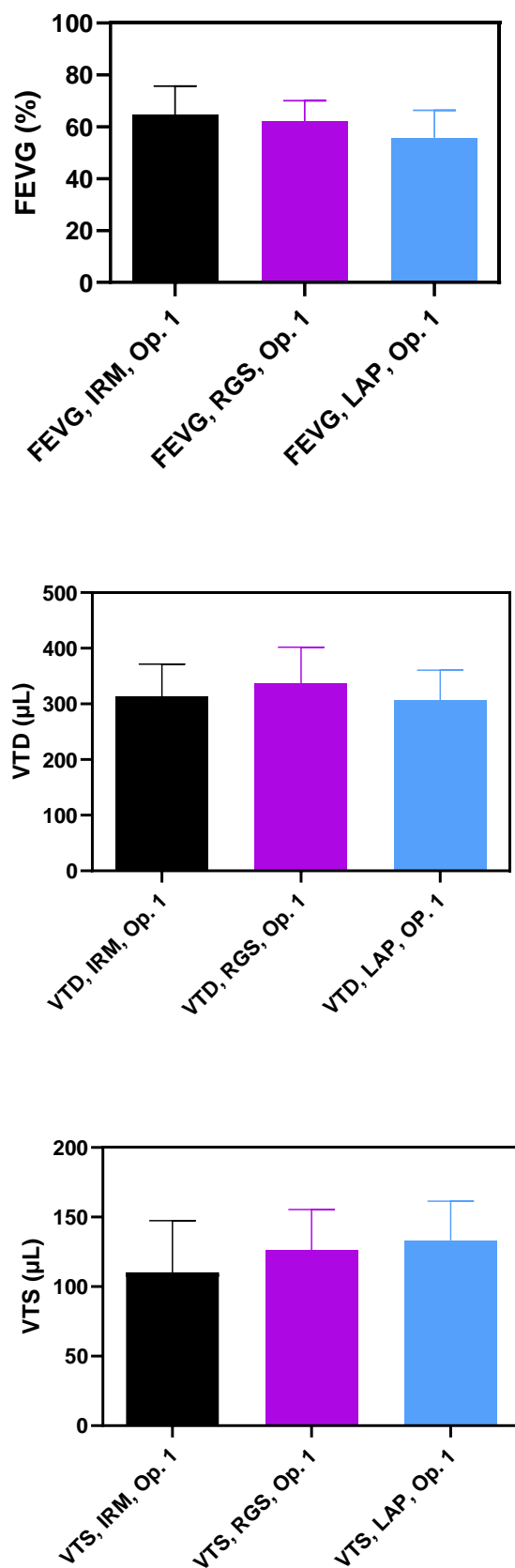


FIGURE 6.33 – Comparaison des résultats de VTS, VTD et FEVG obtenus chez les animaux sains.

Mesures répétées

Les figures de Bland-Altman modifiées appliquées aux $n=31$ mesures ont montré une différence moyenne (± 1.96 ET) entre CMR et LAP de $28.8 (\pm 37.3) \mu\text{L}$, $-1.0 (\pm 53.1) \mu\text{L}$ et $3.2 (\pm 19.5\%)$, respectivement pour le VTS, le VTD, et la FEVG. La corrélation (r) entre CMR et LAP était de 0.83 pour le VTS ($p < 0.001$), 0.88 pour le VTD ($p < 0.001$) et de 0.89 pour la FEVG ($p < 0.001$). Comparée à la CMR, la RGS a montré une différence moyenne de $-15.6 (\pm 45.7) \mu\text{L}$ pour le VTS, $-17.1 (\pm 133.8) \mu\text{L}$ pour le VTD, et $3.2 (\pm 9.8\%)$ pour la FEVG. Une corrélation (r) de 0.74 ($p < 0.001$), 0.87 ($p < 0.001$) et 0.90 ($p < 0.001$) a été mesurée respectivement pour le VTS, le VTD, et la FEVG. Ces résultats sont présentés en figures 6.34, 6.35, et 6.36.

Synthèse des résultats biologiques

Cette section est une courte synthèse des résultats obtenus par l'équipe de la PIRP à l'issue des mesures multimodales de suivi des effets cardiotoxiques de la doxorubicine ⁷.

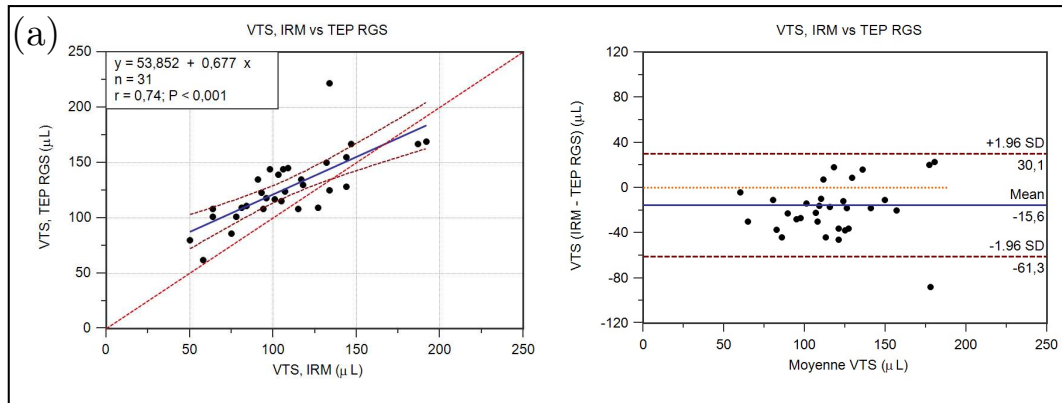
L'analyse des images cine IRM sur les six points de mesure a montré une tendance à la diminution progressive de la FEVG dans le groupe traité à la doxorubicine par rapport au groupe témoin, dès la deuxième semaine. Cette tendance est confirmée par une différence significative entre les deux groupes à la sixième semaine, mise en évidence par analyse de variance à deux facteurs suivie d'un post-test de Bonferroni (*ANOVA-2F/Bonferroni*, $p < 0.05$). Aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes concernant la fraction d'éjection ventriculaire droite.

Concernant la mesure du volume ventriculaire, une diminution significative du VTD a été constatée à partir de la troisième semaine (*ANOVA-2F/Bonferroni*, $p < 0.001$) dans le groupe traité en comparaison du groupe témoin.

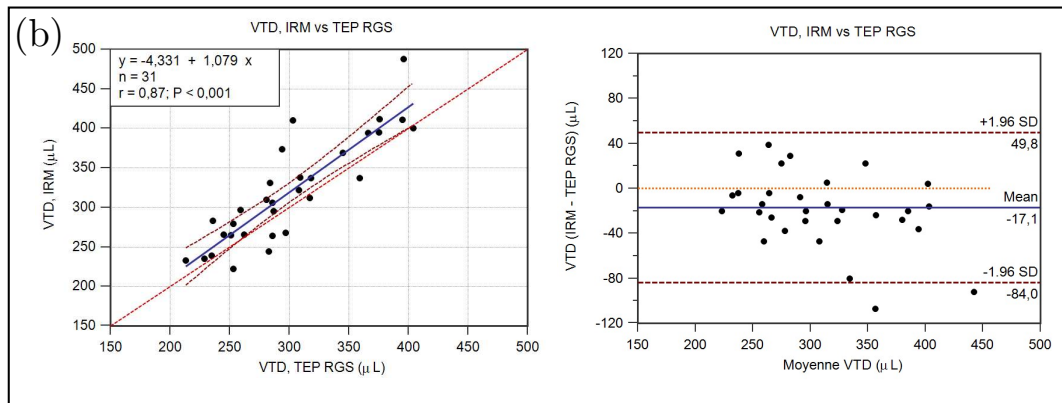
Enfin, une diminution significative (*ANOVA-2F/Bonferroni*, $p < 0.05$) de la fixation du ¹⁸F-FDG dans le myocarde du groupe traité par rapport au groupe témoin a été mesurée à la sixième semaine, à la fois par la quantification du traceur sur l'image TEP et par le comptage gamma du myocarde après nécropsie des animaux. Ce résultat semble indiquer que le traitement n'a pas favorisé l'utilisation du glucose comme substrat métabolique, bien qu'une diminution de la fonction cardiaque soit avérée. La littérature disponible ne fait pas état d'un consensus sur le sujet. À ce jour, il n'existe pas de protocole normalisé concernant le traitement du petit animal par doxorubicine. La variation du métabolisme du glucose en fin de traitement observée entre les différentes études pourrait être la conséquence de la variation des protocoles expérimentaux entre investigateurs.

7. Note de l'auteur : Les résultats présentés dans la section 6.5.2 sont le fruit d'un travail collectif et pluridisciplinaire. Ma contribution à ce volet de l'étude se limite à l'aide apportée lors des acquisitions TEP/IRM. Ces résultats sont présentés ici avec l'autorisation des auteurs des analyses.

Volume Télésystolique



Volume Télédiastolique



FEVG

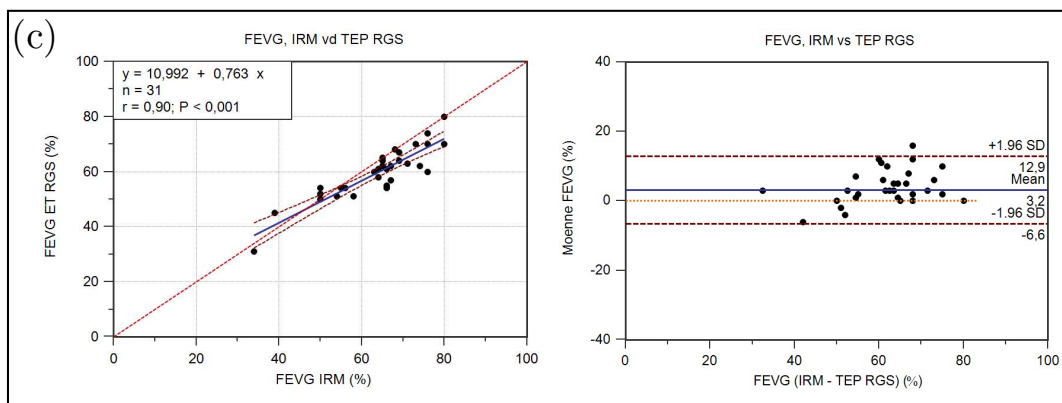
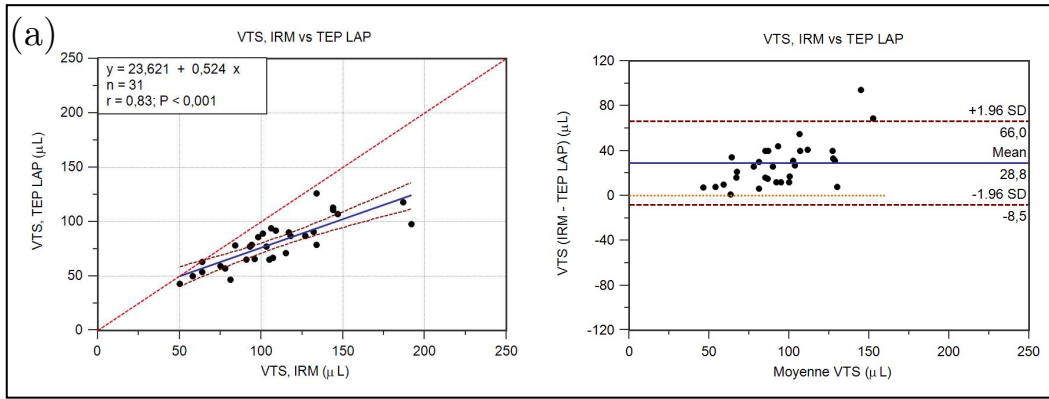
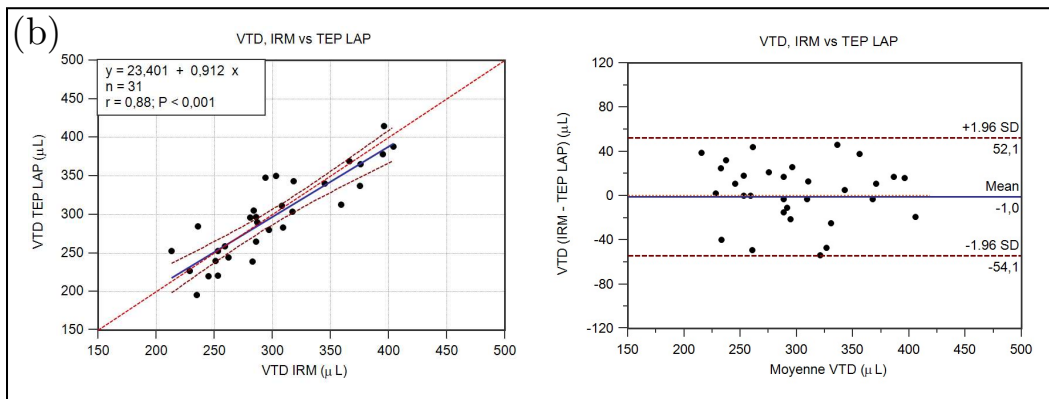


FIGURE 6.34 – Régressions et figures de Bland-Altman pour les mesures répétées de l'étude longitudinale. Analyses des images CMR et RGS pour : le VTS (a) , le VTD (b), la FEVG (c).

Volume Télésystolique



Volume Télédiastolique



FEVG

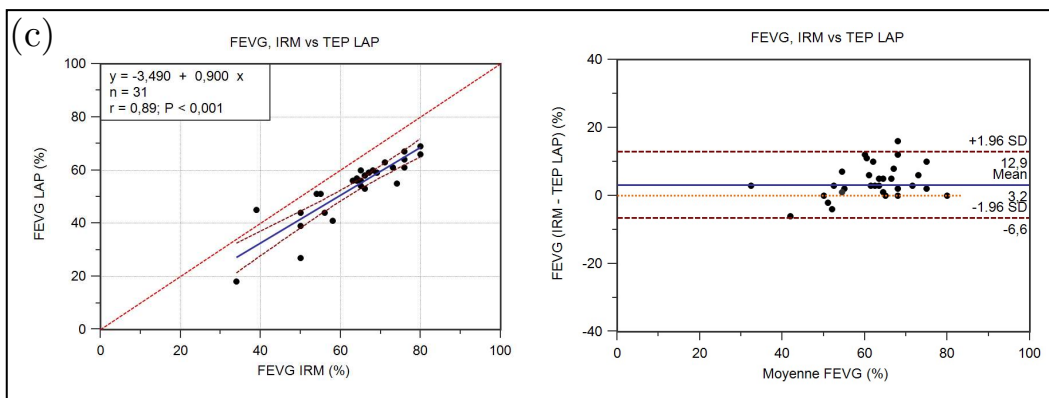


FIGURE 6.35 – Régressions et figures de Bland-Altman pour les mesures répétées de l'étude longitudinale. Analyses des images CMR et LAP pour : le VTS (a) , le VTD (b), la FEVG (c).

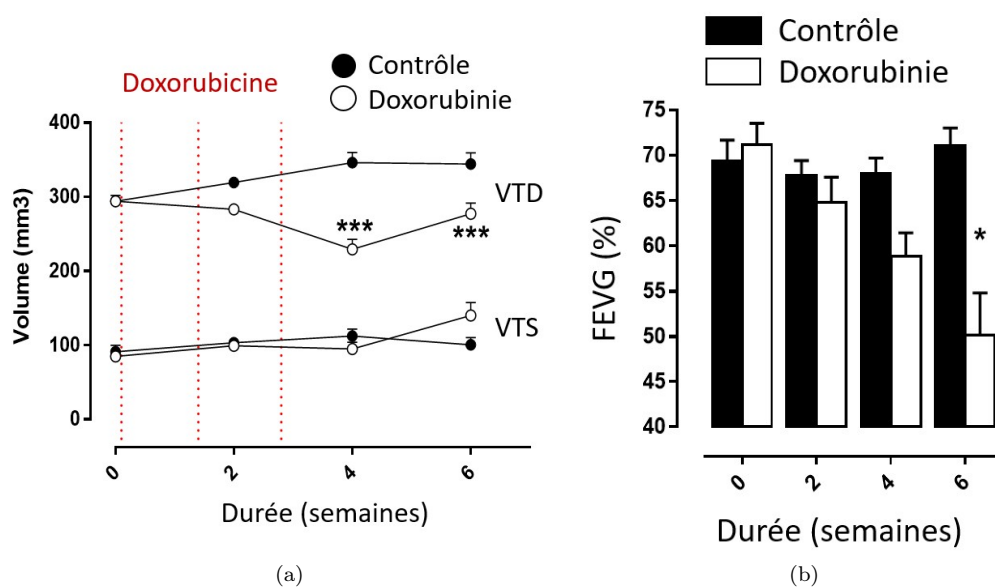


FIGURE 6.36 – Résultats de l'analyse longitudinale sur les six semaines d'examen, pour les deux groupes d'animaux. (a) Évolutions des volumes ventriculaires mesurés par CMR. (b) Évolution des FEVG mesurées par CMR.

CMR, Semaine 6 post-injection

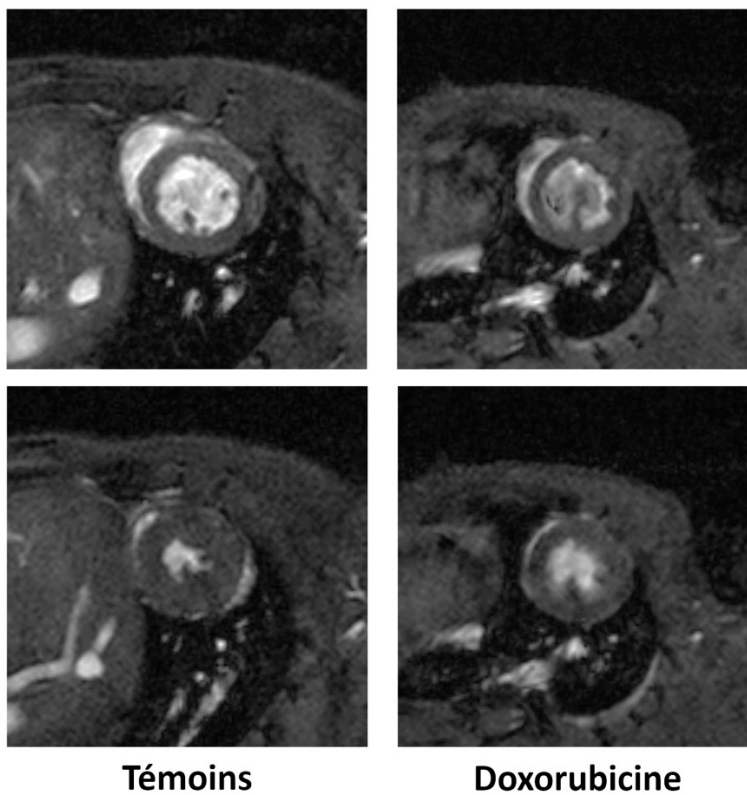


FIGURE 6.37 – Aperçu des images en télédiastole (ligne du haut) et en télésystole (ligne du bas) de l'étude longitudinale à 6 semaines : groupe témoin *versus* groupe traité.

6.6 Discussion des résultats et conclusions de l'étude

La mise en place de l'imagerie cardiaque TEP au sein du projet IMAPPI s'est faite progressivement. Un protocole expérimental a été implémenté à partir des connaissances acquises par des recherches bibliographiques, puis raffiné suite aux premières acquisitions réalisées sur le système séquentiel d'IMAPPI (3 T). L'optimisation de la qualité du signal électrocardiographique a fait l'objet d'une attention particulière. En effet, il a été immédiatement constaté qu'un signal ECG de mauvaise qualité ne pouvait en aucun cas conduire à des images exploitables dans le cadre d'une évaluation fonctionnelle. Les deux principales séquences permettant l'acquisition des images cine IRM, le SGRE (FLASH) et le bSSFP (trueFISP), ont été testées sur le système. Bien que l'apport du TrueFISP soit communément admis en CMR clinique (Kumar *et al.*, 2011, Chavhan *et al.*, 2008), il ne nous a pas été possible d'obtenir des résultats convaincants sur nos systèmes précliniques. D'autres auteurs ont été confrontés à ce problème (Montet-Abou *et al.*, 2006).

Les expérimentations ont ensuite été transférées sur l'imageur intégré de la Phase 3 du projet, lorsque ce dernier a été disponible. Deux avantages majeurs sont offerts par un système intégré : d'une part l'absence de biais physiologique entre les deux examens dont la réalisation est simultanée, et d'autre part le recalage automatique des images, permettant de superposer le contour ventriculaire *réel* au contour acquis en TEP. L'acquisition de données interprétables sur l'imageur intégré à 7 T n'a été possible qu'au terme d'un travail préparatoire ayant permis de réduire d'une part les artefacts de flux sanguin, majorés par la haute intensité de champ magnétique (Tyler *et al.*, 2006), et d'autre part les interférences électromagnétiques. En outre, le recalage automatique TEP/IRM sur ce système a nécessité un long travail de formatage des images au standard DICOM, réalisé par le constructeur. Cette fonctionnalité n'a été effectivement disponible qu'à la fin de l'étude.

L'étude pilote sur l'imageur simultané a permis de valider un protocole d'évaluation fonctionnelle en TEP, par comparaison avec la méthode de référence basée sur le cine IRM. Ce protocole fait appel à deux techniques de traitement d'image communément employées pour cet usage, l'une basée sur une segmentation par croissance de région associée à une modélisation ellipsoïdale du ventricule, l'autre basée sur un Laplacien de Gaussienne tridimensionnel. Le choix de ces deux méthodes a été guidé par les contraintes suivantes : mise en oeuvre simple, reproductibilité, présence d'une interface graphique permettant son utilisation par tout type de profil utilisateur, méthode dérivée d'outils validés dans le cadre d'études cliniques.

La justesse des volumes mesurés par CMR a été validée sur un fantôme imprimé 3D conçu dans le cadre de l'étude. En revanche, les méthodes de traitement des données TEP n'ont pu être testées sur cet objet-test, du fait du problème engendré par la paroi froide du récipient simulant le myocarde.

En TEP, le logiciel MiHeart a montré à la fois une grande simplicité d'utilisation et a permis la mesure de volumes sans différence significative avec ceux obtenus en IRM, lorsqu'il a été paramétré de façon optimale en télésystole et en télédiastole. Le paramétrage de l'algorithme avant l'analyse des images de chaque phase est chronophage. Son automatisation ouvre des perspectives intéressantes dans l'acquisition de la courbe de remplissage ventriculaire. Un travail de raffinement de la méthode RGS est en cours pour y parvenir. L'idéal serait d'indexer les paramètres de l'algorithme sur un indicateur biophysique mesuré dans l'image. Ceci permettrait de s'adapter à chaque individu et à chaque phase du cycle. Le RSB (défini par exemple comme le quotient [signal myocarde / signal ventricule]), la dérivée du profil d'intensité à l'interface myocarde/ventricule, ou des indicateurs de type SUV⁸... pourraient convenir pour cet usage. Le Laplacien présente lui aussi un inconvénient majeur. Il nécessite en plus du filtrage de l'image une étape de contourage de l'interface mise en évidence par la convolution. Cette étape est chronophage par rapport à la méthode RGS de MiHeart. Cependant, les résultats offerts par le Laplacien ont l'avantage d'être

8. SUV : *standardized uptake value*, quotient de la fixation du ¹⁸F-FDG dans un organe sur l'activité injectée rapportée au poids de l'individu.

plus indépendants de la statistique de l'image, qui varie au cours du cycle cardiaque. D'autres perspectives d'automatisation de l'analyse fonctionnelle sont offertes par l'apprentissage machine.

En termes de résultats, l'optimisation progressive de la méthode de travail et notamment la concertation entre opérateurs, conjuguée à l'amélioration constante des performances du système (sensibilité, taux de comptage, qualité d'image) et à la personnalisation des corrections OSEM (normalisation, diffusé) ont permis de réduire les écarts entre les volumes mesurés en TEP et les volumes de références, pour la gamme allant de 50 μL à 400 μL . Concernant la FEVG, les résultats montrent une bonne corrélation entre les deux modalités, quelle que soit la méthode employée, pour la gamme allant de 40% à 80%. Le RGS offre des résultats équivalents au Laplacien dès lors que l'algorithme est correctement paramétré. Les résultats de l'évaluation de la variabilité inter opérateurs montrent, après une phase de concertation méthodologique, une excellente corrélation des volumes et des FEVG mesurées indépendamment par les deux opérateurs en IRM. La corrélation inter opérateurs en TEP semble perfectible. Dans cette étude, les opérateurs traitant indépendamment les données TEP ont adopté deux stratégies de paramétrage de MiHeart. Le premier opérateur a appliqué un seuil différent de l'algorithme de croissance de région en systole et en diastole. Tandis que le deuxième opérateur a appliqué le même seuil sur les deux phases du cycle. La stratégie du premier opérateur a permis de réduire les écarts avec les volumes mesurés en TEP.

L'analyse *biologique* des données longitudinales a permis de constater une altération significative de la FEVG à partir de la sixième semaine post-traitement chez les animaux porteurs du modèle de dysfonction cardiaque induite par la doxorubicine, ainsi qu'une baisse significative du VTD à partir de la quatrième semaine pour ce même groupe. La manifestation organique de la dysfonction cardiaque a été confortée par des analyses complémentaires (histomorphologique au microscope confocal), confirmant une diminution significative de l'aire ventriculaire et de la paroi myocardique. L'étude biologique montre par ailleurs une diminution progressive de la fixation du ^{18}F -FDG.

Références bibliographiques du Chapitre 6

- Biglands J. D., Radjenovic A., et Ridgway J. P. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians : part II. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 14(1) : 66, 2012.
- Bland J. M. et Altman D. G. Agreement Between Methods of Measurement with Multiple Observations Per Individual. Journal of Biopharmaceutical Statistics, 17(4) : 571–582, July 2007.
- Brau A. C., Hedlund L. W., et Johnson G. A. Cine magnetic resonance microscopy of the rat heart using cardiorespiratory-synchronous projection reconstruction. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 20(1) : 31–38, July 2004.
- Brunner S., Todica A., Böning G., Nekolla S. G., Wildgruber M., Lehner S., Sauter M., Übleis C., Klingel K., Cumming P., Franz W., et Hacker M. Left ventricular functional assessment in murine models of ischemic and dilated cardiomyopathy using [18 F]FDG-PET : comparison with cardiac MRI and monitoring erythropoietin therapy. EJNMMI Research, 2(1) : 43, 2012.
- Böning G., Todica A., Vai A., Lehner S., Xiong G., Mille E., Ilhan H., Fougère C. l., Bartenstein P., et Hacker M. Erroneous cardiac ECG-gated PET list-mode trigger events can be retrospectively identified and replaced by an offline reprocessing approach : first results in rodents. Physics in Medicine and Biology, 58(22) : 7937–7959, November 2013.
- Cajavilca C. et Varon J. Willem Einthoven : The development of the human electrocardiogram. Resuscitation, 76(3) : 325–328, March 2008.
- Campan M., Lionetti V., Aquaro G. D., Forini F., Matteucci M., Vannucci L., Chiuppesi F., Di Cristofano C., Faggioni M., Maioli M., Barile L., Messina E., Lombardi M., Pucci A., Pistello M., et Recchia F. A. Ferritin as a reporter gene for in vivo tracking of stem cells by 1.5-T cardiac MRI in a rat model of myocardial infarction. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 300(6) : H2238–H2250, June 2011.
- Chavhan G. B., Babyn P. S., Jankharia B. G., Cheng H.-L. M., et Shroff M. M. Steady-State MR Imaging Sequences : Physics, Classification, and Clinical Applications. RadioGraphics, 28(4) : 1147–1160, July 2008.
- Chen X., Lu M., Ma N., Yin G., Cui C., et Zhao S. Dynamic Tracking of Injected Mesenchymal Stem Cells after Myocardial Infarction in Rats : A Serial 7T MRI Study. Stem Cells International, 2016 : 1–10, 2016.
- Choquet P., Goetz C., Aubertin G., Hubele F., Sannié S., et Constantinesco A. Carbon Tube Electrodes for Electrocardiography-Gated Cardiac Multimodality Imaging in Mice. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science, 50(1) : 61–64, 2011.
- Courteau A., Walker P. M., Guillemin M., Oudot A., Garipov R., Cochet A., Brunotte F., et Vri-gneaud J.-M. Validation of SiPM-based PET imaging for left ventricular volumes measurements in preclinical imaging : comparison with simultaneously-acquired cardiac magnetic resonance at 7T. Volume OP-512, page S168, 31st Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), Dusseldorf, Germany, October 2018.
- Croteau E., Bénard F., Cadorette J., Gauthier M.-E., Aliaga A., Bentourkia M., et Lecomte R. Quantitative gated PET for the assessment of left ventricular function in small animals. Journal of Nuclear Medicine, 44(10) : 1655–1661, 2003.
- Dictionnaire Vidal. Fiche de la doxorubicine, 2020.

- Flacke S., Allen J. S., Chia J. M., Wible J. H., Periasamy M. P., Adams M. D., Adzamli I. K., et Lorenz C. H. Characterization of Viable and Nonviable Myocardium at MR Imaging : Comparison of Gadolinium-based Extracellular and Blood Pool Contrast Materials versus Manganese-based Contrast Materials in a Rat Myocardial Infarction Model. Radiology, 226(3) : 731–738, March 2003.
- Fortune S., Jansen M. A., Anderson T., Gray G. A., Schneider J. E., Hoskins P. R., et Marshall I. Development and characterization of rodent cardiac phantoms : comparison with in vivo cardiac imaging. Magnetic Resonance Imaging, 30(8) : 1186–1191, October 2012.
- Foster B., Bagci U., Mansoor A., Xu Z., et Mollura D. J. A review on segmentation of positron emission tomography images. Computers in Biology and Medicine, 50 : 76–96, July 2014.
- Germano G., Kiat H., Kavanagh P. B., Moniel M., et Mazzanti M. Automatic Quantification of Ejection Fraction. page 11, 1995.
- Gilson W. D. et Kraitchman D. L. Cardiac magnetic resonance imaging in small rodents using clinical 1.5T and 3.0T scanners. Methods, 43(1) : 35–45, September 2007.
- Heijman E., Aben J.-P., Penners C., Niessen P., Guillaume R., van Eys G., Nicolay K., et Strijkers G. J. Evaluation of manual and automatic segmentation of the mouse heart from CINE MR images. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 27(1) : 86–93, January 2008.
- Herraiz J. L., Herranz E., Cal-González J., Vaquero J. J., Desco M., Cussó L., et Udias J. M. Automatic Cardiac Self-Gating of Small-Animal PET Data. Molecular Imaging and Biology, 18 (1) : 109–116, February 2016.
- Higuchi T., Nekolla S. G., Jankaukas A., Weber A. W., Huisman M. C., Reder S., Ziegler S. I., Schwaiger M., et Bengel F. M. Characterization of normal and infarcted rat myocardium using a combination of small-animal PET and clinical MRI. Journal of Nuclear Medicine, 48(2) : 288–294, 2007.
- Huang T.-Y., Huang I.-J., Chen C.-Y., Scheffler K., Chung H.-W., et Cheng H.-C. Are TrueFISP images T2/T1-weighted? Magnetic Resonance in Medicine, 48(4) : 684–688, October 2002.
- Jodoin P.-M., Pinheiro F., Oudot A., et Lalande A. Left-Ventricle Segmentation of SPECT Images of Rats. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 62(9) : 2260–2268, September 2015.
- Kastler B. et Vetter D. Comprendre l'IRM (8ème édition). Elsevier Masson, 2018. OCLC : 1026755244.
- Katz A. M. Physiology of the Heart. Lippincott williams & wilkins edition, 2011.
- Kim S. J. W., Seo S., Kim H. S., Kim D.-Y., Kang K. W., Min J.-J., et Lee J. S. Multi-atlas cardiac PET segmentation. Physica Medica, 58 : 32–39, February 2019.
- Ku M.-C., Huelnhagen T., Niendorf T., et Pohlmann A. Cardiac MRI in Small Animals. In García Martín M. L. et López Larrubia P., editeurs, Preclinical MRI, Volume 1718, pages 269–284. Springer New York, New York, NY, 2018. Series Title : Methods in Molecular Biology.
- Kumar A., Beohar N., Arumana J. M., Larose E., Li D., Friedrich M. G., et Dharmakumar R. CMR Imaging of Edema in Myocardial Infarction Using Cine Balanced Steady-State Free Precession. JACC : Cardiovascular Imaging, 4(12) : 1265–1273, December 2011.
- Kurachi Y., Terzix A., Choen M. V., et Sperelakis N. Heart Physiology and Pathophysiology. Academic press edition, 2001.

- Leiner T., Rueckert D., Suinesiaputra A., Baekler B., Nezafat R., Išgum I., et Young A. A. Machine learning in cardiovascular magnetic resonance : basic concepts and applications. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 21(1), December 2019.
- Makowski M. R., Wiethoff A. J., Jansen C. H., et Botnar R. M. Cardiovascular MRI in small animals. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 8(1) : 35–47, January 2010.
- Manning W. J., Pennell D. J., et Manning W. J., editeurs. Cardiovascular magnetic resonance. Saunders/Elsevier, Philadelphia, PA, 2nd ed edition, 2010. OCLC : ocn502393354.
- Marr D. et Hildreth E. Theory of Edge Detection. Technical Report AI-Memo-No-518, April 1979.
- Martin-Isla C., Campello V. M., Izquierdo C., Raisi-Estabragh Z., Baekler B., Petersen S. E., et Lekadir K. Image-Based Cardiac Diagnosis With Machine Learning : A Review. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 7, January 2020.
- McRobbie D. W. MRI from picture to proton. Cambridge University Press, Cambridge, UK ; New York, 2006. OCLC : 181655274.
- Montet-Abou K., Daire J. L., Ivancevic M. K., Hyacinthe J. N., Nguyen D., Jorge-Costa M., Morel D. R., et Vallée J. P. Optimization of cardiac cine in the rat on a clinical 1.5-T MR system. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 19(3) : 144–151, August 2006.
- O h-Ici D., Wespi P., Busch J., Wissmann L., Krajewski M., Weiss K., Sigfridsson A., Messroghli D., et Kozerke S. Hyperpolarized Metabolic MR Imaging of Acute Myocardial Changes and Recovery after Ischemia-Reperfusion in a Small-Animal Model. Radiology, 278(3) : 742–751, March 2016.
- Park M. J., Fung G. S. K., Yamane T., Kaiser F., Fukushima K., et Higuchi T. Partial Volume Effect of thickness, inner diameter and positron range in small animal cardiac PET imaging. *In* Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2013 IEEE, pages 1–4. IEEE, 2013.
- Peng P., Lekadir K., Gooya A., Shao L., Petersen S. E., et Frangi A. F. A review of heart chamber segmentation for structural and functional analysis using cardiac magnetic resonance imaging. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 29(2) : 155–195, April 2016.
- Rahmin A., Tang J., et Zaidi H. Four-Dimensional Image Reconstruction Strategies in Cardiac-Gated and Respiratory-Gated PET Imaging. PET Clinics, 8(1) : 51–67, January 2013.
- Riegler J., Cheung K. K., Man Y. F., Cleary J. O., Price A. N., et Lythgoe M. F. Comparison of segmentation methods for MRI measurement of cardiac function in rats. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 32(4) : 869–877, September 2010.
- Rosendorff C., editor. Essential Cardiology : Principles and Practice. Springer New York, New York, NY, 2013.
- Rudy Y. Electrocardiogram and Cardiac Excitation. *In* Heart Physiology and Pathophysiology, pages 133–148. Elsevier, 2001.
- Saleh M. G., Sharp S.-K., Alhamud A., Spottiswoode B. S., van der Kouwe A. J. W., Davies N. H., Franz T., et Meintjes E. M. Long-Term Left Ventricular Remodelling in Rat Model of Nonreperfused Myocardial Infarction : Sequential MR Imaging Using a 3T Clinical Scanner. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2012 : 1–10, 2012.
- Schneider J. E., Lanz T., Barnes H., Medway D., Stork L.-A., Lygate C. A., Smart S., Griswold M. A., et Neubauer S. Ultra-fast and accurate assessment of cardiac function in rats using accelerated MRI at 9.4 Tesla. Magnetic Resonance in Medicine, 59(3) : 636–641, March 2008.

- Thomas D., Ferrari V., Janik M., Kim D., Pickup S., Glickson J., et Zhou R. Quantitative assessment of regional myocardial function in a rat model of myocardial infarction using tagged MRI. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 17(3-6) : 179–187, December 2004.
- Thomas D., Bal H., Arkles J., Horowitz J., Araujo L., Acton P. D., et Ferrari V. A. Noninvasive assessment of myocardial viability in a small animal model : Comparison of MRI, SPECT, and PET. Magnetic Resonance in Medicine, 59(2) : 252–259, February 2008.
- Todica A., Brunner S., Böning G., Lehner S., Nekolla S. G., Wildgruber M., Übleis C., Wängler C., Sauter M., Klingel K., Cumming P., Bartenstein P., Schirrmacher R., Franz W. M., et Hacker M. [68Ga]-Albumin-PET in the Monitoring of Left Ventricular Function in Murine Models of Ischemic and Dilated Cardiomyopathy : Comparison with Cardiac MRI. Molecular Imaging and Biology, 15(4) : 441–449, August 2013a.
- Todica A., Böning G., Lehner S., Weidl E., Cumming P., Wängler C., Nekolla S. G., Schwaiger M., Bartenstein P., Schirrmacher R., et Hacker M. Positron emission tomography in the assessment of left ventricular function in healthy rats : A comparison of four imaging methods. Journal of Nuclear Cardiology, 20(2) : 262–274, April 2013b.
- Treuting P. M., Dintzis S. M., et Montine K. S. Comparative Anatomy and Histology, A Mouse, Rat, and Human Atlas, Second Edition. Elsevier edition, 2018.
- Tyler D., Hudsmith L., Petersen S., Francis J., Weale P., Neubauer S., Clarke K., et Robson M. Cardiac Cine MR-Imaging at 3T : FLASH vs SSFP. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 8(5) : 709–715, October 2006.
- van de Weijer T., van Ewijk P. A., Zandbergen H. R., Slenter J. M., Kessels A. G., Wildberger J. E., Hesselink M. K. C., Schrauwen P., Schrauwen-Hinderling V. B., et Kooi M. E. Geometrical models for cardiac MRI in rodents : comparison of quantification of left ventricular volumes and function by various geometrical models with a full-volume MRI data set in rodents. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 302(3) : H709–H715, February 2012.
- Vrigneaud J. M., Walker P. M., Camacho A., Courteau A., Oudot A., Guillemin M., et Brunotte F. Implementation of routine sequential PET/MR of the rat heart in an in-line preclinical scanner. Volume OP-250, pages S–78, 29th Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), Barcelona, Spain, October 2016.
- Vrigneaud J. M., McGrath J., Courteau A., Pegg R., Gomis A. S.-P., Camacho A., Martin G., Schramm N., et Brunotte F. Initial performance evaluation of a preclinical PET scanner available as a clip-on assembly in a sequential PET/MRI system. Phys Med Biol, 63(12) : 125007, June 2018.
- Xu H., Schneider J. E., Young A. A., et Grau V. Fully Automated Segmentation of the Left Ventricle in Small Animal Cardiac MRI. page 9, 2018.
- Yang Y., Rendig S., Siegel S., Newport D. F., et Cherry S. R. Cardiac PET imaging in mice with simultaneous cardiac and respiratory gating. Physics in Medicine and Biology, 50(13) : 2979–2989, July 2005.

Utilisation du prototype de TEP/IRM pour des études biologiques

Sommaire

7.1	Généralités sur les médicaments radiopharmaceutiques	271
7.2	Intérêt de l'imagerie TEP/IRM en R&D pharmaceutique	272
7.3	Préparation d'une étude de biodistribution de composé pharmaceutique	273
7.3.1	Préparation des examens IRM	273
7.3.2	Préparation des examens TEP	273
7.4	Exemples de suivi de composés radiomarqués	275
7.5	Imagerie de l'hypoxie cellulaire	292
7.5.1	Introduction à la notion d'hypoxie	292
7.5.2	Méthodes de mesure de l'hypoxie	292
7.6	Autres exemples d'examens TEP/IRM précliniques	304

Dans le présent chapitre, nous nous proposons de montrer quelques applications de la TEP/IRM à un domaine traditionnellement abordé par la TEP/ TDM. Il s'agit de l'étude de la biodistribution de radioéléments sur des images TEP fusionnées avec des images morphologiques. Nous avons eu l'opportunité, dans le cadre de l'*Equipe* IMAPPI et de nos collaborations avec des groupes de chimistes et de biologistes de Dijon et de Lyon, de participer à certains travaux. Nous n'avons reporté ici que ceux dont nous sommes coauteurs des publications associées. L'idée générale est que l'IRM permet une segmentation relativement facile des organes et ajoute, comme nous le verrons à propos de l'étude des traceurs de l'hypoxie des potentialités en matière de caractérisation tissulaire. Les images ainsi obtenues prouvent qu'un imageur TEP/IRM compact trouve parfaitement sa place dans un laboratoire d'imagerie préclinique. Quelques images TEP/IRM complémentaires, obtenues avec l'imageur intégré, sont données en fin de chapitre. Elles suggèrent que les performances de l'instrument ne sont pas altérées par l'intégration des deux techniques d'imagerie.

7.1 Généralités sur les médicaments radiopharmaceutiques

L'article L5121-1 du code de la santé publique définit le médicament radiopharmaceutique comme *tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales*. Un médicament radiopharmaceutique est en général composé d'un *vecteur*, assurant la spécificité de la fixation du composé dans l'organisme, et d'un *marqueur*, qui est l'isotope radioactif assurant l'émission de rayonnements.

Lorsque ces rayonnements sont détectables et convertibles en un signal exploitable, le radiopharmaceutique offre des perspectives d'imagerie moléculaire. Certains radionucléides émettent des rayonnements particuliers (particules α , particules β^-) capables de détruire les tissus cancéreux dans le cadre des radiothérapies internes vectorisées (RIV) ou des radioimmunothérapies. Dans ce dernier cas, le vecteur utilisé est un anticorps. Comme pour tout médicament, la commercialisation d'un nouveau composé radiopharmaceutique intervient au terme d'un long processus de recherche et développement (R&D) se déroulant en quatre phases.

1. Recherches initiales. Cette première étape concerne la synthèse de nouvelles molécules, l'étude de leur action biologique et la recherche d'éventuelles cibles dans l'organisme. Les premiers essais de radiomarquage de la molécule sont réalisés lors de cette phase, accompagnés de tests *in vitro* (culture cellulaires) et progressivement de tests *in vivo* chez l'animal.
2. Phase préclinique. Cette phase concerne l'expérimentation animale. Elle doit permettre d'évaluer *in vivo* la biocinétique de la molécule testée, et de détecter sa potentielle toxicité. L'imagerie préclinique intervient au cours de cette étape.
3. Phases cliniques. Au nombre de quatre, elles concernent les étapes de test sur l'être humain. À ce stade les médicaments ont une forme galénique et une voie d'admission définies. Les composés sont testés successivement sur volontaires sains, puis sur des petits groupes de patients. Des études de plus grande ampleur sont ensuite réalisées. Le médicament doit faire preuve de sa qualité, de sa sécurité, et de son efficacité. L'aboutissement de ce travail est l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).
4. Commercialisation. L'obtention de l'AMM valide la commercialisation du médicament. Une phase d'études *marketing* accompagne généralement sa mise en vente.

7.2 Intérêt de l'imagerie TEP/IRM en R&D pharmaceutique

L'imagerie *in vivo* du petit animal porteur d'un modèle de pathologie humaine est une composante essentielle de la recherche biomédicale. Elle offre la possibilité d'analyser quantitativement la matière biologique et son évolution temporelle par des procédures non-invasives, et permettent ainsi de tester l'efficacité des médicaments en cours de développement. Les études *longitudinales* permettent de diminuer le biais lié à la variabilité inter individuelle, puisque le même animal est testé aux différents temps d'examen. (Kiefling et Pichler, 2011, pp. 1-5). Au-delà de leur intérêt scientifique, ces études réduisent le nombre d'animaux sacrifiés, permettant un gain économique et éthique, en accord avec la règle des $3-R$ en expérimentation animale (réduire le nombre d'animaux, raffiner les procédures, remplacer l'animal quand cela est possible).

Les avantages de la TEP/IRM, et en particulier de la TEP/IRM simultanée ont été évoqués au cours des chapitres précédents. Les systèmes intégrés réduisent la durée d'anesthésie de l'animal et évitent le biais lié aux variations de physiologie entre les deux examens. Grâce à leur instrumentation adaptée, et notamment à leur hauts gradients de champ magnétiques et à la montée en amplitude rapide de ces derniers, les aimants précliniques offrent une haute résolution spatiale et temporelle adaptée aux dimensions et aux mouvements cardiorespiratoires rapides des rongeurs. En comparaison de la TDM, l'IRM a l'avantage d'offrir une forte discrimination tissulaire sans recourir à l'utilisation des rayonnements ionisants. Le contraste tissulaire facilite la segmentation des organes et le recalage des images longitudinales d'un même animal. Recalées aux images TEP, les images d'IRM offrent une plus grande justesse des résultats des analyses quantitatives, et *in fine* une justesse dosimétrique accrue lorsque les analyses sont prolongées par des calculs de dose absorbée. Les séquences d'IRM fonctionnelle permettent l'étude de paramètres complémentaires à la TEP. Enfin, l'apparition de nouveaux radiopharmaceutiques combinant à la fois un traceur TEP et des agents paramagnétiques permettent de potentialiser les bénéfices de la haute résolution spatiale et tissulaire de l'IRM avec la sensibilité de la TEP, et le caractère quantitatif des données produites par cette dernière.

Ce chapitre expose des exemples concrets de cette complémentarité entre TEP et IRM, aux travers d'études menées sur la PIRP à l'aide du prototype intégré de TEP/IRM. Ces travaux ont fait l'objet de trois publications qui sont intégrées au chapitre.

7.3 Préparation d'une étude de biodistribution de composé pharmaceutique

Cette section présente les étapes clé de la préparation du suivi du signal d'un composé pharmaceutique. Deux exemples concrets d'études (publiées dans *Contrast Media & Molecular Imaging* et dans *RSC Advances*) font suite à cette introduction.

7.3.1 Préparation des examens IRM

Étudier la cinétique d'un composé dans l'organisme suppose de disposer d'images corps entier. La séquence de turbo écho de spin est adaptée à cet usage. Elle permet un compromis entre la durée d'acquisition, le RSB et la résolution spatiale. La taille de pixel dans ce type d'exploration est typiquement de l'ordre de $0.20 \text{ mm} \times 0.20 \text{ mm}$ dans le plan transaxial, associé à une épaisseur de coupe de 1 mm à 2 mm. Cette donnée est modulée en fonction de la zone à imager. Lorsque les coupes sont acquises dans le plan coronal, il est avantageux de placer la direction d'encodage de phase (DEP) perpendiculaire à l'axe tête-pieds de l'animal. Ceci permet de limiter les artefacts de repliement (cf. p. 78) lorsque l'animal est plus long que le champ de vue, et de limiter la projection des artefacts, souvent majorés dans la DEP, sur les structures anatomiques. L'utilisation de matrices asymétriques permet de conserver une taille de pixel proche d'un ratio 1/1, en appliquant un échantillonnage fréquentiel plus fin dans l'axe tête-pieds de l'animal. Ce suréchantillonnage étant fréquentiel (si la DEP a été choisie comme perpendiculaire au grand axe de l'animal), il n'élève pas la durée d'acquisition. Les fines tailles de pixel ne permettent pas toujours un RSB acceptable. La hausse du nombre de répétitions d'acquisition de signal (*signal averages*) compense cet effet. Le signal d'une image augmente d'un facteur \sqrt{N} (avec N le nombre de répétitions de l'acquisition de chaque ligne de l'espace k). Le TR et le TE de la séquence sont adaptés en fonction de la pondération souhaitée et de l'injection éventuelle d'un agent de contraste modifiant les propriétés magnétiques des tissus.

Deux principales catégories d'agents de contraste sont utilisables en IRM. La première comprend les composés paramagnétiques tels que le gadolinium, un lanthanide. Du fait de sa toxicité, le Gd est utilisé sous forme chélatée. Les agents paramagnétiques produisent un abaissement du T_1 conduisant à un rehaussement des tissus dans lesquels l'agent de contraste s'est accumulé. La deuxième catégorie regroupe les nanoparticules (NPS) superparamagnétiques tels que les oxydes de fer, qui ont un fort effet T_2 . (Shokrollahi, 2013). Une étude impliquant l'injection d'agents de contraste doit être préparée sur fantôme. L'objectif de ce type de travail préparatoire est de déterminer les relaxivités R_1 et R_2 (avec $R_1 = 1/T_1$ et $R_2 = 1/T_2$) des agents en fonction de leur concentration. Ces données permettent de paramétrer la séquence et notamment le couple TR/TE afin de tirer profit au mieux du rehaussement de contraste induit par l'agent. La méthode de détermination des temps de relaxation d'un composé a été décrite page 355. La concentration de l'agent injecté doit tenir compte de la dilution de ce dernier dans l'organisme.

7.3.2 Préparation des examens TEP

Le paramètre primordial d'un examen TEP est l'activité injectée, généralement exprimée en MBq/g ou plus simplement en MBq. La quantité de traceur dans l'organe étudié favorise l'apparition de coïncidences vraies formant la composante utile de l'image. Il peut être tentant en première intention d'injecter plus de traceur dans l'organisme. Cependant, la qualité statistique des données produites ne s'en trouve pas forcément améliorée. Le RSB des données TEP produites sur un

système en fonction de la concentration de radioactivité dans son champ de vue est décrite par le NECR du système (voir au Chapitre 4, en pages 147 et suivantes). Le NECR, préalablement mesuré en condition normalisée, passe par un maximum à une certaine activité puis diminue pour de plus fortes activités sous l'effet des coïncidences diffusées, des coïncidences aléatoires et du temps mort de détection. Le fait que le pic NECR soit mesuré en condition normalisée, avec une distribution d'activité assez peu réaliste, limite son application directe à l'imagerie *in vivo*. Autrement dit, l'activité au pic NECR mesuré selon la procédure NEMA (NEMA, 2008) n'est pas *forcément* l'activité qui induit une statistique optimale des images (Watson *et al.*, 2005). Il semblerait utile de mesurer le NECR *in vivo* sur un animal représentatif de ceux qui seront imagés au cours d'une étude. En réalité, la durée d'une mesure normalisée de NECR (plus de 20 h) proscrit son application *in vivo*. Watson *et al.* (2005) ont proposé une méthode de détermination de l'activité injectée optimale pour un groupe homogène d'individu. Cette méthode, basée sur une estimation du NECR à partir des taux de comptage diffusés et aléatoires dans l'image, pourrait être adaptée au domaine préclinique pour déterminer l'activité injectée offrant un RSB optimal. Cependant, le résultat de ce travail serait à confronter à des contraintes de nature biologiques et biochimiques. En effet, dans le cadre de certaines études, la molécule vectrice est pourvue à la fois d'un marqueur radioactif et d'un agent paramagnétique. Dans ce cas, la concentration de radioactivité est intrinsèquement liée à celle de l'agent de contraste d'IRM. Or, la concentration de ce dernier obéit à certaines règles. Une trop faible concentration ne permet pas de rehaussement de signal. À l'inverse, une trop forte concentration d'agent paramagnétique peut s'avérer dangereuse. Par exemple, des agglomérats de NPS peuvent éventuellement se former et provoquer des embolies vasculaires. Le volume total de l'injection est lui aussi très limité chez l'animal (de l'ordre de 100 μL chez la souris), ce qui limite de fait la quantité totale de radioactivité injectable. En outre, la recherche d'une activité injectée optimale chez l'homme est motivée à la fois par l'efficacité diagnostique de l'examen et par un aspect éthique et médicolegal d'optimisation de la dose absorbée par les organes. Chez l'animal, cet aspect n'est pas aussi contraignant. La recherche systématique d'une activité injectée optimale ne s'impose pas. Les principales contraintes sont l'injection d'une activité incluse dans la gamme de linéarité du système, en accord avec la sensibilité du détecteur (une activité trop faible augmenterait déraisonnablement le temps d'acquisition), et compatible avec les contraintes d'une injection *in vivo*. S'agissant des examens précliniques, en l'absence à ce jour d'une méthode de référence pour la détermination de l'activité injectée optimale, cette dernière est généralement estimée de façon empirique, par un compromis entre les contraintes instrumentales et biologiques.

Les autres paramètres agissant sur les images produites concernent la reconstruction des données brutes. Les algorithmes itératifs (cf. page 58) sont utilisables *in vivo*. Ils garantissent le caractère quantitatif des données, grâce notamment à l'intégration de plusieurs corrections. Les principaux paramètres de reconstruction sont la taille de matrice, le nombre d'itérations et de *subsets* de l'algorithme. Un plus grand nombre d'itérations et de *subsets* favorise les hautes fréquences de l'image. Il en résulte une meilleure résolution spatiale et une réduction de l'effet de *spillover*. En revanche, la meilleure retranscription des hautes fréquences spatiales est corrélée à une hausse du bruit. Cet effet est parfois assimilé à une *dualité bruit-résolution* (Gureyev *et al.*, 2015) par analogie avec le principe d'incertitude d'Heisenberg (défini en p. 351). Ce même problème est rencontré avec les matrices de grandes dimensions, impliquant des pixels de petite taille. La recherche d'un paramétrage optimal s'effectue en amont des études par des simulations Monte-Carlo sur la version virtuelle du détecteur et des mesures physiques. En outre, un programme d'assurance qualité et la correction de normalisation du système doivent permettre de garantir un niveau de performance optimal du système, l'efficacité des corrections de l'algorithme de reconstruction, et la mise à jour du coefficient de conversion entre les valeurs de pixel et les MBq.

7.4 Exemples de suivi de composés radiomarqués

Nous proposons dans cette section une synthèse de deux études pluridisciplinaires traitant du développement de composés pharmaceutiques novateurs. Les examens TEP/IRM de ces deux études ont été réalisés au sein de la PIRP au Centre Georges-François Leclerc, à Dijon. Ces travaux, menés par MM. les Professeurs François Lux (Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, Institut Lumière Matière, Lyon, France) et Franck Denat (Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne, UMR 6302, CNRS, Université de Bourgogne-Franche-Comté, Dijon, France) et leurs équipes respectives, ont été publiés respectivement en 2018 (Tran *et al.*, 2018) et en 2019 (Thakare *et al.*, 2019). Les articles concernés sont intégralement reproduits dans la suite de cette section.

Biodistribution de NPS greffées au cuivre 64 (Tran *et al.*, 2018)

Cette étude traite de la biodistribution de NPS multimodales nommés SiGdNP. Ces NPS sont formées de matériaux biocompatibles facilement éliminables par voie rénale, et offrent un très faible diamètre hydrodynamique (<5nm). La distribution des charges en surface de la nanoparticule est pensée pour diminuer l'adsorption de protéines, qui pourrait éventuellement provoquer des embolies. Les SiGdNP sont agencées de la façon suivante.

- La structure de la nanoparticule est assurée par un noyau de polysiloxane. Le polysiloxane est un complexe inorganique formé d'une chaîne d'oxygène et de silicium. Ce dernier assure la fixation des autres composés.
- Les ions gadolinium Gd^{3+} confèrent les propriétés paramagnétiques à la nanoparticule, permettant son action d'agent de contraste en IRM.
- Un macrocycle de DOTA (*dodecane tetraacetic acid*), agent chélateur des ions lanthanides, entoure l'ion gadolinium et neutralise ainsi sa haute toxicité pour les organismes vivants.
- Par ailleurs, les molécules de DOTA *non liées* assurent le caractère *fonctionnel* de la nanoparticule, en permettant d'une part le greffage d'un traceur radioactif pour l'imagerie TEP, et d'autre part en augmentant son internalisation dans les cellules cancéreuses.

Plusieurs paramètres motivent le choix du cuivre 64 comme marqueur. En premier lieu, la stabilité du complexe formé par le cuivre et le DOTA a été démontrée. En outre, sa demi-vie est suffisamment longue (12.7 h) pour une étude biocinétique des SiGdNP. Enfin, il offre un schéma de décroissance particulièrement favorable, incluant une capture électronique (43%), une émission de particules β^- (39%) d'énergie maximale 0.587 keV, et une émission β^+ (18%), d'énergie maximale 0.656 MeV. Pour ces raisons, le cuivre 64 peut être utilisé à la fois en imagerie diagnostique et dans un contexte de radiothérapie interne vectorisée (Gutflen *et al.*, 2018). À ce titre il est qualifié d'agent *théranostique*.

L'étude de la pharmacocinétique des SiGdNP par TEP/IRM a été menée chez trois souris femelles âgées de six à huit semaines et porteuse d'adénocarcinomes mammaires (cellules dites *TS/A*). La quantité de NPS a été établie à partir de précédentes expérimentations avec la même particule. Les données TEP et IRM ont été acquises avec une fenêtre en énergie de 250-750 keV, simultanément 1 h et 24 h après l'injection intraveineuse du composé. Le système utilisé pour l'acquisition a été décrit en détail au Chapitre 4. Concernant l'IRM, une séquence de turbo écho de spin corps entier en pondération T_1 a été utilisée avec les paramètres suivants : TR de 1000 ms, TE de 11 ms, angle de bascule de 90° , 4 *averages*, taille de pixel de 0.15 mm \times 0.15 mm \times 1 mm, matrice de 256 \times 256 pixels. Des images complémentaires en T_2 ont été réalisés avec un TR de 4000 ms et un TE de 45 ms (autres paramètres identiques à ceux des images T_1). Les données TEP ont été acquises en mode-liste durant 30 min à 60 min et reconstruites en 3D-OSEM avec les paramètres suivants : 2 itérations, 32 *subsets*, une fenêtre en énergie de 250-750 keV et une taille de voxel isotrope de 0.28 mm. Les données ont été corrigées de la décroissance, du temps mort, du diffusé, et des coïncidences aléatoires. Les images (figure 4 de l'article) ont montré un rehaussement

de contraste des tissus accumulant les NPS, à la fois en TEP et en IRM. La fixation dans les tissus sains est faible à 1 h (exception faite des reins) et quasiment imperceptible à 24 h post-injection. Ces résultats suggèrent une bonne excrétion rénale du composé, avec en corollaire l'absence de problèmes de biopersistance. Le revers de cet effet est le faible signal tumoral observé à 24 h post-injection. La faible fixation tumorale pourrait également s'expliquer par la faible croissance tumorale au moment des expérimentations.

Biodistribution de NPS théranostiques compatibles avec l'imagerie optique (Thakare *et al.*, 2019)

Cette étude concerne la biodistribution de NPS de moins de 5 nm nommées AGuIX[®], compatibles avec la TEP, l'IRM, et l'imagerie optique. Elles ont été décrites pour la première fois en 2011 par l'équipe du Pr Olivier Tillement, à Lyon. Elles sont formées d'une matrice de polysiloxane sur laquelle sont greffés des complexes DOTAGA-Gd. Le rôle radiosensibilisant des AGuIX a été précédemment démontré, y compris chez l'homme. Les NPS sont disponibles sous différentes formes, avec des marqueurs tels que le cuivre 64, le gallium 68 et le zirconium 89. Tout comme les particules décrites au paragraphe précédent, les AGuIX appartiennent à la familles des agents théranostiques. La multimodalité est ici assurée par la greffe d'une sonde multimodale d'imagerie moléculaire (*molecular multimodal imaging probe*, MOMIP) à la nanoparticule. Cette sonde contient : un agent chélatant, une molécule fluophore analogue du Cy-7, émettant dans l'infrarouge, un *maleimide* ($H_2C_2(CO)_2NH$) utilisé pour l'assemblage de la sonde sur la nanoparticule.

La biodistribution des AGuIX a été testée sur un lot de souris porteuses d'adénocarcinomes mammaires, avec un protocole équivalent à celui décrit au paragraphe précédent. Les images montrent à la fois une accumulation tumorale rapide et une bonne excrétion du composé. Un rehaussement de signal a été constaté en TEP et en IRM, et confirmé par un comptage gamma opéré sur les organes après nécropsie des animaux. Il a également été constaté une importante fixation hépatique, probablement causée par la présence de la molécule fluophore.

L'accumulation tumorale des NPS semble modérée au vu des résultats de biodistribution. Ce constat est contredit par le fort signal tumoral obtenu en imagerie optique, peut être du fait de la grande sensibilité de l'imageur optique lorsque les lésions fixantes sont en surface du corps. En outre, la dissection des animaux fait apparaître une autre différence importante avec les résultats d'imagerie, à savoir une importante fixation au niveau de l'estomac et des intestins. Le signal hépatique et rénal obtenu *ex vivo* en imagerie optique est faible en comparaison du signal en TEP/IRM des même organes. Ces résultats *a priori* paradoxaux pourraient s'expliquer par une autoatténuation du signal optique du fait de la forte concentration en AGuIX dans ces organes. Cette étude a montré à la fois la stabilité et le potentiel diagnostique et thérapeutique de tels agents multimodaux. En outre, la clairance de ces composés semble favorable.

Research Article

Functionalization of Gadolinium Chelates Silica Nanoparticle through Silane Chemistry for Simultaneous MRI/⁶⁴Cu PET Imaging

Vu-Long Tran,^{1,2} Vivek Thakare,^{3,4} Marco Natuzzi,¹ Mathieu Moreau,⁴ Alexandra Oudot,⁵ Jean-Marc Vrigneaud,⁵ Alan Courteau,⁵ Cédric Louis,² Stéphane Roux,⁶ Frédéric Boschetti,³ Franck Denat,⁴ Olivier Tillement,^{1,7} and François Lux^{1,7} 

¹Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, Institut Lumière Matière, F-69622 Lyon, France

²Nano-H S.A.S., 2 Place de l'Europe, 38070 Saint Quentin Fallavier, France

³CheMatech, 2 rue Pauline Kergomard, Dijon, France

⁴Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB), UMR CNRS 6302,

Université de Bourgogne Franche-Comté, 9 Avenue Alain Savary, 21078 Dijon, France

⁵Plateforme d'Imagerie et Radiothérapie Précliniques, Médecine Nucléaire, Georges-François LECLERC Cancer Center-UNICANCER, 21000 Dijon, France

⁶Institut UTINAM, Université de Bourgogne Franche-Comté, CNRS UMR 6213, 16 Route de Gray, 25030 Besançon, France

⁷NH TherAguix SAS, F69100 Villeurbanne, France

Correspondence should be addressed to François Lux; francois.lux@univ-lyon1.fr

Received 30 April 2018; Revised 6 August 2018; Accepted 18 August 2018; Published 1 November 2018

Academic Editor: María L. García-Martín

Copyright © 2018 Vu-Long Tran et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Multimodal nanoprobe are highly demanded for biomedical imaging applications to enhance the reliability of the diagnostic results. Among different types of nano-objects, ultrasmall silica gadolinium nanoparticle (SiGdNP) appears as a safe, effective, and versatile platform for this purpose. In this study, a new method to functionalize SiGdNP based on silane chemistry has been reported. Two types of chelating silanes (APTES-DOTAGA and APTES-NODAGA) have been synthesized and grafted on SiGdNP by a simple one-step protocol. This functionalization strategy requires no other reactants or catalysts and does not compromise the ultrasmall size of the particles. NODAGA-functionalized particle has been labeled with ⁶⁴Cu isotope and injected intravenously to mice bearing TS/A carcinoma tumor for biodistribution study to demonstrate its potential as a bimodal MRI/PET imaging agent. A fully integrated MRI/PET system was used to simultaneously monitor the distribution of the particle. The results showed that the functionalized particle maintained properties of a renal clearable NP which could rapidly escape through kidneys and had low retention in other organs, especially liver, even though its accumulation in the tumor was modest.

1. Introduction

Biomedical imaging is composed of different sophisticated techniques ranging from ultrasonography (US), X-ray computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), nuclear imaging, and optical imaging (OI). However, each of them has different drawbacks alongside with advantages. Among them, MRI is gaining more and more popularity in hospitals for precise imaging thanks to high

spatial resolution and nonionizing nature of the radiation. Nevertheless, MRI is plagued by its low sensitivity and therefore, not an ideal technique for quantification of contrast agents. On the other hand, nuclear imaging, more specifically, single photon emission computed tomography (SPECT) or positron emission tomography (PET), offers precise quantification without being limited by penetrability issue as OI. Hence, more and more researches have been dedicated to the combination of MRI contrast agents and

radioisotopes in one single object to correlate the images obtained by MRI and the ones acquired by nuclear imaging [1]. In this context, a bimodal probe which allows the localization of disease sites by both techniques should be highly desirable. Our group has developed an ultrasmall silica gadolinium nanoparticle (SiGdNP) as a probe for multimodal imaging and radiosensitization [2]. It is made of a polysiloxane core and displays several macrocyclic chelators DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) on the surface. Most of them complexed gadolinium ions (Gd^{3+}) and acted as positive contrast agent for MRI. This type of nanoparticle (NP) was made from biocompatible materials. Moreover, it displays an ultrasmall hydrodynamic diameter (<5 nm) and is covered by both positively (amines) and negatively charged (DOTA chelates of Gd) groups. The latter helps distribute the opposite charges evenly and further minimize protein adsorption [3]. These parameters allow it to be quickly eliminated through kidneys and prevent the deposit of chelates in organs like liver, spleen, lung, or bone marrow. This characteristic combined with the high affinity of DOTA for gadolinium helps in avoiding possible release of toxic Gd ions [4–6]. Meanwhile, different radioisotopes, e.g., ^{111}In , ^{68}Ga , and ^{89}Zr , used for nuclear imaging can be complexed to free chelators that existed from the beginning or being grafted postsynthetically [7–9]. Common methods for grafting free chelators on SiGdNP were to use NHS esters [8, 10] or isothiocyanate derivatives [9] of chelators to react with amine groups on the surface of the particles [9]. The materials required for these strategies have been well developed and commercialized. Moreover, these reactions are quite fast, straightforward, and well known. Nevertheless, there are still some limitations for these strategies. First of all, NHS esters and isothiocyanates are prone to be deactivated by hydrolysis. Hence, they cannot be stored for a long period of time even at low temperature in the desiccated condition. Second, these activated species can cross-react with amines present in targeting ligands that we want to functionalize, for example, ϵ -amine of lysine of a peptide. This implies complicated protecting/unprotecting strategies such as using tert-butyloxycarbonyl (Boc) or 9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl (Fmoc) protecting groups [11]. In this study, a new strategy based on silane chemistry was proposed. The macrocyclic chelators, i.e., DOTAGA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1-glutaric acid-4,7,10-triacetic acid) and NODAGA (1,4,7-triazacyclononane, 1-glutaric acid-4,7-diacetic acid) were coupled with APTES (aminopropyl triethoxysilane) (Figure 1(a)). These species were then used to functionalize SiGdNP by reacting specifically with available silanol groups, Si-OH, on the surface of the particle in a single step without the presence of any other reactants (Figure 1(b)). This strategy has been used by Ciccione et al. to successfully graft precisely certain ratios of fluorophores and different targeting peptides on a 80 nm silica nanoparticle to actively increase the internalization of particles in cancer cells [12]. The activities of silanes are not affected by hydrolysis. Hence, it can be stored and used for a long period of time. In addition, the unreacted silanes are highly soluble so that they should be removed easily by filtration.

The functionalized particles were characterized with different analytical methods to prove the presence of free chelators on the particles. By increasing the quantity of silane precursors, the amount of free chelators can be increased proportionally. Finally, a simultaneous bimodal imaging experiment using a fully integrated MRI/PET system was performed on murine tumor model to demonstrate the potential of this type of NP. Radioisotope of copper, ^{64}Cu , was chosen as positron emitter for PET modality. This isotope has a reasonable half-life (12.7 h) for pharmacokinetic study of SiGdNP which has a 1 h half-life in patients' blood (phase I trial NANO-RAD; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02820454). In addition, the energy of positron emission from ^{64}Cu is relatively low (656 keV), and the lowest-energy positrons from a commonly used radiometal. This allows obtaining images with resolution as high as the ones obtained with clinically prevalent ^{18}F isotope (640 keV) [13]. Regarding the choice of chelator, although the thermodynamic stability constant for Cu complex of NOTA (original structure of NODAGA) is comparable to the one of DOTA ($\log K_{NOTA} = 21.6$ vs. $\log K_{DOTA} = 22.2$), [14] different studies have shown higher *in vivo* stability of Cu complexes of NOTA, NODAGA, and their derivatives compared to the ones of DOTAGA and their derivatives [15–18]. Therefore, NODAGA functionalized particle was chosen to be radiolabeled with ^{64}Cu for the biodistribution study.

2. Results and Discussion

2.1. Functionalization of NPs through Silane Chemistry. Two types of chelating silanes, i.e., APTES-DOTAGA and APTES-NODAGA, were synthesized from the reaction between APTES and either t-butyl protected DOTAGA ((*t*-Bu)₄DOTAGA) or t-butyl protected NODAGA ((*t*-Bu)₃NODAGA) (Figure 1(a)). The peptide bond was formed by using HBTU (2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate) as coupling agent. After purification, APTES-(*t*-Bu)₄DOTAGA and APTES-(*t*-Bu)₃NODAGA, were deprotected by concentrated hydrochloric acid to obtain final products. The excess of acid was removed by evaporation. Solutions were lyophilized for storage.

Then, each type of silanes was mixed with SiGdNP in molar ratio Gd:chelator = 10:1.5. Due to the steric hindrance of the macrocyclic chelators, the silanes, i.e., APTES-DOTAGA and APTES-NODAGA, are not likely to form stable particles. However, when being mixed with already-synthesized particles, they can form covalent siloxane bonds with free silanol groups or exchange with the already-existing silanized chelators on the surface of the particles. The remaining free silanes can be easily washed out by tangential filtration. The resulting NPs were referred to as SiGdNP @ D-1 (for DOTAGA functionalized particle) and SiGdNP @ N-1 (for NODAGA functionalized particle), respectively. Furthermore, lower temperature (40°C instead of 80°C) and lower total silanized chelator concentration including the chelators on the surface of the particles and added free chelators (ca. 58 mM instead of ca. 115 mM) were applied to see the effects on the homogeneity of the final NPs. These particles were referred to as SiGdNP @ D-2 and

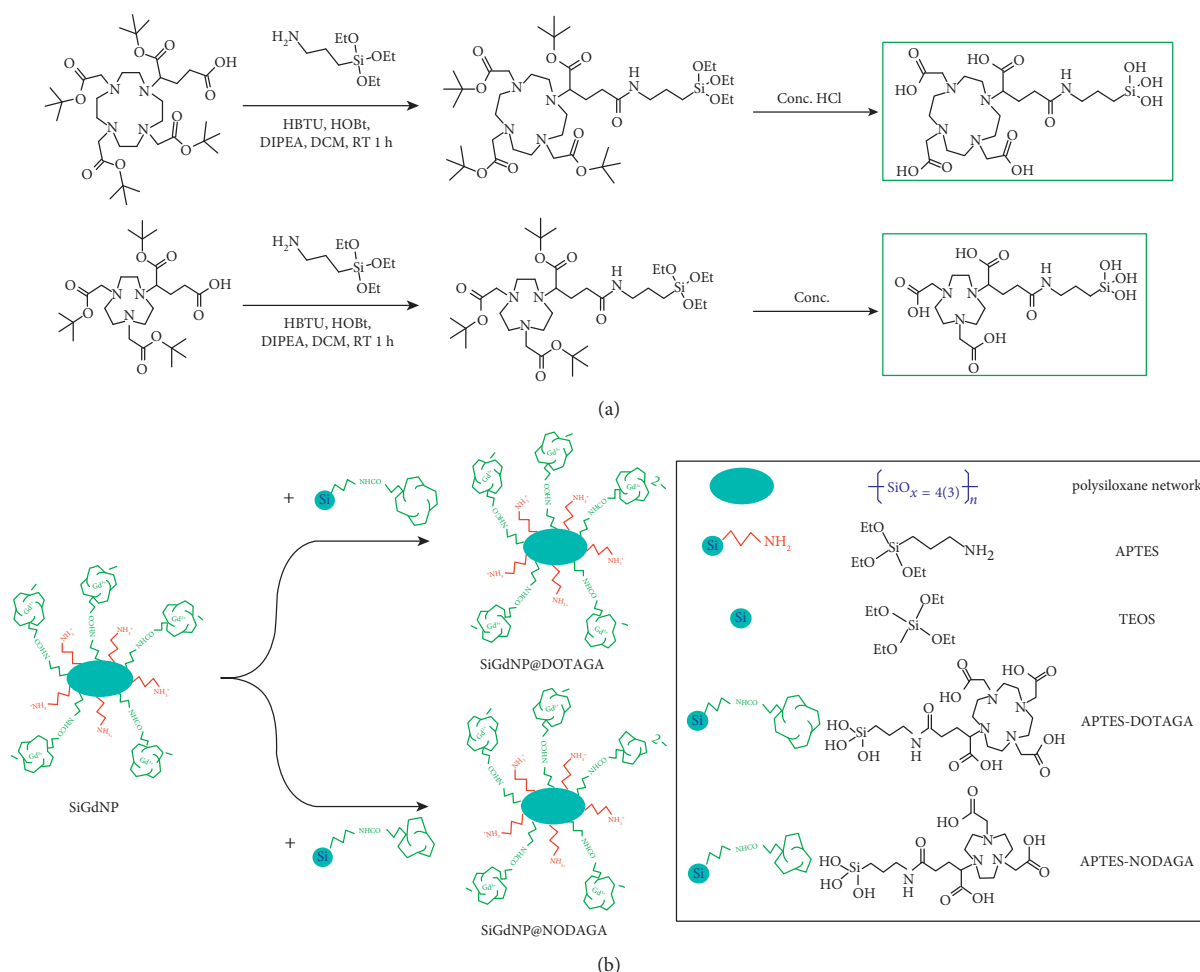


FIGURE 1: (a) The reaction scheme of the synthesis of APTES-DOTAGA (upper) and APTES-NODAGA (lower); (b) the reaction scheme of the functionalization of APTES-DOTAGA and APTES-NODAGA on SiGdNP.

SiGdNP @ N-2. A series of samples with increasing amount of APTES-DOTAGA, i.e., Gd:chelator = 10:1.5, 10:2, and 10:4, was prepared to test the possibility of tailoring the amount of free chelators at the surface of the NP. These particles were referred to as SiGdNP @ D-2, 3, 4 accordingly. The experimental conditions of these particles were summarized in Table S1. Tables 1 and S2 show different characterization results of the NP before and after functionalization by chelating silanes at 80°C. D_H of the particles which only slight increase from 4.2 ± 0.8 nm for SiGdNP to 4.5 ± 0.9 nm for SiGdNP @ D-1 and SiGdNP @ N-1 indicated that the size was maintained ultrasmall (Figure 2(a)). On the other hand, other characteristics proved the presence of free chelators on the particles after the reaction. First of all, the zeta potentials at pH 7.0 decreased from +8.2 mV for SiGdNP to -8.3 mV for SiGdNP @ D-1 or -13.7 mV for SiGdNP @ N-1. Vibration band at 1730 cm^{-1} in IR spectra, corresponding to C=O stretching vibration band of free carboxylic acid, was detected (Figure S5). The retention time (t_R) in chromatograms increased from 13.6 min for SiGdNP to 15.3 min for SiGdNP @

D-1 or 14.7 min for SiGdNP @ N-1 (Figures 2(b) and 2(c)). The content of free chelators quantified by Eu titration increased from $0.025\text{ }\mu\text{mol/mg}$ for SiGdNP to $0.10\text{ }\mu\text{mol/mg}$ for SiGdNP @ D-1 and SiGdNP @ N-1 (Figures 2(d)–2(f)). The principle of this titration method was described in details in a precedent paper. Briefly, a series of samples containing a fixed amount of NPs and an increasing amount of EuCl_3 was prepared. Eu^{3+} has two specific phosphorescence emission peaks at 594 nm and 616 nm when being excited at 395 nm [19, 20].

When Eu^{3+} complexed with DOTAGA, it will be shielded from the quenching effect of O-H oscillator of water and emits much stronger luminescence signals. When the amount of Eu^{3+} increases, the intensity increases linearly until no DOTAGA is available for chelation. Then, the intensity will increase more slowly due only to the phosphorescence of free Eu^{3+} [8]. The content of Gd measured by ICP-OES decreased from $0.89\text{ }\mu\text{mol/mg}$ for SiGdNP to $0.76\text{ }\mu\text{mol/mg}$ for SiGdNP @ D-1 and SiGdNP @ N-1. The longitudinal relaxivity (r_1) increased from $14.3\text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ for SiGdNP to $18.0\text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ for SiGdNP @ D-1 or $18.2\text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ for SiGdNP @ N-1 at 37°C

TABLE 1: Summary of characterizations of NPs before and after functionalization with chelating silanes.

Properties	Method(s)	SiGdNP	SiGdNP @ D-1	SiGdNP @ N-1
D_H (nm)	DLS	4.2 ± 0.8	4.5 ± 0.9	4.5 ± 0.9
Zeta potential (mV)	Zetametry	+8.2 (pH 7.0)	-8.3 (pH 7.0)	-13.7 (pH 7.0)
Free COOH band	IR	No	Yes	Yes
Retention time (min)	HPLC (295 nm)	13.6	15.3	14.7
Free chelator content ($\mu\text{mol}/\text{mg}$)	Eu ³⁺ titration	0.025	0.10	0.10
Gd content ($\mu\text{mol}/\text{mg}$)	ICP-OES	0.890	0.763	0.763
r_1 ($\text{mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) (37°C, 60 MHz)	Relaxometry	14.33	17.97	18.17
r_2/r_1	Relaxometry	1.36	1.42	1.42
Gd:Si:N:C	Elemental analysis	1.0:4.8:6.0:25.3	1.0:6.5:7.3:30.7	1.0:6.1:7.2:30.8

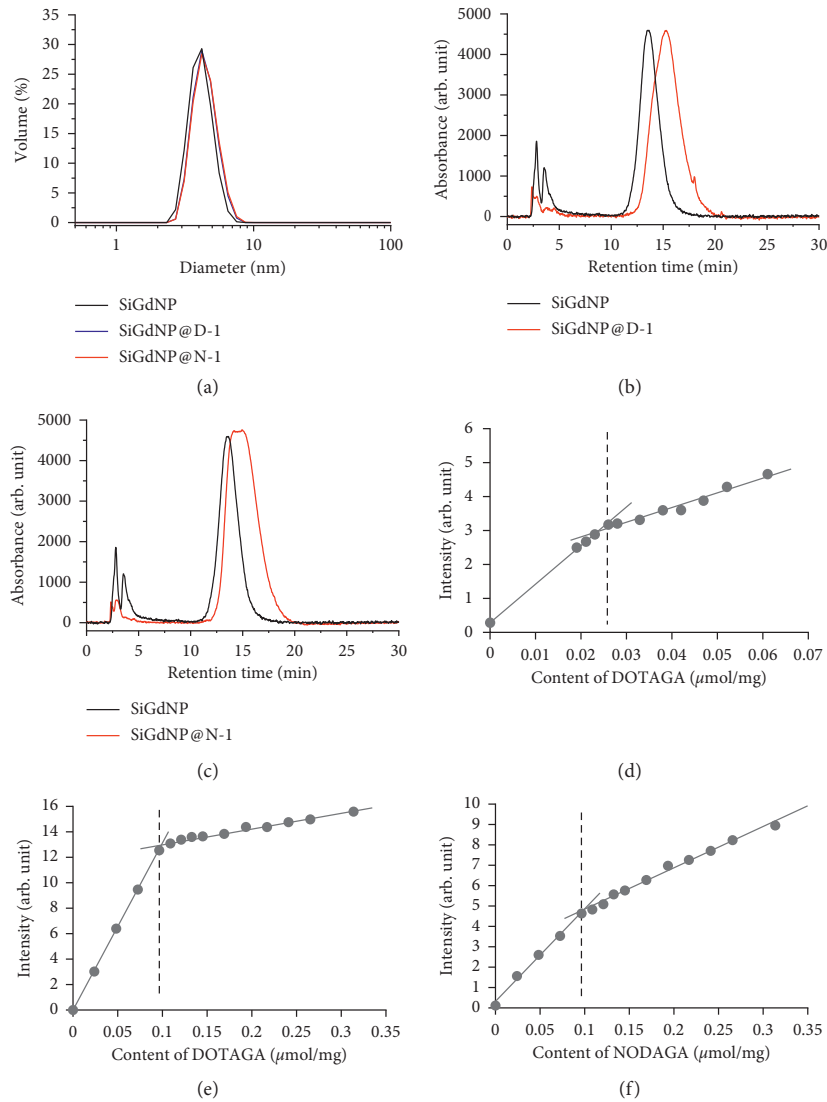


FIGURE 2: Physicochemical characterization during the functionalization of GdNP. (a) DLS diagrams of SiGdNP (black), SiGdNP @ D-1 (DOTAGA) (blue), and SiGdNP @ N-1 (NODAGA) (red). (b) HPLC chromatograms of SiGdNP (before functionalization) (black) and SiGdNP @ D-1 (after functionalization with DOTAGA at 80°C) (red). (c) HPLC chromatograms of SiGdNP (before functionalization) (black) and SiGdNP @ N-1 (after functionalization with NODAGA at 80°C) (red). The concentration of samples analyzed by HPLC was at 5 mM in Gd. Eu titration curves $\lambda_{\text{ex}} = 395$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 594$ nm of SiGdNP (d), SiGdNP @ D-1 (e), and SiGdNP @ N-1 (f).

at 60 MHz (Table 1). This might be due to an increase in rotational correlation time resulting from the grafting of a ligand and/or simply the removal of less stable particles or small fragments in the starting population of particles. Meanwhile, the ratio r_2/r_1 stayed around 1.4 (1.36 for SiGdNP vs. 1.42 for both SiGdNP @ D-1 and SiGdNP @ N-1) indicating that the efficiency of the NPs as positive contrast agents was maintained. Results from elemental analysis also confirmed the increases of other elements, i.e., Si, N, and C compared to Gd (Table 1).

Two other syntheses (SiGdNP @ D-2, SiGdNP @ N-2) with the same ratio of SiGdNP and silanes (molar ratio Gd:chelator = 10:1.5) were conducted at lower initial concentrations of reactants (50 mM in Gd of SiGdNP and 8 mM of chelating silanes) and lower incubating temperature (40°C). They have more or less similar characteristics compared to previous particles except the homogeneities of the particles which were improved as indicated by full width at half maximum (FWHM) of NP peaks on chromatograms. This was especially true for NODAGA functionalized particles where FWHM of SiGdNP @ N-1 and SiGdNP @ N-2 were 3.4 min and 2.5 min, respectively (Table S2, Figure 2(c), Table S3, Figures S2, S7(A), and S7(C)). But these subtle differences are not anticipated to change significantly the properties of the particles. Two other formulas with higher ratio of APTES-DOTAGA (SiGdNP @ D-3 molar ratio Gd:chelator = 10:2, and SiGdNP @ D-4 molar ratio Gd:chelator = 10:4) were tested. The result of Eu titration showed that the amount of grafted free chelators was increased as more chelating silanes were added (Figure S4). The chromatograms of these samples do not show any changes in the NP peaks indicating the preservation of homogeneous populations of NPs (Figure S5(B)). The relaxivities of these samples were very similar to each other and similar to other samples ($r_1 \sim 16\text{--}17 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$, $r_2/r_1 \sim 1.4$ at 37°C and 60 MHz) (Table S3).

2.2. Radiochemistry. SiGdNP @ N-1 was chosen for bimodal MRI/PET imaging experiment due to the presence of gadolinium complexed DOTAGA and free NODAGA on its surface. The latter can complex with ^{64}Cu more efficiently. Radiolabeling of the nanoparticles could be easily performed by incubating the nanoparticles with ^{64}Cu at 37°C for 45 min. The radiochemical purity was determined to be 100% by ITLC using 0.1 M EDTA as a mobile phase. To further verify the stability of SiGdNP @ N-1(^{64}Cu), it was incubated in human plasma and 45 mM EDTA solution over a period of 48 h (Figure 3). The particle retained the radiochemical purity of above 95% in both cases. This experiment confirms the *in vitro* stability of copper chelates on the particle under physiological condition in the presence of competitors that could potentially trigger the decomplexation or transchelation. It justifies the use of NODAGA particle for preclinical study.

2.3. Simultaneous MRI/PET Imaging Experiments. To evaluate the targeting potential and understand the pharmacokinetics of the nanoparticles, the radiolabeled particles were intravenously injected into mice bearing TS/A tumor.

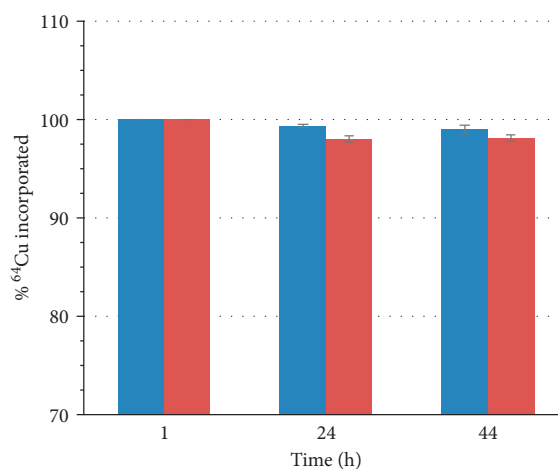


FIGURE 3: *In vitro* stability of SiGdNP @ N-1(^{64}Cu) in plasma (blue) and EDTA solution (red).

The dose of the nanoparticles was calibrated taking into consideration the amount of the nanoparticles needed for the radiosensitization during the radiotherapy based on previous experience with these nanoparticles [8, 9]. Since each SiGdNP @ N-1(^{64}Cu) nanoparticle contains both paramagnetic gadolinium ions and positron emitter ^{64}Cu , these NPs appear well suited for simultaneous MRI/PET imaging. Such a combination is very attractive because it allies the high resolution of MRI with the high sensitivity of PET to obtain at the same time accurate anatomical and quantitative information. Although examples of nanoparticles designed for combining MRI and PET were described in the literature, the simultaneous MRI/PET imaging was rarely performed because of the difficulty in developing integrated MRI/PET imaging set-up and the recent arrival on the market of these fused instruments [21]. In many cases, MR images and PET images are collected separately with different animals. These experiments demonstrate that the agent can be followed by MRI or PET but cannot exploit the full potential of a combination between MRI and PET. The main advantage of the simultaneous MR/PET imaging lies in the fact that the biodistribution of SiGdNP @ N-1(^{64}Cu) is monitored by both techniques after a single intravenous injection on the same animal. This strategy leads to higher reliability by excluding the problem of different introduced doses, variability in manipulation as well as differences in anatomy, physiology, and position of animals. In this way, this also facilitates the merging of the images since the superimposition of the images does not require complex colocalization method.

As can be seen from Figure 4 (as well as Figures S6 and S7), SiGdNP @ N-1(^{64}Cu) provided enhanced contrast in both MRI and PET images. The PET images recorded 1 h and 24 h after intravenous injection clearly indicate that the SiGdNP @ N-1(^{64}Cu) freely circulate since the undesirable accumulation in healthy tissues (except in the kidneys) is relatively low 1 h after the injection and almost imperceptible 24 h post injection (pi). It must be pointed out that the

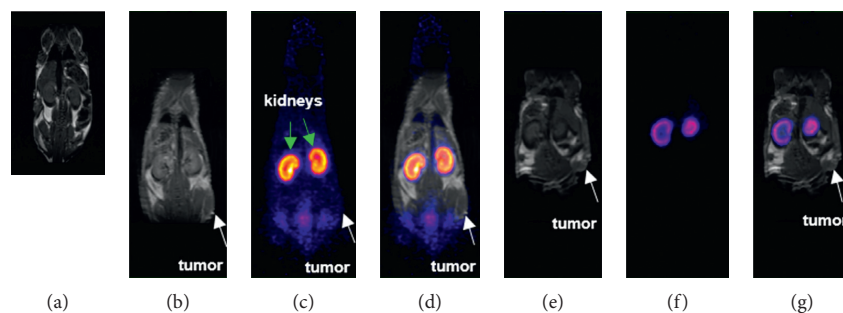


FIGURE 4: Simultaneous MRI/PET coronal images of mice bearing TS/A tumors (white arrows) after being injected with SiGdNP @ N-1 (^{64}Cu) nanoparticle. (a) Control T_1 -weighted MRI image of a healthy mouse; (b) T_1 -MRI; (c) PET, and (d) merged images of tumor bearing mouse 1 h after injection; (e) T_1 -MRI; (f) PET and (g) merged images of TS/A of tumor bearing mouse at 24 hours after injection.

presence of nanoparticles in kidneys can be assigned to the renal clearance mechanism since the simultaneous decrease of the positive contrast enhancement and radioactivity in the kidneys is observed between 1 and 24 h pi (Figure S8) [5]. Despite the postfunctionalization which is accompanied by a slight increase of hydrodynamic diameter, the safe biological behavior of SiGdNP is preserved [5]. This highlights the fact that this NP can be cleared via renal excretion and do not suffer from the problem of biopersistence in major organs as is observed with many other inorganic nanoparticles. From these images, it can be deduced that SiGdNP @ N-1(^{64}Cu) is well suited for simultaneous MR/PET imaging. This was further illustrated by the biodistribution data at 24 h pi wherein the nanoparticles were observed to be majorly distributed in kidneys (Figure 5). The signal from the kidneys ($24.2 \pm 2.8\%$ ID/g) was much higher than those in other tissues. However, radioactivity at tumor after 24 h was only $0.46 \pm 0.01\%$ ID/g. But this is commonly seen for such ultrasmall nanoparticle which is designed for being rapidly cleared from the body [10, 22, 23]. The modest imaging signal at tumor site 1 h after injection was of more concern (Figures 4(c) and 4(d)). This is contrary to the result we have obtained previously with AGuIX functionalized with Cyanine 5.5 fluorophore in similar TS/A tumor mice model [24]. Probably, the tumors in this study have not grown to sufficient size to manifest disorganization of blood vessels and eventually considerable EPR effect [25].

3. Conclusions

We have described a straightforward and simple approach to functionalize ultrasmall silica gadolinium NP along with the physicochemical characterization of the products. Macrocyclic chelating silane precursors have been synthesized by peptide coupling. They can be simply redispersed and grafted on the particle through siloxane bond formation. The amount of free chelators can be tailored according to the starting ratio of precursors. The influence of reaction conditions, i.e., temperature and initial silane concentration, on the homogeneity of the particle was studied. NODAGA functionalized particle was chosen to be labeled with ^{64}Cu

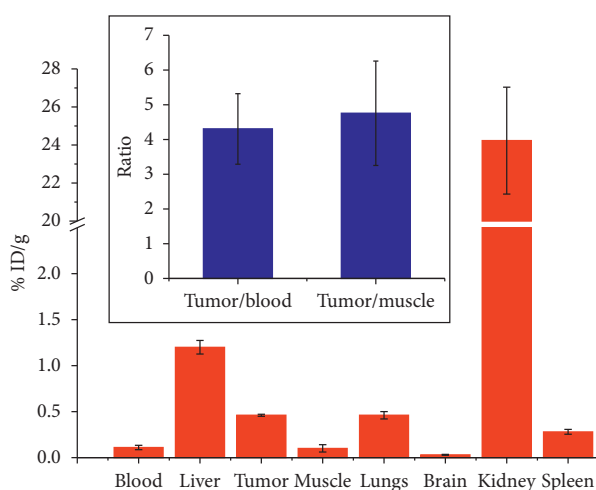


FIGURE 5: Biodistribution of SiGdNP-NODAGA(^{64}Cu) at 24 h after injection in the mice bearing TS/A tumor. Insert: the ratio of signal from tumor tissue over the one from blood or muscle.

before being intravenously injected to the mice bearing TS/A tumors. The radiolabeling process was conducted without difficulties. High complexation stability of labeled particle in harsh *in vitro* conditions was verified. MRI/PET images and biodistribution results demonstrate the renal clearability of the particle. However, the accumulation of the particle in the tumor was not significant. This calls for further investigations probably using more mature tumor models in the future.

4. Experimental Section

4.1. *Materials (See S1 for More Details)*. The SiGdNP nanoparticles were synthesized by a top-down process described by Mignot et al. [26] and provided by NH TherAguix company (France).

4.2. Synthesis of Chelating Silanes

4.2.1. *Synthesis of APTES-DOTAGA*. DOTAGA(tBu)₄ (0.9 g, 1.284 mmol) was weighted in 100 mL round bottom

flask and was dissolved in 20 mL of DCM with stirring. DIPEA (1.14 mL, 6.55 mmol) was added into the above solution followed by coupling agents viz. HBTU (0.52 g, 1.37 mmol) and HOBt (0.18 g, 1.37 mmol) and the solution was left for stirring at RT for 15 min. APTES (0.3 g, 1.37 mmol) was added to the above solution directly using the 1 mL syringe, and the solution was stirred further at RT for 60 min after which the product formation was confirmed through MS. The above solution was mixed with 50 mL of citric acid solution (pH 2.5–3) in a separating funnel, and the organic layer was recovered. The organic layer was further mixed with 50 mL of 5% NaHCO₃ in a separating funnel, and the organic layer was recovered. The DCM solution was stirred with 5 g of MgSO₄ for 10 min and filtered using sintered funnel to receive the dry and clear DCM solution. Organic phase was evaporated under vacuum at 30°C to get a viscous brownish residue, as an intermediate product (1.05 g, 78%). The intermediate formation was verified using HRMS (High resolution Mass Spectrometry), ¹H, ¹³C NMR, and elemental analysis.

DOTAGA(tBu)₄-APTES (1 g) was weighed into a 100 mL round bottom flask and was mixed with 5 mL of concentrated HCl (~12 M) and stirred for 10 min. Later, the acid was evaporated under vacuum at 35°C in 5–15 min to get a dried residue. The dried residue was dissolved in 10 mL of water and lyophilized to get a light brown colored powder (850 mg, 81%). The product was verified using HRMS, ¹H NMR and, elemental analysis.

4.2.2. Synthesis of APTES-NODAGA. NODAGA(tBu)₃ (1.0 g, 1.84 mmol) was weighted in 100 mL round bottom flask and was dissolved in 20 mL of DCM under the hood with stirring. DIPEA (1.3 mL, 7.5 mmol) was added into the above solution followed by coupling agents viz. HBTU (1.0 g, 1.95 mmol) and HOBt (1.0 g, 1.95 mmol), and the solution was left for stirring at RT for 15 min. APTES (0.43 g, 1.95 mmol) was added to the above solution directly using the 1 mL syringe, and the solution was stirred further at RT for 60 min after which the product formation was confirmed through MS. The solution was mixed with 50 mL of citric acid solution (pH 2.5–3) in a separating funnel, and the organic layer was recovered. The organic layer was further mixed with 50 mL of 5% NaHCO₃ in a separating funnel, and the organic layer was recovered. The DCM solution was stirred with 5 g of MgSO₄ for 10 min and filtered using sintered funnel to receive the dry and clear DCM solution. Organic phase was evaporated under vacuum at 30°C to get a viscous brownish residue, as an intermediate product (1.5 g, 99%). The intermediate formation was verified using HRMS, ¹H, ¹³C NMR, and elemental analysis.

NODAGA(tBu)₃-APTES was weighted into a 100 mL round bottom flask and was mixed with 5 mL of concentrated HCl (~12 M) and stirred for 10 min. Later, the acid was evaporated under vacuum at 35°C in 5–15 min to get a dried residue. The dried residue was dissolved in 10 mL of water and lyophilized to get a light brown-colored powder (1.2 g, 96%). The product was analyzed using HRMS, ¹H NMR, and elemental analysis.

4.3. Characterization of Chelating Silanes (See S2 for More Details)

4.3.1. Intermediate Product (DOTAGA(*t*-Bu)₄-APTES). HRMS: calculated for C₄₄H₈₅N₅O₁₂Si: 926.585 [M+Na]⁺; obtained: m/z = 926.584 [M+Na]⁺ (Figure S9)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.4–0.7 (m, 2H), 0.7–0.8 (m, 1H), 1.0 (dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 1.1–1.2 (m, 9H), 1.3–1.5 (m, 32H), 1.5 (p, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.7 (d, 1H), 1.9–2.1 (m, 1H), 2.1–2.3 (m, 1H), 2.4–3.4 (m, 29H), 3.5–3.7 (m, 1H), 3.7–3.8 (m, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 7.5, 7.8, 18.3, 20.4, 23.5, 25.9, 26.8, 27.8, 27.8, 27.9, 27.9, 27.9, 28.2, 28.3, 29.7, 33.0, 38.6, 42.1, 47.6, 49.8, 58.4, 63.6, 80.8, 82.3, 171.1, 173.2.

Elemental analysis:

Calculated for C₄₄H₈₅N₅O₁₂Si·0.9HPF₆ (%): C: 51.03, H: 8.36, N: 6.76.

Observed (%): C: 51.86, H: 8.91, N: 8.38.

4.3.2. APTES-DOTAGA. HRMS: calculated for C₂₂H₄₁N₅O₁₂Si: 596.259 [M+H]⁺; obtained: m/z = 596.261 [M+H]⁺; 618.242 [M+Na]⁺ (Figure S10).

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 0.5–0.8 (m, 2H), 1.2–1.3 (m, 1H), 1.4–1.6 (m, 1H), 1.6–1.8 (m, 1H), 1.8–2.2 (m, 1H), 2.3–4.5 (m, 26H).

Elemental analysis:

Calculated for C₂₂H₄₁N₅O₁₂Si·HPF₆·2HCl (%): C: 32.44, H: 5.44, N: 8.60.

Observed (%): C: 32.17, H: 6.54, N: 9.39.

4.3.3. Intermediate Product (NODAGA(*t*-Bu)₃-APTES). HRMS: calculated for C₃₆H₇₀N₄O₁₀Si: 747.493 [M + H]⁺; obtained: m/z = 747.493 [M + Na]⁺ (Figure S11)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.5–0.6 (m, 2H), 1.0–1.1 (m, 1H), 1.1–1.2 (m, 7H), 1.4 (d, *J* = 7.2 Hz, 25H), 1.5–1.6 (m, 2H), 1.8 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.9–2.1 (m, 1H), 2.2–2.5 (m, 2H), 2.6–3.3 (m, 22H), 3.7–3.8 (m, 4H), 6.2 (d, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 7.8, 18.3, 18.4, 23.1, 26.2, 28.1, 28.2, 28.3, 29.7, 33.4, 38.6, 42.0, 53.7, 55.9, 58.4, 80.8, 165.7, 171.7, 172.8.

Elemental analysis:

Calculated for C₃₆H₇₀N₄O₁₀Si·0.6HPF₆ (%): C: 51.81, H: 8.53, N: 6.71.

Observed (%): C: 52.58, H: 9.13, N: 8.85.

4.3.4. APTES-NODAGA. HRMS: calculated for C₁₈H₃₄N₄O₁₀Si: 495.211 [M + H]⁺; obtained: m/z = 495.212 [M + H]⁺; 517.191 [M + Na]⁺ (Figure S12).

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 0.41–0.80 (m, 2H), 0.93–1.28 (m, 2H), 1.39–1.59 (m, 2H), 1.84–2.18 (m, 2H), 2.27–2.46 (m, 2H), 2.73 (s, 5H), 2.97–3.18 (m, 5H), 3.19–3.45 (m, 7H), 3.48–3.75 (m, 1H), 3.79–4.10 (m, 4H).

Elemental analysis:

Calculated for C₁₈H₃₄N₄O₁₀Si·HPF₆·HCl (%): C: 31.93, H: 5.36, N: 8.28.

Observed (%): C: 31.74, H: 6.64, N: 8.81.

4.4. Grafting of APTES-DOTAGA or APTES-NODAGA on SiGdNP. For SiGdNP @ D-1 and SiGdNP @ N-1, 250 μmol in Gd of SiGdNP was dispersed in water to obtain $[\text{Gd}^{3+}] = 200 \text{ mM}$ for 1 h leading to a pH of the solution of 7.4. 29.8 mg (40 μmol) of APTES-DOTAGA or 24.7 mg (40 μmol) of APTES-NODAGA was dissolved in water. pH of the solution was adjusted to 9 by adding NaOH. This solution was left under stirring for 1 h before water was filled to obtain [chelating silane] = 100 mM. It was then gradually added to the SiGdNP solution under stirring at room temperature before water was added to obtain $[\text{Gd}^{3+}] = 100 \text{ mM}$ and [chelating silane] = 15 mM. The mixture was left stirring for 1 h before adjusting pH to 4.5. It was heated at 80°C and left under stirring overnight.

For SiGdNP @ D-2, SiGdNP @ D-3, SiGdNP @ D-4, and SiGdNP @ N-2, similar protocol was applied with some modifications: $[\text{Gd}^{3+}]$ was decreased to 100 mM. 29.8 mg (40 μmol) or 37.2 mg (50 μmol) or 74.5 mg (100 μmol) of APTES-DOTAGA or 24.7 mg (40 μmol) of APTES-NODAGA were used, respectively. The concentration of chelating silane solutions before being added in NP solutions was decreased to 50 mM. At the end, they were heated at 40°C overnight. Detailed parameters can be found in Table S1.

Then each solution was purified with tangential filtration through Vivaspin membranes (MWCO = 3 kDa). The pH of the solution should be adjusted to 2 by adding HCl solutions before the purification. The solution was centrifuged until half of the volume remains. This step was repeated by filling the tubes with hydrochloric acid (HCl) solution 10^{-2} M and centrifuging again for at least 50 purification factor (purification factor = starting volume/end volume). Then, the solution was filtered through 0.2 μm membrane to remove dust and large impurities. Finally, the solution was freeze-dried for long-term storage using a Christ Alpha 1-2 lyophilisator.

4.5. Characterization of Functionalized Nanoparticles (See S3 for More Details)

4.5.1. Dynamic Light Scattering (DLS) and Zeta Potential. Hydrodynamic diameter distribution of the nanoparticle was measured by DLS with a Zetasizer Nano-S (633 nm He-Ne laser) from Malvern Instruments (USA).

4.5.2. Infrared Spectroscopy. The IR spectra of dry samples were acquired on an IRAffinity-1, Shimadzu with an ATR platform by applying the attenuated total reflection Fourier transform infrared (ATR-FTIR) spectroscopy from 400 to 4000 cm^{-1} .

4.5.3. High-Performance Liquid Chromatography (HPLC). Gradient HPLC analysis was done by using the Shimadzu Prominence series UFLC system with a CBM-20A controller bus module, a LC-20AD pump, a CTO-20A column oven, and a SPD-20A UV-vis detector.

4.5.4. Phosphorescence Spectroscopy. Phosphorescence measurements were carried out using a Varian Cary Eclipse fluorescence spectrophotometer, in the resolved time mode.

4.6. Relaxivity Measurement. Relaxivity measurements were performed on a Bruker® minispec mq60NMR analyzer (Bruker, USA) at 37°C at 1.4 T (60 MHz).

4.7. Elemental Analysis. The contents of elements in SiGdNP @ D-1 and SiGdNP @ N-1 were analyzed by FILAB SAS., Dijon, France. Elemental analyses enabled the determination of the contents of C and N, while inductively coupled plasma-optical emission spectrometry (ICP-OES) was used to determine the contents of Gd and Si.

For other samples, the determination of the content of Gd was performed in the Institut Lumière Matière, Lyon by ICP-OES (with a Varian 710-ES spectrometer).

4.8. Radiochemistry and the Stability of Radiolabeled NPs. Radiolabeling: SiGdNP @ N-1 (3.5 mg) was dispersed into 12.9 μL of 1 M, AcONH_4 buffer pH 5.8, and 12.9 μL of ^{64}Cu (7 MBq) in a minitube. The nanoparticle dispersion was incubated at 37°C for 30 min. The radiochemical purity was established by ITLC using 0.1 M EDTA as a mobile phase.

Plasma Stability: 25 μL of the radiolabeled dispersion of nanoparticles was diluted with 45 μL of PBS. 10 μL of the resulting solution was mixed with 100 μL of human plasma in a Eppendorf tube. This tube was incubated at 37°C for 48 h, and aliquots were withdrawn at 24 h and 48 h to test the stability of the radiolabeled nanoparticles using ITLC.

EDTA challenge stability: 25 μL of the radiolabeled dispersion of nanoparticles was diluted with 45 μL of PBS. 10 μL of the resulting solution was mixed with 100 μL of a buffer containing EDTA (50 mM) and HEPES (0.5 M) pH 7 in a minitube. This tube was incubated at 37°C for 48 h, and aliquots were withdrawn at 24 h and 48 h to test the stability of the radiolabeled nanoparticles using ITLC.

The analyses were performed in triplicate wherein the radiolabeled NPs were incubated in plasma ($n = 3$) and EDTA challenge solution ($n = 3$) separately in Eppendorf tubes. The samples were aliquoted from the same tubes at 24 h and 48 h and analyzed by ITLC. The values have been reported as average with standard deviation ($n = 3$).

Radiochromatograms were carried out with a Raytest miniGITA-Star γ Radiochromatography (Raytest, Straubenhardt, Germany) or with a Bioscan AR-2000 radio-TLC Imaging Scanner (Bioscan Inc., Washington, DC).

4.9. Animal Studies. All animal studies were conducted in accordance with the legislation on the use of laboratory animals (directive 2010/63/EU) and were approved by accredited Ethical committee (C2ea Grand Campus no. 105).

Female NMRI nude mice (6–8 weeks, Janvier Labs, France) were subcutaneously injected with 1.10^7 TS/A cells (murine mammary adenocarcinoma).

Mice were maintained in ventilated housing units under controlled conditions of temperature ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) and

photoperiod (12 h light/12 h dark) with free access to food and drink.

Three to five weeks after tumor cells injection, TS/A tumor bearing-mice ($n = 3$) were given 10 mg of SiGdNP @ N-1(^{64}Cu) in PBS corresponding to radioactivity of 10.2 ± 0.3 MBq by intravenous injection. Size of the tumors varies from 41 to 157 mm³ with a mean value of 105 mm.

For biodistribution, at the end of 24 h, animals were euthanized by isoflurane anesthesia followed by pentobarbital overdose. Blood, tumor, and organs were collected, weighed, and radioactivity in these samples was measured with a scintillation gamma-counter (Cobra 4180, Perkin Elmer, Waltham, MA, USA).

4.10. MRI-PET Imaging and Biodistribution Measurement. Simultaneous MRI-PET imaging was performed at 1 and 24 hours after the injection of the radiolabeled nanoparticles on a fully integrated system (MR Solutions, Guilford, UK) consisting of a 7T dry magnet (Powerscan MRS-7024-PW) coupled with a SiPM dual-ring PET-I-802 insert.

Mice were anaesthetized with isoflurane (2% in oxygen) and positioned in a dedicated heating cradle. MRI and PET acquisitions were performed simultaneously. Animal respiration was monitored with abdominal pressure sensor and dedicated software (PC Sam, SAIL, Stony Brook, US).

List-mode data were collected in the PET system during 30–60 minutes. Images were reconstructed with the 3D ordered subset expectation maximization (OSEM) algorithm implemented in the system using 2 iterations, 32 subsets, and an isotropic voxel size of 0.28 mm. An energy window of 250–750 keV and a coincidence time window of 8 ns were applied to the list-mode data. The algorithm takes into account normalization and random and decay corrections. No attenuation correction was applied.

T_1 - and T_2 -weighted fast spin echo MR images were acquired with respiratory gating and sequences in axial and coronal plans. T_1 sequences were acquired with time of repetition (TR) of 1000 ms, time of echo (TE) of 11 ms. T_2 sequences were acquired with TR of 4000 ms, TE of 45 ms. Following parameters were used for both T_1 and T_2 : flip angle of 90°, 4 signal averages, 1 mm slice thickness, 0.15×0.15 mm² transaxial pixel size, and 256×256 pixels matrix.

Finally, the PET-MR fusion image was obtained using VivoQuant (Invivo, Boston, US). Each scan was then visually interpreted.

For the gamma counting of the organs, the counter was cross-calibrated to the dose calibrator used to measure the injected dose, and the linearity range was determined for all the geometries used in *ex vivo* counting. Data were then converted to percentage of injected dose and to percentage of injected dose per gram of tissue.

Data Availability

The data used to support the findings of this study are included within the article and the supplementary information file. Any other data are available from the corresponding author upon request.

Conflicts of Interest

FL and OT have to disclose the patent WO2011/135101. This patent protects the AGuIX® NPs described in this publication. FL and OT are employees from NH TherAguix that is developing the AGuIX® NPs and possess shares of this company.

Authors' Contributions

Vu-Long Tran and Vivek Thakare contributed equally to this work.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge European Union FP7-PEOPLE Initial Training Network ARGENT (Advanced Radiotherapy, Generated by Exploiting Nanoprocesses and Technologies), Project ID 608163, for the financial support. This work has also been supported by a French Government Grant managed by the French National Research Agency (ANR) under the program "Investissements d'Avenir" (reference ANR-10-EQPX-05-01/IMAPPI Equipex).

Supplementary Materials

Supplementary materials contains an experimental section (S1) describing the different chemicals products used for the synthesis and a description of the characterization methods of the silanes (S2) and of the functionalized nanoparticles (S3). Two figures are present (S9 and S10) to describe the MRI and the PET/MRI images after intravenous administration of the radiolabeled NPs. (*Supplementary Materials*)

References

- [1] S. Kunjachan, J. Ehling, G. Storm, F. Kiessling, and T. Lammers, "Noninvasive imaging of nanomedicines and nanotheranostics: principles, progress, and prospects," *Chemical Reviews*, vol. 115, no. 19, pp. 10907–10937, 2015.
- [2] F. Lux, A. Mignot, P. Mowat et al., "Ultrasmall rigid particles as multimodal probes for medical applications," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 50, no. 51, pp. 12299–12303, 2011.
- [3] P. J. Bonitatibus, A. S. Torres, B. Kandapallil et al., "Preclinical assessment of a zwitterionic tantalum oxide nanoparticle X-ray contrast agent," *ACS Nano*, vol. 6, no. 8, pp. 6650–6658, 2012.
- [4] L. Sancey, F. Lux, S. Kotb et al., "The use of theranostic gadolinium-based nanoprobe to improve radiotherapy efficacy," *British Journal of Radiology*, vol. 87, no. 1041, article 20140134, 2014.
- [5] L. Sancey, S. Kotb, C. Truillet et al., "Long-term in vivo clearance of gadolinium-based AGuIX nanoparticles and their biocompatibility after systemic injection," *ACS Nano*, vol. 9, no. 3, pp. 2477–2488, 2015.
- [6] H. Soo Choi, W. Liu, P. Misra et al., "Renal clearance of quantum dots," *Nature Biotechnology*, vol. 25, no. 10, pp. 1165–1170, 2007.
- [7] E. Miot-Noirault, A. Vidal, J. Morlieras et al., "Small rigid platforms functionalization with quaternary ammonium: targeting extracellular matrix of chondrosarcoma," *Nanomedicine*:

- Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 10, no. 8, pp. 1887–1895, 2014.
- [8] C. Truillet, P. Bouziotis, C. Tsoukalas et al., “Ultrasmall particles for Gd-MRI and ^{68}Ga -PET dual imaging,” *Contrast Media & Molecular Imaging*, vol. 10, no. 4, pp. 309–319, 2015.
- [9] C. Truillet, E. Thomas, F. Lux, L. T. Huynh, O. Tillement, and M. J. Evans, “Synthesis and characterization of ^{89}Zr -labeled ultrasmall nanoparticles,” *Molecular Pharmaceutics*, vol. 13, no. 7, pp. 2596–2601, 2016.
- [10] A. Detappe, E. Thomas, M. W. Tibbitt et al., “Ultrasmall silica-based bismuth gadolinium nanoparticles for dual magnetic resonance-computed tomography image guided radiation therapy,” *Nano Letters*, vol. 17, no. 3, pp. 1733–1740, 2017.
- [11] K. J. Jensen, P. T. Shelton, and S. L. Pedersen, *Peptide Synthesis and Applications*, Humana Press, New York, NY, USA, 2nd edition, 2013.
- [12] J. Ciccione, T. Jia, J.-L. Coll et al., “Unambiguous and controlled one-pot synthesis of multifunctional silica nanoparticles,” *Chemistry of Materials*, vol. 28, no. 3, pp. 885–889, 2016.
- [13] E. W. Price and C. Orvig, “The chemistry of inorganic nuclides (^{86}I , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{89}Zr , ^{124}I),” in *The Chemistry of Molecular Imaging*, pp. 119–150, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2015.
- [14] A. Bevilacqua, R. I. Gelb, W. B. Hebard, and L. J. Zompa, “Equilibrium and thermodynamic study of the aqueous complexation of 1,4,7-triazacyclononane- $\text{N},\text{N}',\text{N}''$ -triacetic acid with protons, alkaline-earth-metal cations, and copper (II),” *Inorganic Chemistry*, vol. 26, no. 16, pp. 2699–2706, 1987.
- [15] A. F. Prasanphanich, P. K. Nanda, T. L. Rold et al., “[^{64}Cu -NOTA-8-Aoc-BBN(7-14)NH $_2$] targeting vector for positron-emission tomography imaging of gastrin-releasing peptide receptor-expressing tissues,” in *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, no. 30, pp. 12462–12467, 2007.
- [16] Y. Zhang, H. Hong, J. W. Engle et al., “Positron emission tomography imaging of CD105 expression with a ^{64}Cu -labeled monoclonal antibody: NOTA is superior to DOTA,” *PLoS One*, vol. 6, no. 12, Article ID e28005, 2011.
- [17] S. C. Ghosh, K. L. Pinkston, H. Robinson et al., “Comparison of DOTA and NODAGA as chelators for ^{64}Cu -labeled immunoconjugates,” *Nuclear Medicine and Biology*, vol. 42, no. 2, pp. 177–183, 2015.
- [18] J. Lux, A. G. White, M. Chan, C. J. Anderson, and A. Almutairi, “Nanogels from metal-chelating crosslinkers as versatile platforms applied to copper-64 PET imaging of tumors and metastases,” *Theranostics*, vol. 5, no. 3, pp. 277–288, 2015.
- [19] V. Jokanović, M. D. Dramićanin, and Ž. Andrić, “Nano-designing of SiO_2 : Eu^{3+} particles obtained by spray pyrolysis method and their luminescence properties,” *Acta Chimica Slovenica*, vol. 53, pp. 23–28, 2006.
- [20] L. Ma, L. Chen, J. Wen, Q. Wang, and C. Tan, “ Eu^{3+} chelate with phenanthroline derivative gives selective emission responses to $\text{Cu}(\text{II})$ ions,” *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 696, no. 4, pp. 829–831, 2011.
- [21] C. Catana, A. R. Guimaraes, and B. R. Rosen, “PET and MR imaging: the odd couple or a match made in heaven?,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 54, no. 5, pp. 815–824, 2013.
- [22] S. Kotb, A. Detappe, F. Lux et al., “Gadolinium-based nanoparticles and radiation therapy for multiple brain melanoma metastases: proof of concept before phase I trial,” *Theranostics*, vol. 6, no. 3, pp. 418–427, 2016.
- [23] P. Bouziotis, D. Stellas, E. Thomas et al., “ ^{68}Ga -radiolabeled AGuIX nanoparticles as dual-modality imaging agents for PET/MRI-guided radiation therapy,” *Nanomedicine*, vol. 12, no. 13, pp. 1561–1574, 2017.
- [24] J. Morlieras, S. Dufort, L. Sancey et al., “Functionalization of small rigid platforms with cyclic RGD peptides for targeting tumors overexpressing $\alpha_v\beta_3$ -integrins,” *Bioconjugate Chemistry*, vol. 24, no. 9, pp. 1584–1597, 2013.
- [25] E. A. Sykes, Q. Dai, C. D. Sarsons et al., “Tailoring nanoparticle designs to target cancer based on tumor pathophysiology,” in *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 113, no. 9, pp. E1142–E1151, 2016.
- [26] A. Mignot, C. Truillet, F. Lux et al., “A top-down synthesis route to ultrasmall multifunctional gd-based silica nanoparticles for theranostic applications,” *Chemistry-A European Journal*, vol. 19, no. 19, pp. 6122–6136, 2013.



Cite this: *RSC Adv.*, 2019, 9, 24811

Functionalization of theranostic AGuIX® nanoparticles for PET/MRI/optical imaging†

Vivek Thakare,^{ab} Vu-Long Tran,^{cd} Marco Natuzzi,^c Eloïse Thomas,^c Mathieu Moreau,^a Anthony Romieu,^{id ae} Bertrand Collin,^{af} Alan Courteau,^f Jean-Marc Vrigneaud,^f Cédric Louis,^d Stéphane Roux,^g Frédéric Boschetti,^b Olivier Tillement,^{ch} François Lux,^{id ch} and Franck Denat ^{id *a}

Received 15th January 2019
Accepted 1st August 2019

DOI: 10.1039/c9ra00365g

rsc.li/rsc-advances

A novel trifunctional imaging probe containing a chelator of radiometal for PET, a NIR heptamethine cyanine dye, and a bioconjugatable handle, has been grafted onto AGuIX® nanoparticles *via* a Michael addition reaction. The resulting functionalized nanoparticles have been fully characterized, radiolabelled with ⁶⁴Cu, and evaluated in a mice TSA tumor model using multimodal (PET/MRI/optical) imaging.

The design of multi-modal contrast agents has become one of the thrust areas of research in molecular imaging science.^{1,2} Combination of two imaging modalities can be really advantageous if they complement each other in revealing the correct biological information for preclinical and clinical use. This approach has given rise to hybrid imaging modalities like PET/MRI, SPECT or PET/CT, or PET/OI. Hybrid imaging helps in retrieving the information that otherwise would not be available with individual modality. For instance, the combination of functional information (from PET) and anatomic/spatial information (obtained by CT or MRI) into a single image provides a more accurate diagnostic.^{3,4} Combining nuclear and optical imaging also represents a valuable approach.^{5–7} Indeed, PET or SPECT whole-body scan may allow diagnosis and staging of patients, whereas optical imaging can be used for intra-operative surgical assistance. To successfully leverage such symbiosis, it is necessary to develop tracers that can have dual/multiple functionality. Nanoparticles represent a class of materials that are well suited to such purpose as they exhibit intrinsic imaging and/or therapeutic properties and they can be

easily functionalized to add other modalities.^{8–10} Among promising nanomaterials, AGuIX® are particularly attractive. These sub-5 nm nanoparticles, firstly described in 2011,¹¹ are composed of a polysiloxane matrix on which DOTAGA–Gd complexes are covalently bound. AGuIX® nanoparticles have already shown their therapeutic efficiency as radiosensitizers on different *in vivo* preclinical models of cancer: glioblastoma, brain metastases, melanoma, pancreatic cancer, liver cancer, head and neck cancer and lung cancer.¹² They have been recently translated to the clinic, for the treatment of multiple brain metastases and for cervix cancer in association with radiation therapy.¹² New generations of AGuIX® nanoparticles have been developed by functionalization of their surface, for example by addition of ⁶⁸Ga¹³ or ⁸⁹Zr¹⁴ chelators for PET/MRI imaging.

Here we report a method for the dual functionalization of AGuIX® nanoparticles with both a macrocyclic chelator optimized for the complexation of a PET radioisotope (⁶⁴Cu or ⁶⁸Ga) and a NIR heptamethine cyanine dye. Owing to the intrinsic properties of the pristine AGuIX® nanoparticles, the resulting nano-object is a theranostic nanoparticle that can be tracked *in vivo* using three different imaging modalities, *i.e.*, PET, MR and optical imaging. Our strategy relies on the use of a monomolecular multimodal imaging probe (MOMIP) which contains within one single molecule: (i) a chelating agent (in this case a NODAGA moiety which has become in the last years a chelator of choice for ⁶⁴Cu and ⁶⁸Ga),^{15,16} (ii) a Cy-7 derivative (known as IR-783, and bearing a reactive *meso*-chlorine atom),^{17,18} (iii) a reactive handle for grafting the MOMIP to the surface of the nanoparticles (here a maleimide group). The use of such MOMIP for appending different imaging reporters to the nanoparticle is highly beneficial when compared to the sequential grafting of the two different probes, which can present many process and characterization related challenges. Indeed, our approach allows a better control of the chemical

^aInstitut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourg, UMR 6302, CNRS, Université Bourgogne Franche-Comté, 9 Avenue Alain Savary, 21000, Dijon, France. E-mail: franck.denat@u-bourgogne.fr

^bCheMatech, 2 rue Pauline Kergomard, 21000, Dijon, France

^cUniv Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, Institut Lumière Matière, F-69622, Lyon, France

^dNano H SAS, 2 Place de l'Europe, 38070 Saint Quentin Fallavier, France

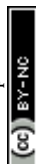
^eInstitut Universitaire de France, 1, Rue Descartes, Bâtiment MONGE, 75231 Paris, France

^fGeorges-François LECLERC Cancer Center – UNICANCER, 1 rue Pr Marion, 21079, Dijon, France

^gInstitut UTINAM, UMR6213, CNRS, Université de Bourgogne Franche-Comté, 16 route de Gray, 25030, Besançon, France

^hNH TherAguix SAS, F69100 Villeurbanne, France

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c9ra00365g



composition of the resulting nano-objects, in particular the ratio of the two probes, and enables a better reproducibility of the synthesis. Several MOMIP containing BODIPY and DOTA derivatives have been developed by our group and conjugated to various biomolecules such as peptides,¹⁹ monoclonal antibodies,²⁰ or lipopolysaccharides,²¹ providing proofs of concept of such strategy for dual SPECT/optical imaging.

The development of the desired MOMIP entails a multistep chemical synthesis with series of coupling and deprotection steps. In a typical MOMIP synthesis, the bioconjugatable handle is introduced at the last step, because of its sensitivity and reactivity. In the synthetic strategy described herein, we also wanted to consider if it was possible to introduce more stable functions such as maleimide earlier, and in particular in the first step of the synthesis. This strategy is particularly valuable when working with sensitive fluorophores such as polymethine cyanine dyes which could then be introduced in the very last step. This approach was successful, and the MOMIP IR-783-Lys(Mal)NODAGA (**6**) could be obtained as depicted in Fig. 1A. The lysine derivative **1**, obtained almost quantitatively by coupling 6-maleimidohexanoic acid to the commercially available Boc-Lys-OH was linked to the bifunctional chelating agent **2** *via* the intermediate *N*-hydroxysuccinimidyl (NHS) ester formation, yielding compound **3** in 55% yield. Compound **4** was then obtained by single step deprotection of both the *tert*-butyl ester and Boc protecting groups of chelator and lysine units, using TFA. The final MOMIP IR-783-Lys(Mal)NODAGA (**6**) could be synthesized *via* the amide coupling of **4** and dye **5**, easily obtained through nucleophilic substitution of the chlorine atom at the *meso* position of IR-783 by 6-mercaptohexanoic acid.

The surface of the AGuIX® nanoparticles possesses primary amino groups that stem from the APTES (3-aminopropyltriethoxysilane) reagent that is used in the synthetic process. In order to generate thiol groups at the surface of the nanoparticles, able to react with the maleimide moiety of the MOMIP **6**, nanoparticles were thiolated with Traut's reagent at pH 8 for 1 h (Fig. 1B). After purification by ultrafiltration cycles, the sulfhydryl-functionalized AGuIX® nanoparticles were

characterized by Ellman's assay to determine the number of thiol groups appended, which was found to be around 2.5 per nanoparticle. This degree of thiolation was considered optimal for further conjugation as excessive thiolation might potentially cause nanoparticles to clump by inter-particulate disulfide bridging. The purified thiolated nanoparticles were immediately treated with the MOMIP **6** at pH 7, at room temperature and protected from light. In these conditions, the thiol-maleimide coupling proceeded quickly to form a stable thioether linkage.

The functionalized AGuIX-NODAGA-IR783 nanoparticles were characterized using various analytical techniques (Table 1). Their hydrodynamic diameter D_h was measured using Dynamic Light Scattering (DLS). The size of the pristine AGuIX® nanoparticles was found to be 4.6 ± 0.9 nm whereas the thiolated nanoparticles exhibited a similar size. Upon grafting of the macromolecular probe, the D_h of nanoparticles increased to 12.1 ± 3.0 nm due to the bulky nature of the bimodal probe but the nanoparticles remain small enough to be eliminated mainly through the kidneys. Relaxometric measurements revealed that r_1 and r_2 increased significantly upon functionalization due to an increase of the rotational correlation time resulting from the grafting of the MOMIP. The ratio r_2/r_1 is consistent with the use of these nanoparticles as a positive MRI contrast agent. The relative content of Gd reduces considerably and this is reasonable given the high molecular weight of the MOMIP.

The functionalized nanoparticles were very readily dispersible in PBS and photophysical measurements were performed (Fig. S2†). The absorption and emission maxima are centered at 792 nm and 815 nm respectively. Molar extinction coefficient of bound Cy-7 chromophore could not be calculated as the functionalized nanoparticles represent a complex macromolecular structure without any assignable molecular weight. The dual absorption, the breadth of the absorption bands and the hypsochromic shift of one band to 725 nm is consistent with the formation of non-emissive aggregates (H-type aggregates) promoted by inter-nanoparticles interactions. Consequently, the relative fluorescence quantum yield $\Phi_F = 0.4\%$ (determined

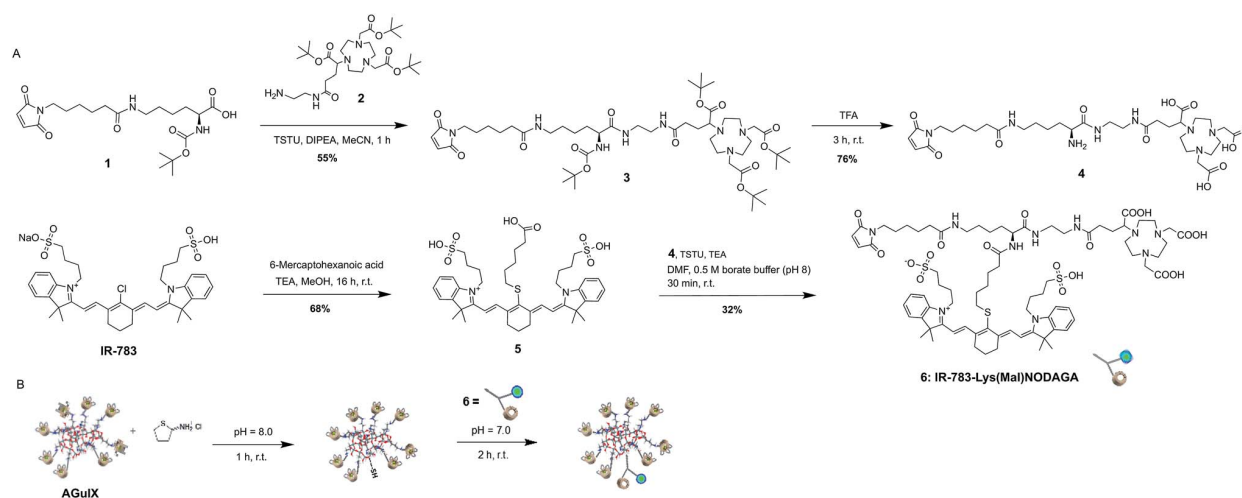


Fig. 1 (A) Synthesis of MOMIP IR-783-Lys(Mal)NODAGA **6**. (B) Functionalization of AGuIX® with MOMIP **6**.



Table 1 Physico-chemical characteristics of the nanoparticles

Feature	Method	AGuIX	AGuIX-SH	AGuIX-NODAGA-IR783
D_h (nm)	DLS	4.6 ± 0.9	4.5 ± 0.9	12.1 ± 3.0
Relative SH content	Ellman's assay	—	Gd : SH $\sim 10 : 2$	—
r_1 ($\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$)	Relaxometry	13.5	16.8	16.9
r_2/r_1		1.35	1.39	1.83
Retention time (min)	HPLC	13.4	—	18
Purity (%)		80		95
Gd content ($\mu\text{mol mg}^{-1}$)	ICP-OES	0.89	—	0.32

using ICG as standard, $\Phi_F = 10.6\%$ in DMSO²²) is modest. Nonetheless, these functionalized nanoparticles have photo-physical similarities to ICG, their overall functional properties were not affected after functionalization, making them valuable candidates for imaging.

The next step was to study the feasibility of the radiolabelling of AGuIX-NODAGA-IR783 with ⁶⁴Cu. This radioisotope has been chosen because its decay characteristics ($t_{1/2} = 12.7$ hours; β^+ , 0.653 MeV [17.8%]) are well suited for PET imaging studies.²³ The functionalized nanoparticles were dispersed in NH₄OAc buffer (pH 5.5) and incubated with ⁶⁴CuCl₂ at 37 °C for 45 min. The radiochemical purity of the radiolabelled nanoparticles was found to be >95% as determined by ITLC using 0.1 M EDTA as the mobile phase (Fig. S3†). Furthermore, stability investigations at 37 °C in human plasma and EDTA (EDTA challenge) revealed that the radiolabelled nanoparticles are stable over a period of 48 h as can be seen in Fig. 2. This evaluation at *in vitro* stage is very important to assess the ability of the nanoparticles to retain the radioisotope incorporated into it. Moreover, it is also reflective of the stability of radiolabelled nanoparticles in physiological conditions before proceeding to *in vivo* experiments.

Ultrasmall nanoparticles like AGuIX® are well suited for imaging applications owing to their fast tumor accumulation and renal clearance.^{24,25} We report for the first time the development of such nanoparticles for simultaneous PET-MRI and optical trimodal imaging, which has been investigated in a TSA tumor model.† This can be of high value for intra-operative surgical guidance. PET-MRI images yielded information about the global distribution of these nanoparticles as can be seen from the improved MRI contrast and bright PET signals (Fig. 3A–C). The substantial decrease of the bright signals from the kidneys and the bladder from 1 h to 24 h, signifies potential renal excretion of the AGuIX-NODAGA-IR783 (⁶⁴Cu) nanoparticles. These observations were in line with the bio-distribution data (Fig. 3D). Tumor to non tumor ratios (Fig. 3E) highlight a low but significant tumor uptake.

Unlike the pristine AGuIX® nanoparticles that are almost exclusively eliminated by renal way,²⁶ AGuIX-NODAGA-IR783 (⁶⁴Cu) nanoparticles accumulate to certain extent in liver and

this can be ascribed to the hepatic uptake owing to the presence of IR-783 dye (ICG like dye show higher hepatic uptake and clearance)²⁷ and the increase of hydrodynamic diameter that is usually associated with accumulation in spleen and liver.²⁸ Hepatic clearance could be the additional mode of excretion along with renal pathway.

Accumulation of the nanoparticles in tumor appears to be moderate based on the biodistribution data, as against the stark signals with the optical imaging, which can be explained by higher sensitivity of the fluorescence at the tissue surface.²⁹ Indeed, owing to the sensitivity of the NIR fluorescent probes, the localization of the AGuIX-NODAGA-IR783 (⁶⁴Cu) into tumors could be easily traced (Fig. 4 left). After dissection, it appeared that the biodistribution observed is very different from PET-MRI images and gamma counting biodistribution, with a strong fluorescence signal in stomach and intestines (Fig. 4, right). Considering the large amount of AGuIX-NODAGA-IR783 (⁶⁴Cu) injected, it appears that the low signal in liver and kidneys is attributed to IR783 self-quenching due to the high concentration of the fluorescent dye in those organs. This has been confirmed by comparing the radiant efficiency of the nanoparticles at different concentrations (Fig. S4†). Consequently, organs with poor uptake give the highest radiant efficiency and a bright signal.

Nonetheless, these imaging studies clearly highlight the potential of such probes in multi-modal imaging along with their favorable clearance.

In summary, the synthesis of a trifunctional imaging probe was achieved through appropriate selection of linker/conjugation system, chelator for PET imaging and NIR fluorophore, and strategic synthetic schemes. This MOMIP has been successfully used for functionalization of AGuIX® nanoparticles. The functionalized nanoparticles have been thoroughly characterized for their physico-chemical attributes

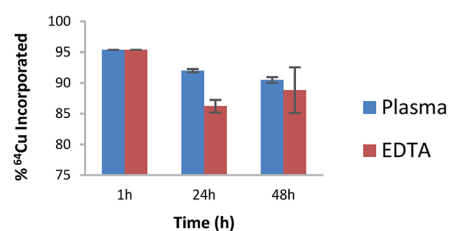


Fig. 2 Stability of AGuIX-NODAGA-IR783 (⁶⁴Cu) in plasma (blue) and upon EDTA challenge (red).

† The animal study was conducted in accordance with the legislation on the use of laboratory animals (directive 2010/63/EU) and was approved by accredited Ethical committee (C2ea Grand Campus no.105) and the French Ministries of Research (project #9617) and Agriculture (A 21 231 016 EA).



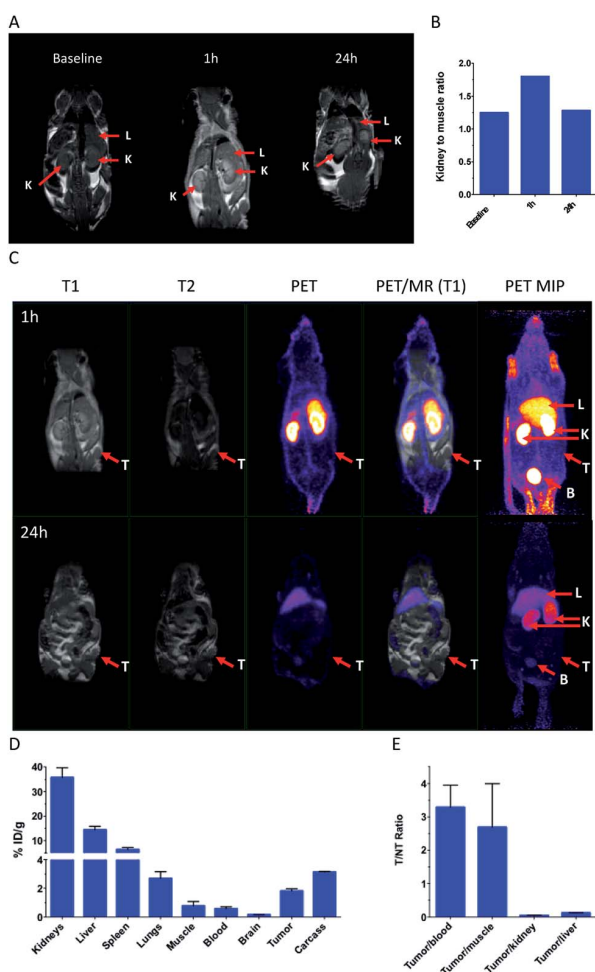


Fig. 3 (A) T1 MRI images in TSA tumor model. Coronal slice centered on kidneys (K) and liver (L) prior, 1 h and 24 h post-injection. (B) Kidney to muscle ratio prior, 1 h and 24 h post-injection. (C) PET-MRI images 1 h (top) and 24 h (bottom) post injection (T = tumor, K = kidneys, B = bladder and L = liver). MIP stands for Maximum Intensity Projection. (D) Biodistribution of AGuIX-NODAGA-IR783 (^{64}Cu) 24 h post injection. (E) Tumor to non-tumor ratio 24 h post injection.

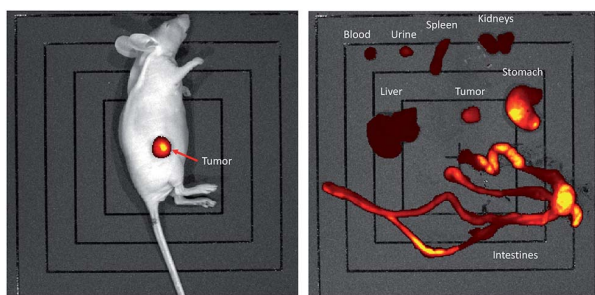


Fig. 4 Optical imaging in TSA tumor model 24 h (left) post-injection and after dissection (right).

relevant for imaging. These nanoparticles were radiolabelled with ^{64}Cu and were found to be stable under physiological conditions. These multifunctional nanoparticles were evaluated

in TSA tumor model using PET-MRI-optical imaging, highlighting their favorable *in vivo* behavior. Above findings clearly demonstrate the usefulness of such approach for the development of sophisticated multimodal theranostic nanoparticles.

Ethical statement

All animal studies were conducted in accordance with the legislation on the use of laboratory animals (directive 2010/63/EU) and were approved by accredited Ethical committee (C2ea Grand Campus no. 105).

Conflicts of interest

FD is scientific advisor and shareholder of Chematech. FL and OT have to disclose the patent WO2011/135101. This patent protects the AGuIX® NPs described in this publication. FL and OT are employees from NH TherAguix that is developing the AGuIX® NPs and possess shares of this company.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the CNRS, the “Université de Bourgogne” and the European Union FP7-PEOPLE Initial Training Network ARGENT (Advanced Radiotherapy, Generated by Exploiting Nanoprocesses and Technologies) Project ID 608163 for the financial support. This work has also been supported by a French Government Grant managed by the French National Research Agency (ANR) under the program “Investissements d’Avenir” (reference ANR-10-EQPX-05-01/IMAPPI Equipex). AR thanks Institut Universitaire de France (IUF, 2013-2018) for financial support. This work is also part of the project “Pharmaco-imagerie et agents théranostiques” supported by the Conseil Régional de Bourgogne Franche-Comté through the « Plan d’Action Régional pour l’Innovation » (PARI) and by the European Union through the PO FEDER-FSE 2014/2020 Bourgogne program. This work was performed within Pharm’image, a regional centre of excellence in Pharmaco-imaging and within the GDR CNRS 2037 AIM (Molecular Imaging Agents).

Notes and references

- L. E. Jennings and N. J. Long, *Chem. Commun.*, 2009, 3511–3524.
- A. Louie, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 3146–3195.
- H. Zaidi, O. Mawlani and C. G. Orton, *Med. Phys.*, 2007, **34**, 1525–1528.
- B. J. Pichler, M. S. Judenhofer and C. Pfannenberger, *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2008, **185**, 109–132.
- U. Seibold, B. Wängler, R. Schirmacher and C. Wängler, *BioMed Res. Int.*, 2014, **2014**, 153741.
- J. Culver, W. Akers and S. Achilefu, *J. Nucl. Med.*, 2008, **49**, 169–172.
- F. L. Thorp-Greenwood and M. P. Coogan, *Dalton Trans.*, 2011, **40**, 6129–6143.



- 8 B. P. Burke, C. Cawthorne and S. J. Archibald, *Philos. Trans. R. Soc., A*, 2017, **375**, 20170261.
- 9 X. Li, X.-N. Zhang, X.-D. Li and J. Chang, *Cancer Biol. Med.*, 2016, **13**, 339–348.
- 10 E. Huynh and G. Zheng, *Wiley Interdiscip. Rev.: Nanomed. Nanobiotechnol.*, 2013, **5**, 250–265.
- 11 F. Lux, A. Mignot, P. Mowat, C. Louis, S. Dufort, C. Bernhard, F. Denat, F. Boschetti, C. Brunet, R. Antoine, P. Dugourd, S. Laurent, L. Vander Elst, R. Muller, L. Sancey, V. Jossierand, J.-L. Coll, V. Stupar, E. Barbier, C. Rémy, A. Broisat, C. Ghezzi, G. Le Duc, S. Roux, P. Perriat and O. Tillement, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **51**, 12299–13303.
- 12 F. Lux, V. L. Tran, E. Thomas, S. Dufort, F. Rossetti, M. Martini, C. Truillet, T. Doussineau, G. Bort, F. Denat, F. Boschetti, G. Angelovski, A. Detappe, Y. Crémillieux, N. Mignet, B.-T. Doan, B. Larrat, S. Meriaux, E. Barbier, S. Roux, P. Fries, A. Müller, M.-C. Abadjian, C. Anderson, E. Canet-Soulas, P. Bouziotis, M. Barberi-Heyob, C. Frochot, C. Verry, J. Balosso, M. Evans, J. Sidi-Boumedine, M. Janier, K. Butterworth, S. McMahon, K. Prise, M.-T. Aloy, D. Ardail, C. Rodriguez-Lafrasse, E. Porcel, S. Lacombe, R. Berbeco, A. Allouch, J.-L. Perfettini, C. Chargari, E. Deutsch, G. Le Duc and O. Tillement, *Br. J. Radiol.*, 2018, **91**, 20180365.
- 13 P. Bouziotis, D. Stellas, E. Thomas, C. Truillet, C. Tsoukalas, F. Lux, T. Tsokatos, S. Xanthopoulos, M. Paravatou-Petsotas, A. Gaitanis, L. A. Mouloupoulos, V. Koutoulidis, C. D. Anagnostopoulos and O. Tillement, *Nanomedicine*, 2017, **12**, 1561–1574.
- 14 C. Truillet, E. Thomas, F. Lux, L. T. Huynh, O. Tillement and M. J. Evans, *Mol. Pharm.*, 2016, **13**, 2596–2601.
- 15 W. Price and C. Orvig, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **43**, 260–290.
- 16 E. Gourni, C. Canovas, V. Goncalves, F. Denat, P. T. Meyer and H. R. Maecke, *PLoS One*, 2015, **10**, e0145755.
- 17 G. Patonay, J. Salon, J. Sowell and L. Strekowski, *Molecules*, 2004, **9**, 40–49.
- 18 L. Wang, J. Jin, X. Chen, H.-H. Fan, B. K. F. Li, K.-W. Cheah, N. Ding, S. Ju, W.-T. Wong and C. Li, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 5366.
- 19 D. Lhenry, M. Larrouy, C. Bernhard, V. Goncalves, O. Raguin, P. Provent, M. Moreau, B. Collin, A. Oudot, J.-M. Vrigneaud, F. Brunotte, C. Goze and F. Denat, *Chem.–Eur. J.*, 2015, **21**, 13091–13099.
- 20 N. Maindron, M. Ipuay, C. Bernhard, D. Lhenry, M. Moreau, S. Carme, A. Oudot, B. Collin, J.-M. Vrigneaud, P. Provent, F. Brunotte, F. Denat and C. Goze, *Chem.–Eur. J.*, 2016, **22**, 12670–12674.
- 21 V. Duhéron, M. Moreau, B. Collin, W. Sali, C. Bernhard, C. Goze, T. Gautier, J.-P. Pais de Barros, V. Deckert, F. Brunotte, L. Lagrost and F. Denat, *ACS Chem. Biol.*, 2013, **9**, 656–662.
- 22 A. M. Brouwer, *Pure Appl. Chem.*, 2011, **83**, 2213–2228.
- 23 C. J. Anderson and R. Ferdani, *Cancer Biother. Radiopharm.*, 2009, **24**, 379–393.
- 24 C. Truillet, P. Bouziotis, C. Tsoukalas, J. Brugière, M. Martini, L. Sancey, T. Brichtart, F. Denat, F. Boschetti, U. Darbost, I. Bonnamour, D. Stellas, C. D. Anagnostopoulos, V. Koutoulidis, L. A. Mouloupoulos, P. Perriat, F. Lux and O. Tillement, *Contrast Media Mol. Imaging*, 2015, **10**, 309–319.
- 25 G. Le Duc, S. Roux, A. Paruta-Tuarez, S. Dufort, E. Brauer, A. Marais, C. Truillet, L. Sancey, P. Perriat, F. Lux and O. Tillement, *Cancer Nanotechnol.*, 2014, **5**, 4.
- 26 L. Sancey, S. Kotb, C. Truillet, F. Appaix, A. Marais, E. Thomas, B. van der Sanden, J.-P. Klein, B. Laurent, M. Cottier, R. Antoine, P. Dugourd, G. Panczer, F. Lux, P. Perriat, V. Motto-Ros and O. Tillement, *ACS Nano*, 2015, **9**, 2477–2488.
- 27 F. Cusin, L. Fernandes Azevedo, P. Bonnaventure, J. Desmeules, Y. Daali and C. M. Pastor, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2017, **120**, 171–178.
- 28 H. S. Choi, W. Liu, P. Misra, E. Tanaka, J. P. Zimmer, B. Itty Ipe, M. G. Bawendi and J. V. Frangioni, *Nat. Biotechnol.*, 2007, **25**, 1165–1170.
- 29 S. Luo, E. Zhang, Y. Su, T. Cheng and C. Shi, *Biomaterials*, 2011, **32**, 7127–7138.



7.5 Imagerie de l'hypoxie cellulaire

7.5.1 Introduction à la notion d'hypoxie

Les deux *circuits* (systémique, pulmonaire) de la circulation sanguine ont été brièvement présentés au début du chapitre précédent. La circulation pulmonaire assure le transfert aux poumons du sang s'étant à la fois appauvri en oxygène et chargé en dioxyde de carbone au sein des tissus. Le sang est distribué dans le parenchyme pulmonaire via un fin réseau de capillaires sanguins favorisant la diffusion des gaz du sang entre le milieu extérieur et le compartiment vasculaire. À chaque cycle cardiaque, le sang est aspiré vers le coeur pour être redistribué aux organes. L'oxygène et le dioxyde de carbone sont transportés par les hématies (ou *globules rouges*), qui stockent les gaz grâce à l'hémoglobine qu'elles contiennent. L'hémoglobine est constituée de quatre chaînes polypeptidiques porteuses d'une structure appelée *hème*, contenant un cation de fer (Breuil, 2005). L'hémoglobine subit des changements de conformation spatiale induisant une affinité plus ou moins grande de l'ion fer pour l'oxygène. L'hémoglobine est également chargée du transport du dioxyde de carbone destiné à être éliminé du sang. Le terme *d'hypoxie* décrit une inadéquation entre le besoin et l'apport en oxygène d'un tissu. L'hypoxie est notamment associée à certains processus pathologiques vasculaires, à l'inflammation chronique, aux cancers (Bagali *et al.*, 2018).

Une tumeur cancéreuse est un amas de cellules plus ou moins différenciées des cellules normales, dont la croissance est anarchique. La croissance de la tumeur peut conduire au détachement de cellules et à leur dissémination dans l'organisme, formant des lésions secondaires appelées métastases (Breuil, 2005). Une tumeur cancéreuse forme ses propres vaisseaux nourriciers par l'intermédiaire du phénomène de néoangiogénèse. La croissance de la tumeur étant incontrôlée, ses besoins en nutriments et en oxygène peuvent ne plus être satisfaits par sa propre vascularisation. La tumeur entre alors dans une situation d'hypoxie (Salem *et al.*, 2019) pouvant conduire à la nécrose du tissu cancéreux. En cancérologie, il est communément admis que l'hypoxie tumorale influence la réponse aux traitements par radiothérapie et chimiothérapie. L'hypoxie tumorale peut s'associer au caractère agressif de la lésion, causé par une instabilité génétique ou par une stimulation de la néoangiogénèse. Elle est aussi associée à un risque métastatique accru (Zhao *et al.*, 2015). C'est donc un facteur de mauvais pronostic.

Identifier les tumeurs hypoxiques permet de cibler les patients susceptibles de répondre favorablement à certains traitements. À ce jour il n'existe pas de protocole standardisé pour ce type de mesure. (Challapalli *et al.*, 2017).

7.5.2 Méthodes de mesure de l'hypoxie

Challapalli *et al.* (2017) ont classé les procédures de mesure de l'hypoxie cellulaire en deux familles. Il existe d'une part des méthodes directes de mesure de la concentration d'O₂ dans les tissus. Ces méthodes invasives sont basées sur la mesure de l'oxygène dissout par une aiguille polarographique ou un capteur à fibre optique (OxyLite™, par exemple). Illustration en figure 7.1. Ces dispositifs permettent des mesures locales et répétées du taux d'oxygène des tissus (Seddon *et al.*, 2001). Par ailleurs, il existe des mesures indirectes non invasives pour ce type d'étude. En IRM, l'effet BOLD (*blood oxygen level-dependant contrast*) permet la mesure de la saturation en O₂ de l'hémoglobine. L'effet TOLD (*tissue oxygen level-dependant contrast*) permet la mesure de la concentration en O₂ des tissus. Ces méthodes ont l'inconvénient de reposer sur des temps de relaxation notamment T_1 et T_2^* qui dépendent de nombreux paramètres. Ceci empêche une mesure absolue de la concentration en O₂ des tissus. En revanche, si les autres paramètres restent constants, les variations de ces temps de relaxation peuvent être rapportées à celles de la concentration en oxygène. Des méthodes faisant varier rapidement la teneur en oxygène (*oxygen challenge*) ont été développées pour exploiter cette dépendance. Les études de perfusion fournissent également une imagerie de l'hypoxie, bien qu'elle ne soit pas non plus étalonnée. L'usage de molécules qui ne

peuvent sortir des cellules en cas d'hypoxie fournit également une cartographie de ce phénomène lorsqu'il est sévère (pO_2 inférieure à quelques mmHg). Selon le type de marquage ces traceurs de l'hypoxie sont détectables en optique, TEMP, TEP ou par effet Cerenkov. Enfin certaines méthodes reposent sur l'évaluation des effets biologiques de l'hypoxie et sont donc notablement indirectes. C'est le cas de la mise en évidence de biomarqueurs induits par l'hypoxie.

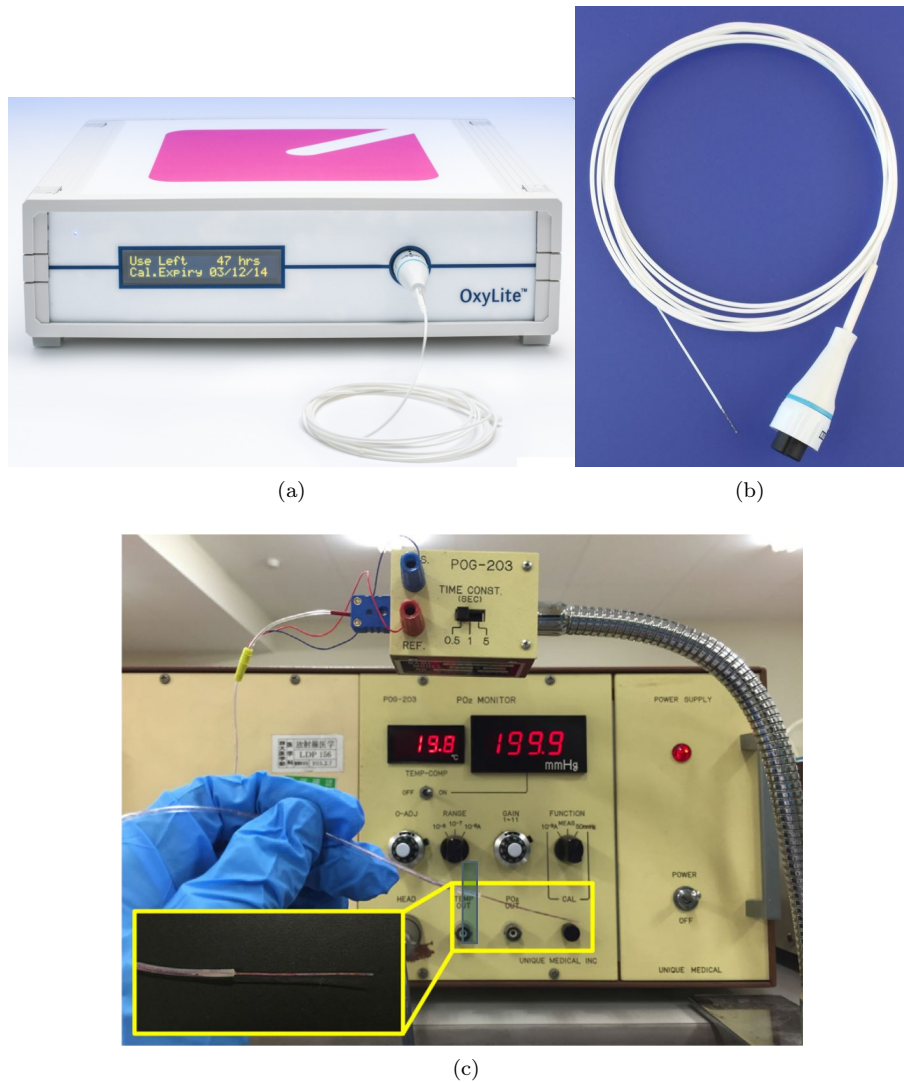


FIGURE 7.1 – Aperçu des sondes de mesure *in vivo* de la pression en oxygène. (a) Boîtier de commande de l'OxyLite (Oxford Optronix, UK, <https://www.oxford-optronix.com/oxyLite>) et sonde de mesure associée (b). (c) Sonde polarographique présentée par Oike *et al.* (2016)

7.5.2.1 IRM de l'hypoxie cellulaire

L'IRM de l'hypoxie a l'avantage de ne pas requérir d'injection, tout en offrant une haute résolution spatiale et temporelle. Plusieurs séquences sont adaptées à ce type d'examen (Faro et Mohamed, 2010, pp. 23-54). Il s'agit principalement des séquences de type *tissue oxygen level-dependant contrast* (TOLD), et de type *blood oxygen level-dependant contrast* (BOLD). Comme précédemment présenté, la différence de contraste entre un tissu normalement alimenté en dioxygène (normoxique) et un tissu hypoxique peut être accentuée par des *épreuves respiratoires* (ou *oxygen challenges*) consistant à faire respirer à l'animal un gaz hyperoxique tel que le carbogène

(95% d'oxygène, 5% de dioxyde de carbone), au cours de divers protocoles, dans le but d'accentuer le différentiel de signal entre les tissus normaux et hypoxiques (Zhao *et al.*, 2015, Yang *et al.*, 2019).

Initialement, l'imagerie de l'hypoxie a été utilisée en neurologie, pour mettre en évidence l'activation de zones cérébrales. L'activation de ces zones est caractérisée par une chute de la quantité d'oxyhémoglobine et une augmentation de la deoxyhémoglobine. Ces deux phénomènes sont immédiatement suivis d'une hausse locale du flux sanguin cérébral, rétablissant la pression en oxyhémoglobine et abaissant la pression en deoxyhémoglobine. La libération de l'oxygène cause l'apparition de quatre électrons non appariés sur la deoxyhémoglobine, qui rendent ce composé fortement paramagnétique. C'est pourquoi les variations locales de deoxyhémoglobine peuvent être imagées par l'IRM. Les images TOLD, pour *tissue oxygen level dependent*, aussi appelé OE-MRI pour *oxygen enhancement MRI*, reflètent la variation locale et réversible de la pression en oxygène dans les liquides interstitiels. Plusieurs séquences peuvent être utilisées pour cet usage, parmi lesquelles le FLASH, qui appartient à la famille des SGRE (chronologie de séquence présentée en page 234). Ce type d'image nécessite la répétition dans le temps de courtes acquisitions, obtenues par un remplissage du plan de Fourier se limitant aux lignes centrales (apportant le contraste de l'image), complété par une unique acquisition des lignes périphériques de l'espace k (apportant les détails). Le SGRE peut aussi être utilisé pour imagier de façon dynamique l'arrivée tissulaire d'un agent de contraste.

La séquence BOLD, pour *blood oxygen level-dependent*, est destinée à l'imagerie de l'oxygène du sang. La présence de deoxyhémoglobine dans les hématies provoque une distorsion locale du champ magnétique autour des vaisseaux sanguins (figure 7.2).

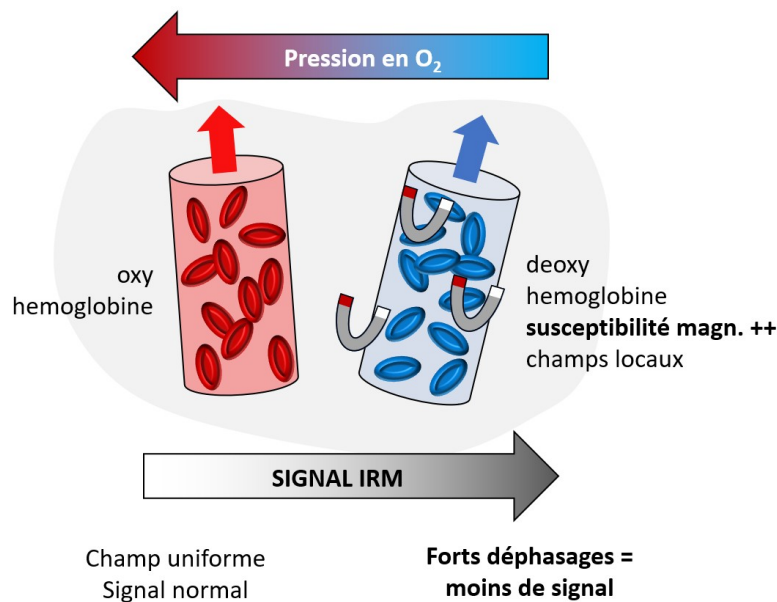


FIGURE 7.2 – Origine du signal BOLD. La forte susceptibilité magnétique de la deoxyhémoglobine induit des déphasage locaux se traduisant par une baisse du signal en IRM BOLD.

Cet effet induit un déphasage intravoxel et un abaissement du T_2 et du T_2^* des tissus d'autant plus important que la deoxyhémoglobine est présente en grande quantité et que le champ magnétique est intense. Les perturbations locales du champ magnétique induites par la deoxyhémoglobine intravasculaire affectent également les protons des molécules d'eau diffusant autour de ces vaisseaux. Ces derniers subissent alors des déphasages aléatoires. La perte de signal T_2 induite par cet effet sur les molécules en cours de diffusion est quantifiable en écho de spin. Son intensité va-

rie avec le carré du champ magnétique appliqué. Les séquences de multi écho de gradient (mGRE) et d'EPI permettent ce type d'imagerie fonctionnelle. Comparée aux examens TEP évoqué dans la section suivante, les résultats des examens BOLD sont mieux corrélés aux mesures directes de la pression en dioxygène dissout (Baudelet et Gallez, 2002). La séquence BOLD-mGRE est illustrée en figure 7.3.

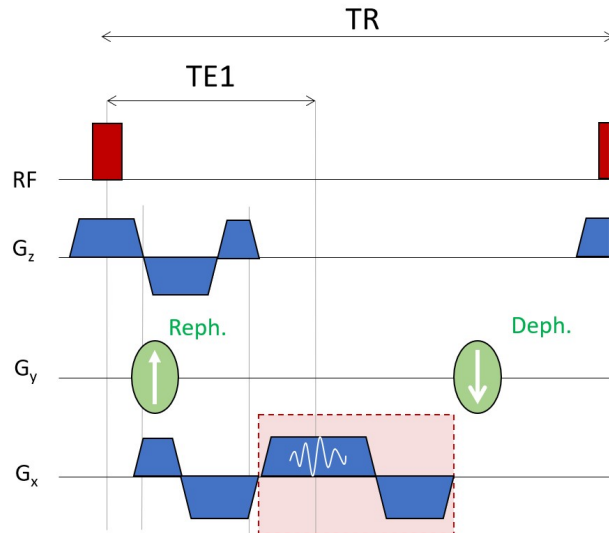


FIGURE 7.3 – Chronologie de la séquence mGRE utilisée pour les acquisitions BOLD. La partie encadrée en rouge est répétée pour acquérir une ligne du plan de Fourier à chaque TE.

7.5.2.2 Traceurs TEP pour l'imagerie de l'hypoxie cellulaire

Tout comme l'IRM, et au contraire des mesures locales réalisées par les sondes oxymétriques, la TEP offre la possibilité de quantifier l'hypoxie dans l'ensemble du volume tumoral. Plusieurs composés permettent l'imagerie TEP de l'hypoxie, tels que le 2-nitroimidazole, généralement radiomarqué au fluor 18, le diacetyl-bis-N-méthylthiosemicarbazon radiomarqué (entre autres) au cuivre 60, et d'autres molécules (^{18}F -EF5, ^{18}F -FAZA, ^{18}F -HX4) (Challapalli *et al.*, 2017).

FMISO

L'imagerie TEP de l'hypoxie cellulaire est réalisable par injection de nitroimidazole¹ radiomarqué au fluor 18. La période biologique du FMISO est de 50 min. Il est métabolisé par le foie puis excrété par l'appareil urinaire. Une fois entré dans une cellule, le groupement nitroimidazole peut être oxydé par une enzyme, la xanthine oxydase. Dans une cellule normoxique, la version réduite du groupement nitroimidazole est éventuellement oxydée par l'action des molécules de dioxygène O_2 . Dans les cellules hypoxiques, cette oxydation ne peut avoir lieu. Le nitroimidazole se combine avec des composants cellulaires et ne quitte pas la cellule (Wei *et al.*, 2016).

Cu-ATSM

On relève également dans la littérature l'utilisation de diacetyl-bis-N-méthylthiosemicarbazon radiomarqué par plusieurs isotopes du cuivre (Cu-ATSM) : Z=60, 61, 62, et 64. Comme évoqué à la section 7.4, les propriétés physiques du ^{64}Cu en font un agent théranostique. Le Cu-ATSM est une molécule lipophile neutre de haute perméabilité membranaire diffusant facilement du sang vers les cellules environnantes. Le Cu-ATSM subit une réaction de réduction dans les cellules hypoxiques

1. De formule exacte 1-(2'nitro-1'-imidazolyl)-3-fluoro-2-propranol.

et s'y retrouve piégé. Il est en revanche rapidement éliminé des cellules normoxiques (Lapi *et al.*, 2015).

7.5.2.3 Imagerie Cerenkov du ^{18}F -FMISO pour la cartographie de l'hypoxie tissulaire

Les bases physiques de l'effet Cerenkov sont décrites en Annexe A, page 336. La luminescence est l'émission de lumière résultante de l'interaction entre des particules chargées. La luminescence ne doit pas être confondue avec le phénomène de *fluorescence* atomique (défini en Annexe A, page 331), ni avec la *phosphorescence*, qui correspond, au sein d'un atome, à une transition radiative entre deux états de spin. L'imagerie par luminescence Cerenkov (*Cerenkov luminescence imaging*, CLI) est basée sur la détection, par un capteur photographique couplé à la charge (*charge couple device*, CCD) de la lumière Cerenkov émise par un traceur injecté au sujet imagé (Ciarrocchi et Belcari, 2017). La mesure de ce très faible signal lumineux requiert l'utilisation d'un capteur CCD de haute sensibilité installé dans une enceinte garantissant une complète obscurité lors de la détection. Outre la faiblesse du signal collecté, l'inconvénient majeur de la CLI est la faible pénétration des photons lumineux, ne permettant que l'imagerie 2D des tissus superficiels. Malgré ces limitations, la CLI offre plusieurs applications médicales (Thorek *et al.*, 2014) et précliniques novatrices, notamment l'imagerie des radioéléments émetteurs β^- (Annexe A, page 334) non compatibles avec la TEP tels que l'yttrium 90, et ceux pour lesquels l'émission *Bremßstrahlung* ne peut être mis à profit en TEMP (Ciarrocchi et Belcari, 2017). Un autre avantage de l'imagerie du ^{18}F -FMISO par la CLI est sa capacité à mettre en évidence l'hypoxie par un examen rapide et peu coûteux (Desvaux & Courteau, *et al.*, 2018).

7.5.2.4 Application de la TEP/IRM à la validation de l'étude de l'hypoxie tissulaire par la détection par effet Cerenkov du FMISO

Cette section est la synthèse d'une communication publiée en 2018 par l'équipe de la PIRP, portant sur l'utilisation de la CLI comme outil de détection de l'hypoxie cellulaire. L'article en question (Desvaux & Courteau, *et al.*, 2018) est reproduit intégralement à la fin de la section.

Matériel et méthodes

En premier lieu, des cellules de carcinome du colon (*CT26*) ont été implantées à un groupe de treize souris femelles de souche BALB/c. Après qu'un volume tumoral compatible avec l'imagerie a été atteint, et que le flanc des animaux a été dépilé à hauteur de la tumeur, 10 MBq de FMISO ont été injectés par voie veineuse. Une imagerie TEP/IRM a été réalisée sur le système décrit au Chapitre 4), à 120 min post-injection. Une fois cet examen terminé, les souris ont été immédiatement imagées par CLI.

Une imagerie pondérée en T_2^* (figure 7.4) a été réalisée avec une séquence d'écho de gradient multiécho paramétrée comme suit : TR = 500 ms ; TE = 3 ms, 6 ms, 9 ms, 12 ms, 15 ms et 18 ms, angle de bascule de 40° , matrice image de 128×128 pixels. Le traitement des données BOLD a consisté à générer la carte des valeurs de T_2^* au sein de la tumeur grâce à un programme implémenté dans le cadre de cette étude et spécifiquement destiné à cette analyse. Le programme fonctionne de la façon suivante.

Étape 1. La séquence mGRE génère un ensemble de coupes dans lesquelles chaque pixel est décrit par sa position (x,y) et sa valeur P . Chaque plan de coupe est répété six fois, avec un TE différent, produisant six *versions* V d'un même plan de coupe.

Étape 2. Le programme concatène les matrices 2D correspondant aux différentes versions d'un même plan de coupe. L'alignement axial de $V_1, V_2 \dots V_6$ forme une matrice 3D. Cette action est répétée pour le plan de coupe suivant. Au total, le programme génère une matrice 3D de six images pour chaque plan de coupe.

Étape 3. À l'intérieur de ces matrices 3D, le programme récupère un vecteur constitué des valeurs en z du pixel de position (x,y) .

Étape 4. Ces données sont interpolées par une courbe d'équation décrite en section B.9.1, permettant le calcul d'un T_2^* (secondes) par pixel (figure 7.4).

Les données TEP acquises avec une fenêtre en énergie de 205-750 keV durant 30 min ont été reconstruites par algorithme 3D-OSEM avec deux itérations, 32 *subsets*, une matrice de 128×128 pixels. Les corrections suivantes ont été appliquées : coïncidences diffusées et aléatoires, normalisation, temps mort, et décroissance.

L'imagerie CLI a quant à elle été réalisée sur un imageur optique (IVIS Lumina III, Perkin Elmer, USA) équipé d'une caméra CCD. Les images ont été acquises durant 300 s dans un champ de vue de 7.5 cm de côté. La CLI fournit un résultat sous forme de radiance (photons/s/cm²/sr).

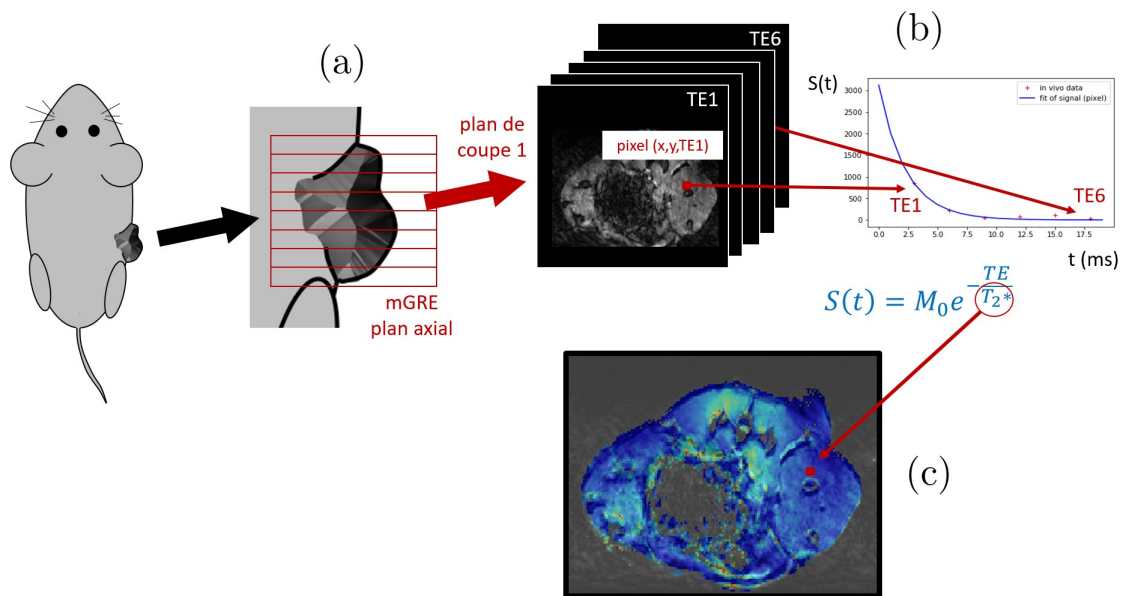


FIGURE 7.4 – Acquisition des cartes de T_2^* . (a) Les coupes axiales en multi écho de gradient sont acquises à hauteur de la tumeur greffées sur le flanc de l'animal. (b) Acquisition de six échos par plan de coupe, permettant de construire la courbe de l'évolution du signal en fonction du temps. L'interpolation des données pour chaque pixel de la matrice (six valeurs par pixel) par une méthode du type moindre carrés permet d'estimer le T_2^* . L'affichage de sa valeur pour chaque pixel donne la carte finale (c).

Résultats et discussion

Une corrélation positive a été retrouvée entre la fixation tumorale du FMISO mesurée en TEP au FMISO et en CLI ($r=0.85$, $p<0.0001$), confirmant les données de la littérature (Xu *et al.*, 2017). L'hypoxie cellulaire a été mise en évidence chez tous les animaux, par les trois modalités d'imagerie. Cependant, les résultats ont mis en évidence le fait que les zones hypoxiques mises en évidence par la TEP au FMISO et la carte de T_2^* ne se superposaient pas systématiquement. Ceci peut s'expliquer par le fait que les modifications du T_2^* cartographiées dans cette étude ne dépendent que partiellement de l'état d'oxygénation tissulaire pour plusieurs raisons : d'une part, l'effet BOLD s'applique à l'état physico-chimique de l'hémoglobine et dépend donc de la quantité d'hémoglobine dans le champ de vue en plus de son état d'oxygénation. Par ailleurs, le T_2^* reflète l'état du tissu, la présence de nécrose, la proportion d'eau dans le tissu. Toutes ces raisons expliquent les faibles corrélations entre l'IRM et la fixation du FMISO. L'intérêt de ce travail pour la TEP/IRM est de

confirmer ce qui a été montré dans les applications précédentes, à savoir la possibilité de comparer directement sur le même plan de coupe des images paramétriques tirées de l'IRM, dans ce cas des cartes de T_2^* et des cartes de répartition de molécules radiomarquées dans ce cas, le FMISO. Le rapport signal sur bruit élevé observé pour l'imagerie de l'effet Cerenkov est favorable pour des études bidimensionnelle mais la nature 3D et la résolution spatiale de la TEP/IRM fournissent une analyse fine de la biodistribution tissulaire des traceurs. La CLI a montré le meilleur rapport signal sur bruit des trois modalités d'imagerie², confirmant la sensibilité de cette méthode. Sa durée d'imagerie est par ailleurs très avantageuse (environ 5 minutes par examen).

Conclusion de l'étude

La résolution spatiale tridimensionnelle, le caractère quantitatif de la TEP/IRM en font un outil de choix pour la validation d'autres techniques, telle que l'imagerie par effet Cerenkov. Dans le cadre de la mesure d'hypoxie, des études ultérieures nous permettront de mettre en place un *oxygen challenge* en IRM qui ajoutera des informations à l'étude de la distribution des composés imidazolés.

2. Le RSB est ici évalué comme le quotient [fixation tumorale/fixation musculaire].

SHORT COMMUNICATION

Open Access



Cherenkov luminescence imaging is a fast and relevant preclinical tool to assess tumour hypoxia in vivo

Emiko Desvaux^{1†}, Alan Courteau^{1†}, Pierre-Simon Bellaye¹, Mélanie Guillemain¹, Camille Drouet¹, Paul Walker^{2,3}, Bertrand Collin^{1,4} and Richard A. Decréau^{4*}

Abstract

Purpose: Molecular imaging techniques visualise biomarkers for both drug development and personalised medicine. In this field, Cherenkov luminescence imaging (CLI) seems to be very attractive by allowing imaging with clinical PET radiotracers with high-throughput capabilities. In this context, we developed a fast CLI method to detect tumour hypoxia with ¹⁸F-fluoromisonidazole (FMISO) for drug development purposes.

Methods: Colon cancer model was induced in mice by subcutaneous injection of 1×10^6 CT-26 cells. FMISO was injected, and simultaneous PET-blood oxygen level dependent (BOLD)-MRI followed by CLI were performed along with immunohistochemistry staining with pimonidazole.

Results: There was a significant correlation between FMISO PET and CLI tumour uptakes, consistent with the BOLD-MRI mapping. Tumour-to-background ratio was significantly higher for CLI compared with PET and MRI. Immunohistochemistry confirmed tumour hypoxia. The imaging workflow with CLI was about eight times faster than the PET-MRI procedure.

Conclusion: CLI is a fast and relevant tool to assess tumour hypoxia. This approach could be particularly interesting for hypoxia-targeting drug development.

Keywords: Cherenkov luminescence imaging (CLI), ¹⁸F-Fluoromisonidazole (FMISO), Hypoxia, Positron emission tomography (PET), Magnetic resonance imaging, BOLD, Colon cancer

Introduction

Molecular imaging contributes to develop safer and effective drugs while shortening the time-to-market [1]. Cherenkov luminescence imaging (CLI) has emerged as a promising optical imaging (OI) modality. CLI is based on the intrinsic capability of radionuclides (e.g. fluorine 18) to emit light through the Cherenkov effect [2]. CLI shares the advantages of OI with high sensitivity, low cost and high throughput [2]. CLI is widely used in pre-clinical oncology, although it has never been used to investigate tumour hypoxia. Hypoxia is encountered in aggressive tumours and is responsible for the resistance

to treatments [3]. The tumour hypoxic status can be determined with ¹⁸F-fluoromisonidazole (FMISO) positron emission tomography (PET) and/or blood oxygen level dependent (BOLD) magnetic resonance imaging (MRI) [3]. Albeit appealing in several regards, such techniques suffer from limited throughputs [4]. Indeed, PET/MRI imaging requires expensive systems and is usually characterised by measurement times ranging from 20 to 30 min for static imaging studies and up to 60–90 min when involving dynamic PET assessments or/and functional MRI imaging [4]. Thus, CLI could represent a fast, cost-effective and decisive tool to predict the efficacy of hypoxia-activated anticancer drugs since baseline hypoxia imaging is of crucial interest to successfully develop hypoxia-targeted drugs in both preclinical [5] and clinical settings [6]. In addition, the use of CLI in humans has also recently been demonstrated, providing CLI with

* Correspondence: Richard.Decreau@u-bourgogne.fr

[†]Emiko Desvaux and Alan Courteau contributed equally to this work.

⁴Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB), 9 Avenue Alain Savary, 21078 Dijon, France

Full list of author information is available at the end of the article

an important translational aspect [7]. Herein, we present the first report of preclinical hypoxia imaging by CLI and its cross-validation by simultaneous PET-MRI imaging following injection of FMISO.

Materials and methods

Animal experiments

Animal experiments were approved by our institution (Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France) and complied with the Ethical Committee and the French Ministry of Higher Education and Research. Six- to 7-week-old-BALB/c female mice ($n = 13$) were obtained from the animal husbandry of the University of Burgundy (Dijon, France). A total of 1×10^6 murine CT26 (ATCC, CRL-2638, USA) colon cancer cells were implanted subcutaneously at the right flank of depilated mice. The tumour grew over 18 days until it reached a mean volume of $316 \pm 81 \text{ mm}^3$. Then, mice were injected intravenously under anaesthesia (2% isoflurane in air) with 10 MBq of FMISO and pimonidazole (60 mg/kg). PET-MRI imaging was performed 120 min post-injection (p.i.), and CLI imaging was performed on the same animal right after the PET-MRI exam (160 min p.i.). The tumour area was depilated 24 h before CLI imaging. All images were decay corrected for quantification. After the imaging sessions, mice were sacrificed and tumours were formalin-fixed (48 h) for pimonidazole immunohistochemistry. ^{18}F -Fluoromisonidazole (FMISO) was synthesised by Pharmimage[®] within its cyclotron and radiopharmacy platform following an in-house synthetic scheme (Additional file 1).

PET-MRI imaging

PET and MRI images were simultaneously acquired in a dual-ring SiPM microPET fully integrated in a 7 T pre-clinical MRI (MR Solutions, Guildford, UK). During imaging, mice were anaesthetised with 2% isoflurane in air. In addition to T1 anatomical images, BOLD-MRI sequences have been performed using multi-gradient echo (MGE) sequence (T2*-weighted acquisition) with the following parameters: TR = 500 ms; TE = 3, 6, 9, 12, 15 and 18 ms; flip angle = 40°; and image matrix = 128×128 . MRI voxel values have been interpolated using a Python 3 homemade script, to obtain a T2* map (BOLD data). PET images have been reconstructed using a 3D OSEM algorithm (2 iterations, 32 subsets). PET quantifications were performed using Vivoquant[™] software (Invicro, Boston, MA, USA), and results have been expressed in % injected activity of FMISO per mm^3 (%IA/ mm^3).

CLI imaging

Following PET-MRI imaging, mice underwent CLI imaging performed with an optical imager (IVIS Lumina III[®], PerkinElmer, USA) equipped with a CCD camera

with the following parameters: exposure time 300 s, binning factor 16, field of view 7.5 cm, in open filter mode. Mice were maintained under anaesthesia throughout the procedure (2% isoflurane in air). Results are expressed in radiance ($\text{p/s/cm}^2/\text{sr}$). Signal-to-noise ratio for PET, MRI and CLI following the injection of FMISO was determined by the ratio of the signal from the tumour and a contralateral irrelevant region of interest (muscle).

Pimonidazole immunostaining

Tumour sections from mice injected with pimonidazole (given at 60 mg/kg i.p., 120 min before sacrifice) were deparaffinised and immunostained with a commercial kit (Hydoxyprobe plus kit, USA) to specifically stain pimonidazole and determine the level of hypoxia. Stained sections were analysed using Axioscope A1[®] coupled to an Axiocam 503[®] colour camera and ZEN[®] Software (Zeiss, Germany).

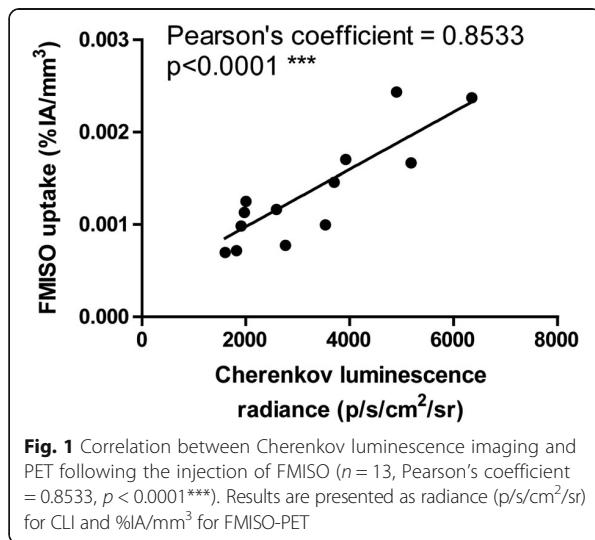
Statistical analysis

For all the experiments performed within this study, statistical analyses were achieved using GraphPad Prism[®] 7.0 (GraphPad Software, USA) and a p value of less than 0.05 was considered significant. Comparisons between more than two groups have been performed using one-way ANOVA, and correlations were determined by the Pearson's coefficient using GraphPad Prism[®] 7.0.

Results

CLI imaging of tumour hypoxia and cross-validation with simultaneous PET-MRI

The tumour uptake of FMISO was measured with both PET and CLI. Through our work, we managed to highlight a positive correlation ($n = 13$; Pearson's coefficient = 0.8533, $p < 0.0001$) between FMISO uptake obtained with PET and CLI (Fig. 1). No matter what imaging modality was used, all tumours exhibited hypoxia in our model as shown by both FMISO tumour uptake measured by PET (Fig. 2a, b) and BOLD MRI mapping (Fig. 2c, d) or CLI (Fig. 2e). The BOLD signal obtained from T2*-weighted images reflects the heterogeneity in the magnetic field B_0 caused by changes in the level of O_2 in the blood. The signal decrease on T2* maps hence reflects deoxyhaemoglobin paramagnetic characteristics, thus providing indirect information about haemoglobin saturation rate, reflective of tumour oxygenation. Interestingly, we demonstrated that hypoxic areas within tumours measured with FMISO-PET corresponded with the area of decreased BOLD signal obtained with the MRI (Fig. 2b, d, black circle). Nevertheless, some FMISO-PET positive areas showed corresponding increased BOLD signal reflecting properly oxygenated areas thus highlighting discrepancies between cellular hypoxia measured by FMISO-PET and



blood oxygen levels measured by MRI (Fig. 2b, d, white arrow). Most importantly, while the overall PET-MRI procedure took approximately 40 min per animal (39.85 ± 1.81 min), the CLI procedure only lasted for 5 min per animal. Tumour-to-background ratio (TBR) has been measured for all imaging modalities, and most interestingly, CLI displayed a significantly higher TBR demonstrating the sensitivity of this imaging technique (Fig. 2f).

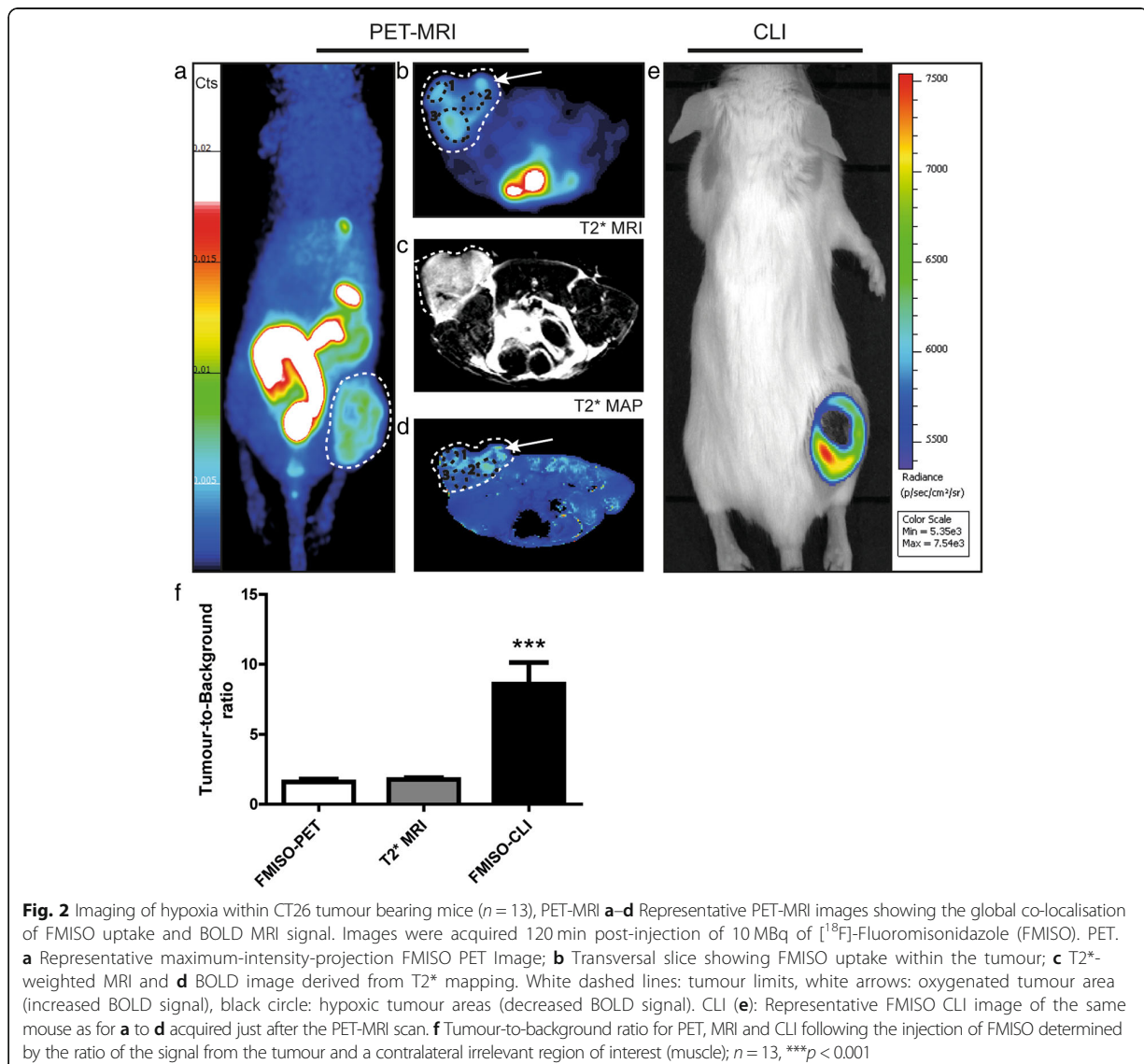
Hypoxia immunostaining with pimonidazole

The ex vivo study performed on slices of CT26 colon carcinoma further confirmed CLI-PET-MRI findings showing diffused hypoxic areas heterogeneously distributed within the tissue (Fig. 3) with either fluorescence microscopy (Fig. 3a) or transmitted light microscopy (Fig. 3b). Interestingly, we demonstrated a moderate correlation ($n = 9$; Pearson's coefficient = 0.7238, $p < 0.05$) between pimonidazole fluorescence microscopy and FMISO-CLI (Fig. 3c).

Discussion

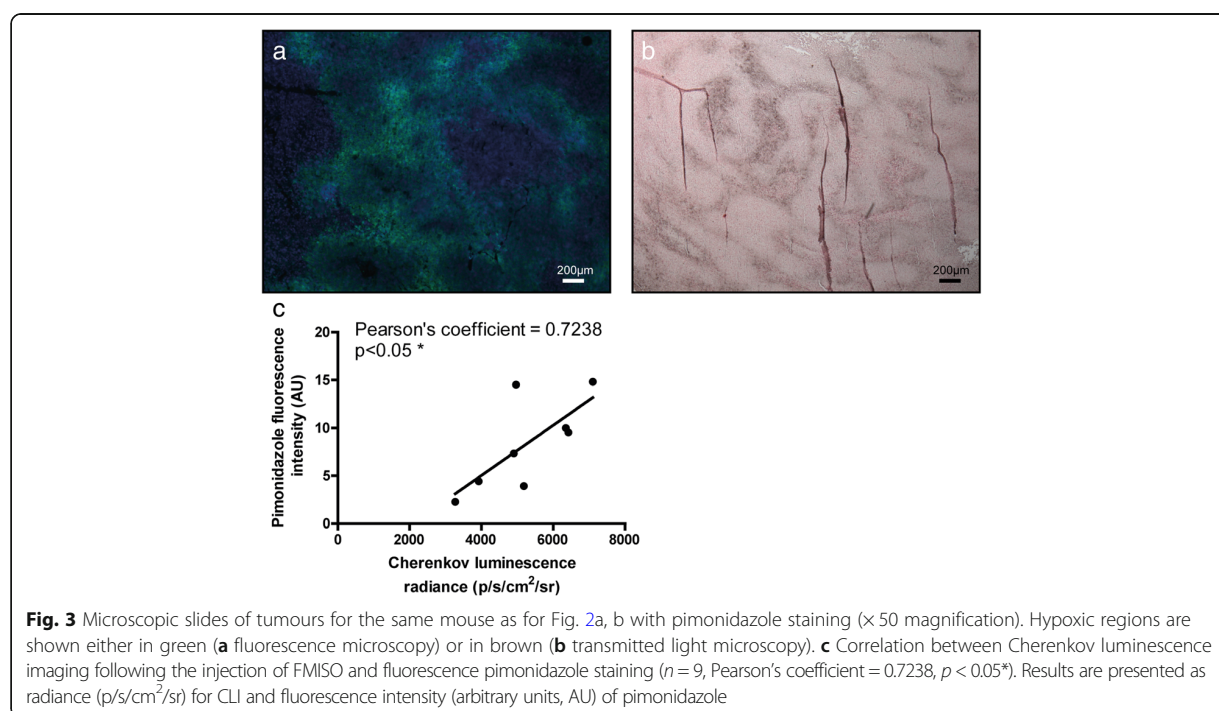
Biomarkers of tumour hypoxia allow to improve the drug development process through the selection of individuals potentially eligible for therapies that target hypoxic environment in both preclinical and clinical settings [5]. FMISO is a well-known PET radiotracer of tumour hypoxia [3] able to produce a CR due to the emission of a positron with a maximal energy of 633 keV [2]. The present study is the first report of CLI showing the FMISO uptake in hypoxic tumours, cross-validated by simultaneous PET-T2* MRI, further confirmed by classical pimonidazole immunostaining [3]. We assume that the advantages of CLI are twofold: (i) fast imaging since the acquisition time for simultaneous PET-MRI imaging

was about 40 min, whereas that of CLI was as low as 5 min and (ii) CLI signal remains proportional to the PET signal since both significantly correlated, consistent with previous data [2, 8]. Our results are in accordance with other studies, which demonstrated a clear linear correlation between CLI radiance and PET using several radionuclides including 18-fluorine, 64-copper or 89-zirconium in vivo [9–11]. A close correlation between CLI and γ -counter-based biodistribution analysis has also been highlighted by several studies further validating this fast and cheap technique as a reliable alternative for high-throughput analysis [9, 11]. However, CLI imaging suffers from limitations. Compared with PET/MRI, which provides a 3D image, CLI only gives a 2D image hampering accurate quantification of the signal. In addition, CLI-based imaging relies on limited tissue penetration and low sensitivity for deep targets as well as the high amount of diffusely scattered photons in the mouse tissues. Therefore, FMISO-CLI only gives a qualitative measure while FMISO-PET gives a fully 3D quantitative measurement of tumour hypoxia. Nevertheless, our study demonstrates that CLI provides favourable tumour-to-background ratio for shallow signals (e.g. subcutaneous tumours), compared with that of PET and MRI. As a consequence, FMISO-CLI appears as a sensitive and powerful tool to rapidly and cost-effectively discriminate subcutaneous tumours with hypoxia from tumours without hypoxia in the context of hypoxia-targeting drug discovery. Importantly, the improved workflow brought by CLI not only provides faster preclinical screening of hypoxia, but also considerably reduces the time each animal remains under anaesthesia, which is a critical parameter when evaluating tumour hypoxic status. As a consequence, CLI may provide more reliable data regarding baseline hypoxia, which in turn may improve hypoxia-related drug development. Given the relative heterogeneity of hypoxic signals among animals/patients in tumours in both clinical and preclinical settings, it appears crucial that the development of hypoxia-targeting drugs relies on fast and relevant biomarkers of hypoxia. Such a strategy involving FMISO-CLI would allow a rapid selection of subjects with positive hypoxic signal in order to successfully evaluate hypoxia-targeting drugs. This was recently highlighted by Grkovski et al. who suggested that the poor outcome of the MAESTRO trial, evaluating the hypoxia-activated evofosfamide, was partly due to the inclusion of non-hypoxic tumours, which may have masked the benefit of the drug [5]. Such a result shows that not only CLI is relevant to assess tumour hypoxia, but also for preclinical drug development due to its high throughput capabilities also reported elsewhere [8]. Strategies are underway to make CLI an even more potent technique for oncologic studies [12].



An innovative aspect of our study relies on the application of CLI to tumour hypoxia and the cross-validation with classical pimonidazole immunostaining. As mentioned previously, correlation between CLI and PET is already documented but, to our knowledge, the current study is the first to validate CLI as an accurate tool to quickly detect tumour hypoxia. The correlation between CLI and pimonidazole immunostaining that we demonstrate, while significant, is weaker than that between CLI and PET. The major issue with classical immunostaining quantification, widely used in clinic, relies on the fact that it is only representative of a small portion of the tissue potentially introducing bias in analysis. Tumour hypoxia is heterogeneously distributed

within tumours and is often subjected to rapid changes depending on various environmental parameters (e.g. temperature, activity status of the animal). Therefore, rapid and non-invasive evaluation of tumour hypoxia is crucial to obtain the most accurate signal. Histological measurement of hypoxia requires to euthanize animals, resect the tumour and then fix the tissue in formalin-based solution. Even though these procedures may only require a short period of time, the hypoxic status of the tumour may suffer from some changes (e.g. short lack of oxygen following animal euthanasia). Therefore, we believe that CLI imaging of FMISO is a more representative measure of in vivo tumour hypoxia compared with histology.



Important questions can be raised about the clinical applicability of CLI in humans given the differences between preclinical and clinical studies regarding, for instance, injected doses and depth of the sites of interest. In our preclinical study, CLI imaging was performed on a subcutaneous tumour after injection of 10 MBq of FMISO (400 MBq/kg in a mouse of 25 g). As a comparison, current guidelines prescribe a dose of 3.7 MBq/kg in patients for standard PET exams. With a 100-fold lower injected activity and deeper tumour site, CLI imaging in humans remains a challenge and often requires the use of ultrasensitive photon-detecting devices and strict restriction of ambient light [7]. Nevertheless, the proof-of-concept for the clinical use of CLI has already been described especially in the field of guided surgery [13] where tumour hypoxia might be a relevant target [14]. The use of CLI in the context of guided surgery may indeed represent a way to circumvent the limited tissue penetration and tissue diffusion of CR. Based on our results, FMISO-CLI could therefore be a fast, cheap and sensitive method to specifically and accurately remove otherwise undetectable hypoxic malignant lesions. In addition, with the recent rise of intraoperative radiation therapy, the detection of radio-resistant hypoxic tumour areas by imaging such as FMISO-CLI might be of great interest in order to provide radiation boosts which would improve radiation therapy outcome [15].

Conclusion

Tumour hypoxia can be assessed with CLI induced by FMISO since it is cross-validated by PET-MRI and histology. Interestingly, the workflow for CLI imaging is much more efficient than PET-MRI paving the way for this method to speed-up and strengthen the preclinical development of hypoxia-targeting drugs.

Additional file

Additional file 1: Synthesis and purification of ^{18}F -Fluoromisonidazole (FMISO). (DOCX 344 kb)

Acknowledgements

Not applicable.

Funding

This work was supported by the Burgundy General Council CRB (funding), Cyclopharma* (co-funding, FMISO) and CNRS (Chaire d'Excellence Program: RD). The 3MIM (CNRS, uB, CRB) and PARI2 programmes, and the PharmImage consortium are acknowledged. This work was also supported by the European Union through the PO FEDER-FSE Bourgogne 2014/2020 programme, and by a French Government grant managed by the French National Research Agency (ANR) under the programme 'Investissements d'Avenir' (with reference ANR-10-EQPX-05-01/IMAPPI Equipex) and by the Fondation de Coopération Scientifique Bourgogne Franche-Comté.

Availability of data and materials

Please contact author for data request.

Authors' contributions

ED, PSB, MG, AC and CD performed the experiments. PSB, BC and RD wrote the paper. ED, PSB, BC, RD, AC and PW conceived either all or parts of the study. All authors read, contributed to, and approved the final manuscript.

7.6 Autres exemples d'examens TEP/IRM précliniques

Nous présentons ici deux exemples supplémentaires d'images réalisées avec le système simultané d'IMAPPI dans le cadre de deux études.

Imagerie au zirconium 89

Nous avons précédemment introduit des exemples d'utilisation du cuivre 64. Nous présentons ici un autre exemple de marqueur, le ^{89}Zr notamment utilisé pour cibler le récepteur EGFR (*epidermal growth factor receptor*) qui joue un rôle majeur dans la prolifération cellulaire cancéreuse, dans la différenciation des cellules, et *in fine* dans le taux de survie (Zhang *et al.*, 2011). En plus de la faisabilité de l'imagerie au ^{89}Zr , les images montrent l'excellente résolution tissulaire de l'IRM, fort utile dans le contexte d'une analyse quantitative.

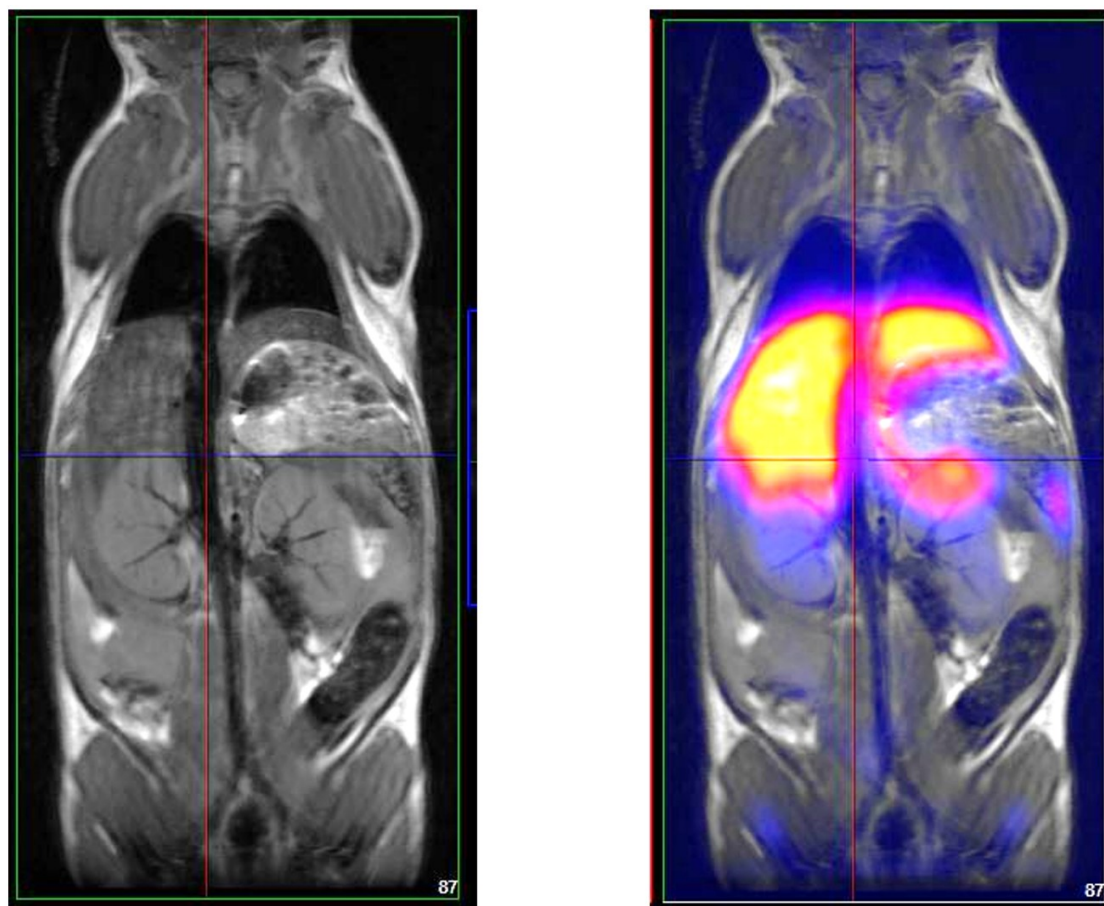
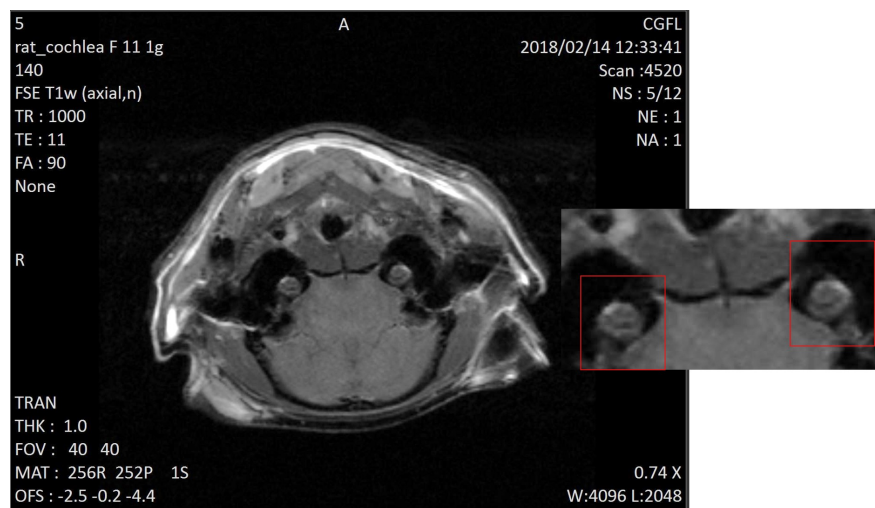


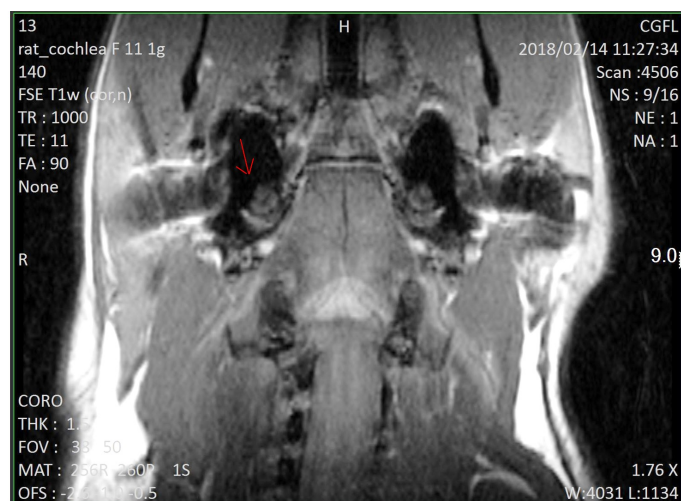
FIGURE 7.5 – Imagerie TEP/IRM de la distribution d'une molécule marquée au ^{89}Zr , avec *gating* respiratoire (chez un rat). Image de gauche : IRM seule, séquence FSE-T1w avec $\text{TR} = 1000$ ms, $\text{TE} = 11$ ms, angle de bascule 90° , FOV de $60 \text{ mm} \times 40 \text{ mm}$, matrice de 256×256 pixels. Sur l'image de droite, l'IRM est recalée avec les données TEP reconstruites par algorithme 3D-OSEM avec 2 itérations, 32 *subsets*, une taille de voxel de 0.56 mm isotrope. Les données TEP ont été corrigées du diffusé, des coïncidences aléatoires, du temps mort, de la décroissance. On note dans le cas présent une fixation essentiellement hépatique et splénique.

Imagerie de cochlée chez le rat

La deuxième étude, présentée en figure 7.6 concerne l'imagerie de la cochlée chez le rat. La cochlée est un conduit enroulé sur lui-même en forme d'escargot, localisé dans l'oreille interne. Sa taille est de l'ordre de 1.8 mm de diamètre de base pour 2.4 mm de hauteur chez le rat adulte (Wysocki, 2008). Elle contient une partie osseuse, qui facilite son imagerie en microTDM, et une partie membranaire. En IRM, le signal de la cochlée est obtenu grâce au liquide contenu dans le conduit, l'endolymphe. Nous souhaitons démontrer ici la faisabilité de l'imagerie de cochlée chez le rat avec le système simultané de Phase 3 d'IMAPPI, avec une séquence traditionnelle (turbo écho de gradient en pondération T_1), et une durée raisonnable d'acquisition (quelques minutes). L'acquisition de ce type de données est permise par la haute sensibilité de l'antenne neurologique et la haute résolution spatiale du système, grâce au couple bobine de gradients-amplificateur permettant des gradients de B_0 de 240 mT/m. Il est à noter que cette image a été obtenue avec le détecteur TEP en place démontrant de la sorte la conservation de remarquables performances de l'IRM dans le système intégré.



(a)



(b)

FIGURE 7.6 – Imagerie axiale (a) et coronale (b) de la cochlée chez le rat par IRM (structure millimétrique) réalisée à l'aide d'une antenne neurologique et d'un lit assurant le positionnement stéréotaxique du rat. Les paramètres de séquence sont inscrits dans l'image.

Références bibliographiques du Chapitre 7

- Bagali S., A. Hadimani G., S. Biradar M., et K. Das K. Introductory Chapter : Primary Concept of Hypoxia and Anoxia. *In* K. Das K. et Shivanagouda Biradar M., éditeurs, Hypoxia and Anoxia. IntechOpen, December 2018.
- Baudelet C. et Gallez B. How does blood oxygen level-dependent (BOLD) contrast correlate with oxygen partial pressure (pO₂) inside tumors ? Magnetic Resonance in Medicine, 48(6) : 980–986, December 2002.
- Breuil M. Dictionnaire des Sciences de la Vie et de la Terre. Nathan edition, 2005.
- Challapalli A., Carroll L., et Aboagye E. O. Molecular mechanisms of hypoxia in cancer. Clinical and Translational Imaging, 5(3) : 225–253, June 2017.
- Ciarrocchi E. et Belcarì N. Cherenkov luminescence imaging : physics principles and potential applications in biomedical sciences. EJNMMI Physics, 4(1), December 2017.
- Desvaux E., Courteau A., Bellay P.-S., Guillemin M., Drouet C., Walker P., Collin B., et Décréau R. A. Cherenkov luminescence imaging is a fast and relevant preclinical tool to assess tumour hypoxia in vivo. EJNMMI Research, 8(1), December 2018.
- Faro S. H. et Mohamed F. B., éditeurs. BOLD fMRI. Springer New York, New York, NY, 2010.
- Gureyev T., De Hoog F., Nesterets Y., et Paganin D. On the noise-resolution duality, Heisenberg uncertainty and Shannon's information. ANZIAM Journal, 55 : 1, September 2015.
- Gutfilen B., Souza S., et Valentini G. Copper-64 : a real theranostic agent. Drug Design, Development and Therapy, Volume 12 : 3235–3245, October 2018.
- Kießling F. et Pichler B., éditeurs. Small animal imaging : basics and practical guide. Springer, Heidelberg, 1. ed edition, 2011. OCLC : 845710290.
- Lapi S. E., Lewis J. S., et Dehdashti F. Evaluation of Hypoxia With Copper-Labeled Diacetyl-bis(N-Methylthiosemicarbazone). Seminars in Nuclear Medicine, 45(2) : 177–185, March 2015.
- NEMA. Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs. NEMA Standards Publication NU 4 – 2008, National Electrical Manufacturers Association, 2008.
- Oike T., Sato H., Noda S.-e., et Nakano T. Translational Research to Improve the Efficacy of Carbon Ion Radiotherapy : Experience of Gunma University. Frontiers in Oncology, 6, June 2016.
- Salem A., Little R. A., Latif A., Featherstone A. K., Babur M., Peset I., Cheung S., Watson Y., Tessyman V., Mistry H., Ashton G., Behan C., Matthews J. C., Asselin M.-C., Bristow R. G., Jackson A., Parker G. J., Faivre-Finn C., Williams K. J., et O'Connor J. P. Oxygen-enhanced MRI Is Feasible, Repeatable, and Detects Radiotherapy-induced Change in Hypoxia in Xenograft Models and in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. Clinical Cancer Research, 25(13) : 3818–3829, July 2019.
- Seddon B. M., Honess D. J., Vojnovic B., Tozer G. M., et Workman P. Measurement of Tumor Oxygenation : *In Vivo* Comparison of a Luminescence Fiber-optic Sensor and a Polarographic Electrode in the P22 Tumor. Radiation Research, 155(6) : 837–846, June 2001.
- Shokrollahi H. Contrast agents for MRI. Materials Science and Engineering : C, 33(8) : 4485–4497, December 2013.

- Thakare V., Tran V.-L., Natuzzi M., Thomas E., Moreau M., Romieu A., Collin B., Courteau A., Vrigneaud J.-M., Louis C., Roux S., Boschetti F., Tillement O., Lux F., et Denat F. Functionalization of theranostic AGuIX® nanoparticles for PET/MRI/optical imaging. *RSC Advances*, 9(43) : 24811–24815, 2019.
- Thorek D. L. J., Riedl C. C., et Grimm J. Clinical Cerenkov Luminescence Imaging of 18F-FDG. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(1) : 95–98, January 2014.
- Tran V.-L., Thakare V., Natuzzi M., Moreau M., Oudot A., Vrigneaud J.-M., Courteau A., Louis C., Roux S., Boschetti F., Denat F., Tillement O., et Lux F. Functionalization of Gadolinium Chelates Silica Nanoparticle through Silane Chemistry for Simultaneous MRI/ ⁶⁴ Cu PET Imaging. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2018 : 1–10, November 2018.
- Watson C. C., Casey M. E., Bendriem B., Carney J. P., Townsend D. W., Eberl S., Meikle S., et DiFilippo F. P. Optimizing Injected Dose in Clinical PET by Accurately Modeling the Counting-Rate Response Functions Specific to Individual Patient Scans. *Journal of Nuclear Medicine*, (46) : 11, 2005.
- Wei Y., Zhao W., Huang Y., Yu Q., Zhu S., Wang S., Zhao S., Hu X., Yu J., et Yuan S. A Comparative Study of Noninvasive Hypoxia Imaging with 18F-Fluoroerythronitroimidazole and 18F-Fluoromisonidazole PET/CT in Patients with Lung Cancer. *PLOS ONE*, 11(6) : e0157606, June 2016.
- Wysocki J. PRIME PubMed | Topographical anatomy and measurements of selected parameters of the rat temporal bone. *Folia morphologica*, 67(2) : 111, 2008.
- Xu Z., Li X., Zou H., Sun X., et Shen B. 18F-Fluoromisonidazole in tumor hypoxia imaging. *Oncotarget*, 8(6) : 94969–94979, 2017.
- Yang D. M., Arai T. J., Campbell J. W., Gerberich J. L., Zhou H., et Mason R. P. Oxygen-sensitive MRI assessment of tumor response to hypoxic gas breathing challenge. *NMR in Biomedicine*, page e4101, May 2019.
- Zhang Y., Hong H., et Cai W. PET Tracers Based on zirconium-89. *Current Radiopharmaceuticalse*, 4(2) : 131–139, April 2011.
- Zhao D., Pacheco-Torres J., Hallac R. R., White D., Peschke P., Cerdán S., et Mason R. P. Dynamic oxygen challenge evaluated by NMR T_1 and T_2^* - insights into tumor oxygenation : Oxygen-sensitive MRI. *NMR in Biomedicine*, 28(8) : 937–947, August 2015.

Conclusion et perspectives

La première partie de ce manuscrit a été consacrée aux concepts primordiaux de la TEP (**Chapitre 1**) et de l'IRM (**Chapitre 2**) et à la mise en œuvre instrumentale du couplage entre ces deux modalités (**Chapitre 3**). L'étude de la littérature dédiée au sujet nous a permis de constater quelques tendances majeures dans l'évolution des imageurs. Le gain très élevé du photomultiplicateur lui confère le statut de référence pour la photodétection dans les chaînes d'imagerie nucléaire. Cependant, ces dispositifs basés sur le transport et la multiplication de particules chargées sont fondamentalement incompatibles avec les champs magnétiques intenses tels que ceux utilisés pour générer un signal de RMN. Pour envisager le couplage de la TEP avec l'IRM, il est donc nécessaire de développer des technologies alternatives. Dans la deuxième moitié du vingtième siècle, un transfert de technologie a permis de mettre à profit les propriétés des semi-conducteurs pour créer de nouveaux photodétecteurs. Les photodiodes à avalanches (APD) ont permis des progrès importants dans ce domaine. Elles ont été supplantées par les réseaux de microcellules de silicium en régime Geiger-Müller (SiPM). Ces dispositifs sont à la base de détecteurs innovants, à la fois compacts, performants, et peu sensibles aux champs magnétiques. S'agissant de l'IRM, l'intensité des champs magnétiques n'a cessé d'augmenter au fil de l'évolution des imageurs. Les constructeurs proposent aujourd'hui des aimants précliniques de 7 T dont la force des gradients de B_0 , jusqu'à dix fois supérieurs à ceux rencontrés en cliniques, offrent une excellente résolution spatiale parfaitement compatible avec l'imagerie du petit animal. En outre, la conception de cryostats *secs*, c'est à dire dénués d'hélium liquides, a favorisé la compacité et la simplicité d'installation des aimants.

Le système simultané présenté au **Chapitre 4** est le premier imageur TEP/IRM préclinique à cryostat sec à disposer d'un champ de vue suffisamment large pour permettre l'imagerie *corps entier* chez le rat en un seul *pas* d'acquisition. L'utilisation d'un cryostat sec confère à l'aimant de 7 T un design compact et une masse relativement faible de 600 kg qui facilitent son installation y compris dans des locaux non prévus pour l'accueil d'un matériel imposant. La modalité TEP du système est basée sur seize têtes de détection, organisées en deux octogones. Chaque tête est formée d'une double couche de cristaux LYSO permettant la prise en compte de la profondeur d'interaction des photons dans le cristal, d'une dalle de SiPMs de dernière génération, et d'une électronique de détection spécifiquement conçue pour permettre l'acquisition de forts taux de comptage. Un blindage électromagnétique sur-mesure limite les interférences entre les deux modalités. En outre, le système TEP est capable de compenser en temps réel les variations de température mesurées au sein du détecteur, grâce à un ajustement continu de la tension de polarisation des SiPMs.

Une évaluation basée sur des standards internationaux et sur des articles de référence, présentée au **Chapitre 4**, a été mise en œuvre pour rendre compte des performances globales du système et de ses principales caractéristiques, et s'assurer de l'absence d'interférence de nature à corrompre les données acquises simultanément par le détecteur TEP et le système d'IRM. Les résultats présentés

au **Chapitre 5** ont montré la haute sensibilité du détecteur TEP et ont confirmé sa capacité à travailler avec de forts taux de comptage. La résolution spatiale et la qualité des images produites rendent le système parfaitement compatible avec une utilisation *in vivo*. Par ailleurs, la linéarité de la quantification a été vérifiée pour une large gamme allant de 1 MBq à 40 MBq. Concernant l'IRM, l'homogénéité du champ magnétique principal est en accord avec les spécifications du constructeur et dans la moyenne des résultats retrouvés par d'autres auteurs sur des systèmes précliniques comparables. À haute activité, l'IRM subit une baisse substantielle de rapport signal sur bruit en proportion de l'activité dans le champ de vue, signe d'une interférence résiduelle entre les deux systèmes. Cet aspect mis à part, les résultats de l'étude de compatibilité n'ont pas révélé de distorsion majeure des caractéristiques du système et des données reconstruites issues des examens simultanés. L'offre commerciale en TEP/IRM s'est étoffée ces dernières années, et on note chez MR Solutions Ltd l'apparition de nouveaux systèmes proposant des aimants secs avec une intensité de champ magnétique de 9.4 T, des gradients de champ magnétiques allant jusqu'à 2000 mT/m, et des détecteurs TEP à trois octogones offrant un large champ de vue axial de 15 cm. Ces systèmes pourraient fournir à la fois un meilleur rapport signal sur bruit en IRM et une plus grande sensibilité en TEP. Les progrès réalisés au cours de cette étude en termes d'instrumentation et d'électronique TEP ont bénéficié aux nouveaux détecteurs commercialisés par le constructeur sous forme de TEP/IRM et de TEP/TDM. Cependant, ce type de configuration laisse présager de nouvelles difficultés en terme de gestion des interférences entre les deux modalités. Concernant le prototype intégré d'IMAPPI, le travail présenté dans ce manuscrit sera prolongé par une validation du recalage automatisé des données acquises simultanément par les deux modalités. Cette fonction constitue un prérequis à l'évaluation de la correction d'atténuation disponible sur le système. À ce jour, la carte d'atténuation est créée par le système à partir de la version binarisée des données d'IRM. Avec cette méthode, seuls les tissus offrant un signal en IRM sont pris en compte dans le calcul de l'atténuation. Ceci exclut les os et les poumons, dont les densités respectives influent justement l'atténuation des photons d'annihilation. La mise en oeuvre des séquences à temps d'écho ultra court (*ultra short echo time*, UTE) pourrait permettre d'affiner la correction d'atténuation. On peut légitimement douter du gain de telles améliorations s'agissant de la quantification des organes chez la souris. En revanche, l'élargissement du champ de vue sur les nouveaux systèmes permet d'envisager d'imager des rongeurs de taille supérieure au rat, chez qui un raffinement de la correction d'atténuation pourrait être une réelle valeur ajoutée pour les études quantitatives. Bien que la correction de la profondeur d'interaction soit plus importante, la correction du libre parcours moyen du positon (indisponible à ce jour sur le système) est une perspective intéressante en TEP préclinique, au vu de l'impact de l'effet du LPM pour certains isotopes et compte tenu de la résolution spatiale des imageurs précliniques.

Au delà de ses performances physiques, le système étudié a démontré sa fiabilité et son intérêt en imagerie *in vivo*. La validation expérimentale des deux sous-systèmes a été conduite au travers d'études focalisées sur l'imagerie cardiaque (**Chapitre 6**), sur le suivi longitudinal de composés radiomarqués et sur l'évaluation tridimensionnelle de l'hypoxie tumorale (**Chapitre 7**). Pour ces trois sujets, l'apport de la TEP/IRM est important, du fait de la complémentarité entre les données de TEP et d'IRM.

Les examens de cardio TEP/IRM ont montré la faisabilité de ce type d'acquisitions en un temps raisonnable, à la condition d'une étude préparatoire d'optimisation du signal électrocardiographique et des séquences d'IRM. En outre, une modification profonde de l'algorithme OSEM a été entreprise par le constructeur afin de la rendre compatible avec les processeur graphiques. Le basculement des reconstructions du CPU (*central processing unit*) initial utilisé pour cet usage, vers le GPU (*graphics processing unit*) du poste d'acquisition a permis une accélération importante des calculs. Les reconstructions TEP cardiaques, d'une durée de plus de deux heures pour des données à douze images par cycle, ont été réduites à une douzaine de minutes.

Nous avons utilisé dans ce travail des données obtenues au cours d'expérimentation sur la toxicité des anthracyclines. La TEP/IRM est en effet la technique de choix pour acquérir des infor-

mations morphologiques et fonctionnelles couplées à la distribution quantitative de traceurs TEP. Les travaux menés devraient fournir des informations sur l'évolution des anomalies fonctionnelles et métaboliques causées par la cardiotoxicité des anthracyclines. Les résultats de ces quatre années de collaboration pluridisciplinaire viennent compléter les conclusions tirées de l'évaluation de la fonction cardiaque du petit animal par imagerie multimodale (échographie, TEMP, TEP, IRM) menée depuis une dizaine d'années sur la Plateforme d'Imagerie et de Radiothérapie Préclinique du Centre Georges-François Leclerc à Dijon.

Du fait de la simultanéité des expériences de cardiologie et de l'optimisation de l'imageur, l'ensemble des travaux que nous envisageons n'ont pu être développés. Plusieurs voies sont envisagées pour compléter les données présentées dans le futur proche. La première perspective majeure en cardio TEP/IRM est l'amélioration de la résolution temporelle du cine-IRM. En effet, les problèmes techniques rencontrés à la réception du système de Phase 3 nous ont conduit à réduire temporairement le nombre de phase par cycle (de 16 phases par cycle à 12 phases par cycle). Comme nous l'avons vu, 12 images par cycles était un minimum imposé par le TR de 10 ms et la fréquence cardiaque des animaux, et par l'apparition d'artefacts sur les échos les plus tardifs. La réduction drastique du bruit électronique obtenue au cours des études devrait permettre de jouer sur la pondération de séquence et d'utiliser des séquences FLASH avec des TR beaucoup plus faibles (entre 4 ms et 8 ms). Ainsi, avec un TR de 8 ms et 16 images par cycle, la durée minimum d'un cycle serait de 8×16 soit 128 ms ce qui correspondrait à une fréquence cardiaque maximum de 468 BPM. L'acquisition d'un grand nombre d'images par cycle nous permettrait également d'acquérir les courbes de remplissage ventriculaire. Dans ce domaine, le *gating* rétrospectif des données, en cours de mise en œuvre en collaboration avec la société MR Solutions Ltd et l'Université d'Amsterdam, ouvre de nouvelles perspectives. La méthode est illustrée en figure 7.7.

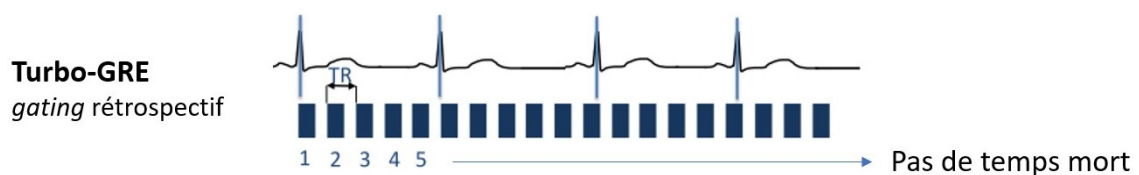


FIGURE 7.7 – Acquisition des données de CMR avec *gating* rétrospectif.

En *gating* rétrospectif, les données sont acquises en continu tout au long du cycle cardiaque. Une étape de reconstruction est nécessaire pour réarranger les données produites. Au cours de cette étape, le système détermine une fréquence cardiaque moyenne. Les données acquises sur des segments R-R plus courts ou plus longs sont interpolées pour être en phase avec le cycle moyen prédéterminé. L'avantage de ce procédé est son efficacité, puisqu'il n'y a aucun temps mort entre les acquisitions. Autrement dit tous les cycles cardiaques enregistrés (à l'intérieur d'une fenêtre d'acceptabilité définissant les fréquences cardiaques acceptées et celles rejetées) participent à l'image finale. Cette méthode exige une grande stabilité de la fréquence cardiaque de l'animal. Un exemple d'image est donnée en figure 7.8.

La comparaison entre le cine IRM et la TEP pour les mesures des volumes ventriculaires gauche et de la TEP a surtout l'intérêt de montrer les performances respectives des deux techniques d'imagerie. Il va de soi que leur usage simultané n'a pas pour finalité d'obtenir deux mesures de la fonction cardiaque. En revanche, beaucoup de sites ne disposent que de la TEP. Les volumes ventriculaires gauches et la fraction d'éjection peuvent être calculés en utilisant des logiciels adaptés. Malheureusement, la validation de ces logiciels repose sur la mesure séparée de la fonction par deux techniques différentes. La TEP/IRM fournit deux acquisitions simultanées acquises exactement dans les mêmes conditions physiologiques. Ceci devrait permettre de délivrer à terme un logiciel pour la TEP parfaitement validé par l'IRM. La mise en place d'un TEP/TDM basé sur le même détecteur TEP et les mêmes logiciels de reconstruction que la TEP/IRM permettra à ce TEP/TDM

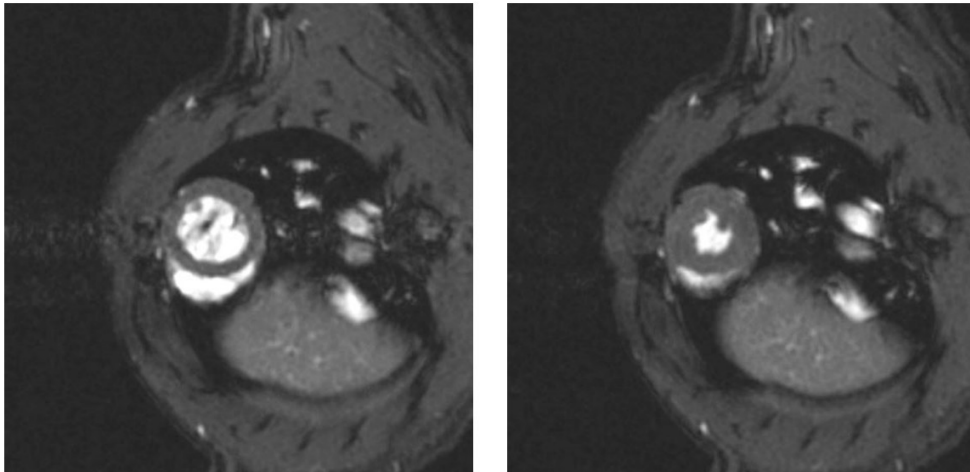


FIGURE 7.8 – Images *petit axe* en télédiastole et en télésystole d’une acquisition de CMR contenant trente-deux images par cycle cardiaque, obtenues par *gating* rétrospectif sur le système simultané de 7 T. Acquisition d’une durée de 3 min 35 sec par plan de coupe.

de bénéficier de logiciels optimisés parfaitement validés. En outre, le parfait recalage entre l’IRM et la TEP devrait permettre de créer une banque de données conséquente à partir de laquelle des approches novatrices type *machine learning* devraient pouvoir être développées.

En plus de l’intérêt de la TEP/IRM en cardiologie, l’étude pilote portant sur l’imagerie de l’hypoxie tumorale, et le suivi de composés radiomarqués réalisé avec succès sur l’appareil ont démontré la faisabilité de ce genre d’études. Des travaux restent à réaliser afin de préciser l’aptitude de cet imageur à la quantification absolue de la fixation des radiopharmaceutiques sur les organes par comparaison avec les mesures *ex vivo* (nécropsie des animaux et comptage gamma des organes). Ceci devrait ouvrir la voie à l’étude fine de nouveaux composés, par exemple des traceurs de l’innervation myocardique, de l’inflammation, de la fibrose, et à l’étude fine de la distribution myocardique de médicaments radiomarqués. Dans ce domaine, le contraste tissulaire offert par l’IRM facilite la discrimination des organes en comparaison de la TEP/TDM, en particulier dans la région abdomino-pelvienne, et permet de ce fait d’envisager un plus haut degré d’automatisation de la segmentation et du recalage des examens d’un même animal répétés au cours d’une étude longitudinale. Le calcul de la dose absorbée aux organes, et l’éventuelle étude allométrique qui en découle, visant à estimer son équivalent chez l’homme, bénéficie lui aussi de l’amélioration de la quantification absolue de la radioactivité par la TEP, grâce à la meilleure prise en compte du contour des organes.

L’un des inconvénients de la TEP/IRM simultanée préclinique est à ce jour l’impossibilité d’imager simultanément plusieurs animaux dans le champ de vue. Des dispositifs permettant d’installer trois souris dans le champ de vue existent en TEMP/TDM et en TEP/TDM. L’équivalent en TEP/IRM est en cours par le constructeur. Une évaluation devra notamment permettre de statuer sur sa compatibilité avec l’IRM, sur la majoration de la fraction diffusée en TEP. La principale limite de ce type de dispositif est l’absence de *gating* individuel des animaux, ce qui exclut pour le moment les possibilités d’acquisitions cardiaques dynamiques. Cependant, le fait de pouvoir imager plusieurs rongeurs en un seul temps d’examen offre un gain de temps appréciable lors des études mobilisant un effectif important d’animaux, lorsque ces études n’utilisent l’IRM qu’à des fins d’imagerie morphologique.

Un protocole d’assurance qualité de l’imageur est en cours de développement, afin de garantir la stabilité de ses performances, et d’anticiper toute dérive de ses caractéristiques.

Production scientifique de l'auteur

Articles parus dans le cadre du projet IMAPPI

[Courteau A.](#), McGrath J., Walker P.M., Pegg R., Martin G., Garipov R., Doughty P., Cochet A., Brunotte F., et Vrigneaud J.M. Performance evaluation and compatibility studies of a compact preclinical scanner for simultaneous PET/MR imaging at 7 Tesla. *IEEE-TMI* 1(40), 2021.

Thakare V., Tran V.-L., Natuzzi M., Thomas E., Moreau M., Romieu A., Collin B., [Courteau A.](#), Vrigneaud J.-M., Louis C., Roux S., Boschetti F., Tillement O., Lux F., et Denat F. Functionalization of theranostic AGuIXR nanoparticles for PET/MRI/optical imaging. *RSCAdvances*, 9(43) : 24811–24815, 2019.

Desvaux E. et [Courteau A. \(Co-1^{er} Auteur\)](#), Bellaye P.-S., Guillemin M., Drouet C., Walker P., Collin B., et Decréau R. Cherenkov luminescence imaging is a fast and relevant preclinical tool to assess tumour hypoxia in vivo. *EJNMMI Research*, 8(1), 2018.

Tran V.L., Thakare V., Natuzzi M., Moreau M., Oudot A., Vrigneaud J.M., [Courteau A.](#), Louis C., Roux S., Boschetti F., Denat F., Tillement O., et Lux F. Functionalization of Gadolinium Chelates Silica Nanoparticle through Silane Chemistry for Simultaneous MRI/64-Cu PET Imaging. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2018 : 1–10, 2018.

Vrigneaud J.M., McGrath J., [Courteau A.](#), Pegg R., Gomis A. S.P., Camacho A., Martin G., Schramm N., et Brunotte F. Initial performance evaluation of a preclinical PET scanner available as a clip-on assembly in a sequential PET/MRI system. *Physics in Medicine and Biology*, 63(12) : 125007, 2018

Communications dans le cadre du projet IMAPPI

[Courteau A.](#), McGrath J., Walker P. M., Pegg R., Martin G., Garipov R., Doughty P., Cochet A., Brunotte F., et Vrigneaud J.-M. Design and performance of a compact preclinical scanner for simultaneous PET/MR acquisitions at 7 T. Volume OP-769, 32st Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), Barcelona, Spain, 2019a.

[Courteau A.](#), Moreau M., Walker P. M., Guillemin M., Drouet C., Oudot A., Carchon L., Roux S., McGrath J., Garipov R., Cochet A., Brunotte F., et Vrigneaud J.-M. PET/MR, the optimal imaging tool for quantitative biodistribution studies in nanoparticle research. Volume EP-0930, page S817, 32st Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), 2019.

Courteau A., Walker P.M., Guillemin M., Oudot A., Garipov R., Cochet A., Brunotte F., et Vrigneaud J.-M. Validation of SiPM-based PET imaging for left ventricular volumes measurements in preclinical imaging : comparison with simultaneously-acquired cardiac magnetic resonance at 7T. Volume OP-512, 31st Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), Dusseldorf, Germany, 2018.

Vrigneaud J. M., Walker P. M., Camacho A., Courteau A., Oudot A., Guillemin M., et Brunotte F. Implementation of routine sequential PET/MR of the rat heart in an in-line preclinical scanner. Volume OP250, 29th Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), Barcelona, Spain, 2016.

Contributions hors projet IMAPPI

Pichard A., Marcatili S., Karam J., Constanzo J., Ladjohounlou R., Courteau A., Jarlier M., Bonnefoy N., Patzke S., Stenberg V., Coopman P., Cartron G., Navarro-Teulon I., Repetto-Llamazares A., Heyerdahl H., Dahle J., Bardiès M., et Pouget J.-P. The therapeutic effectiveness of 177-Lu-lilotomabin B-cell non-Hodgkin lymphoma involves modulation of G2/M cell cycle arrest. *Leukemia*, 34(5) :1315–1328, 2020.

Pichard A., Courteau A., Marcatili S., Cartron G., Navarro-Teulon I., Repetto-Llamazares A., Heyerdahl H., Bardiès M., Dahle J. Involvement of cell cycle checkpoints in the therapeutic efficacy of 177 Lu-lilotomab in non-Hodgkin B-cell lymphoma. OP-054, p. S138, 30th Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), Vienne, Autriche, 2017.

Marcatili S., Pichard A., Courteau A., Ladjohounlou R., Navarro-Teulon I., Repetto-Llamazares A., Heyerdahl H., Dahle J., Pouget J.P., et Bardiès M. Realistic multi-cellular dosimetry for 177-Lu-labelled antibodies : model and application. *Physics in Medicine and Biology*, (61), p. 6935–6952, 2016.

Pichard A., Marcatili S., Courteau A., Ladjohounlou R., Cartron G., Navarro-Teulon I., Repetto-Llamazares A., Heyerdahl H., Bardiès M. Dahle J., Pouget J.P. Targeted radionuclide therapy of non-Hodgkin B-cell lymphoma using 177-Lu-lilotomab or 177-Lu-rituximab : a radiobiological approach. OP513, p. S155. 29th Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), Barcelona, Spain, 2016.

Contributions antérieures à la thèse

Pichard A., Marcatili S., Courteau A., Ladjohounlou R., Cartron G., Navarro-Teulon I., Repetto-Llamazares A., Heyerdahl H., Bardiès M. Dahle J., Pouget J.P. Compared therapeutic efficacy of 177-Lu-HH1 and 177-Lu-rituximab in non-Hodgkin B-cell lymphoma. OP422, p. S171. 28th Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), Hambourg, Allemagne, 2015.

Vrigneaud J.M., Courteau A., Ranouil J., Morgand L., Raguin O., Walker P., Oudot A., Collin B., et Brunotte F. Application of the optically stimulated luminescence (OSL) technique for mouse dosimetry in micro-CT imaging. *Medical Physics*, (40), p. 122102, décembre 2013.

Marcatili S., Pichard A., [Courteau A.](#), Ladjohounlou R., Cartron G., Navarro-Teulon I, Repetto-Llamazares A., Heyerdahl H., Dahle J., Pouget J.P., Bardiès M. Realistic Multi-cellular Dosimetry for 177-Lu labelled Antibodies : Model and Application. P181, p. S428. 28th Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), Hambourg, Allemagne, 2015.

Prevot S., Vrigneaud J.M., Raguin O., Houot L., Moreau M., Dejuq C., Morgand L., Février M., Mary C., [Courteau A.](#), Oudot A., Collin B., Brunotte F., Fumoleau P. Radiation safety issues in small animals preclinical imaging : a careful approach to evaluate staff exposures. OP499, p. S205. 23th Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), Lyon, France, octobre 2013.

Vrigneaud J.M., [Courteau A.](#), Ranouil J., Morgand L., Raguin O., Oudot A., Collin B., Brunotte F. Application of the optically stimulated luminescence (OSL) technique for mouse dosimetry in micro-CT imaging. OP500, p. S206, 23th Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), Lyon, France, octobre 2013.

[Courteau A.](#), Villoing D., Maurice J.-B. , Berry I., Bardiès M., Cassol E. Évaluation of differences between measured and modeled properties of gamma camera in the Dositest project. Numéro 78, p. e26. Abstracts of the SFPM Annual Meeting 2013, *Physica Medica*, 29, mai 2013.

Boudon J., Paris J., Mayap Talom R., Bouyer F., Papa A.L., Moreau M., Bernhard C., Bernhard Y., Decréau R., Denat F., Walker P.M., Oudot A., [Courteau A.](#), Vrigneaud J.-M., Collin B., Millot N. Development of a novel theranostic versatile platform from titanate nanotubes : Study of their biodistribution. Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, Sorrento, mars 2013.

Boudon J., Paris J., Mayap Talom R., Papa A.L., Moreau M., Bernhard C., Bernhard Y., Decréau R., Denat F., Walker P.M., Oudot A., [Courteau A.](#), Vrigneaud J.M., Collin B., Millot N. Biodistribution Study of a Novel Theranostic Versatile Platform Composed of Surface-modified Titanate Nanotubes. International Conference on Nanotechnology in Medicine, Londres, décembre 2012.

Remerciements

J'adresse mes sincères remerciements à François Brunotte et Jean-Marc Vrigneaud, mes encadrants. Merci de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail. Merci pour votre investissement à toutes les étapes de ma thèse, vos conseils théoriques et pratiques, vos encouragements permanents. Et surtout merci pour me transmettre au quotidien votre goût de la recherche. Si cette période a été aussi enrichissante et épanouissante, c'est d'abord grâce à vous deux.

Je tiens également à remercier Paul Walker pour son aide indispensable en IRM. Paul, tu as contribué à ma formation en me consacrant beaucoup de temps. Merci d'avoir répondu à toutes mes questions, d'avoir participé activement à nos expérimentations, d'avoir débloqué bien des problèmes conceptuels ou techniques, et enfin d'avoir accepté de participer à ma soutenance.

Je remercie Dominique Ginhac d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, et pour son aide lorsque j'étais rattaché au laboratoire Le2i. Je tiens également à témoigner toute ma gratitude à Alain Seret, Pierre-Yves Marie, et Bruno Kastler. Merci pour vos encouragements, vos critiques constructives qui m'ont permis d'améliorer le manuscrit, et pour le temps que vous avez consacré à évaluer mon travail en tant que rapporteurs ou examinateurs.

Je remercie Alexandre Cochet pour m'avoir accueilli au sein du service de médecine nucléaire. Alexandre, merci pour la confiance que tu m'as témoignée tout au long de ma thèse. Je remercie également Franck Marzani et El-Bay Bourennane, respectivement directeur du laboratoire ImViA et directeur de l'école doctorale SPIM durant ma thèse, pour leur grande disponibilité et leur aide précieuse à toutes les étapes de ce travail. Merci aussi à Alain Lalande, pour nos discussions toujours enrichissantes au sujet de la cardiologie. Je remercie les directions de la FCS Dijon-Bourgogne et de l'UB pour leur soutien renouvelé, ainsi qu'Emmanuel Ranc pour son aide indispensable sur le plan administratif.

L'intégralité des mesures présentées dans ce manuscrit a été réalisée au sein de la plateforme d'Imagerie et de Radiothérapie Précliniques du CGFL. Ce fut une grande joie pour moi d'intégrer à nouveau (après une première expérience en 2012) cette équipe dynamique, à l'esprit familial, au sein de laquelle j'ai très vite retrouvé mes marques ! Je tiens donc à remercier Bertrand Collin et Alexandra Oudot pour m'avoir offert beaucoup d'autonomie et des conditions de travail particulièrement favorables et agréables, et pour m'avoir permis de me sentir un peu chez moi dans la fameuse *extension de phase 3* de la plateforme, dans laquelle j'ai tant appris. Je remercie toutes/tous mes collègues de plateforme, techniciennes et techniciens, chimistes, médecins, biologistes, radiobiologistes, pharmaciennes et pharmaciens, stagiaires, doctorant.e.s, physiciens, pour leur aide, leurs conseils, leur bienveillance au quotidien. Bertrand, Alexandra, Alex, Pierre-Simon, Camille, Mélanie, Marie, Lydie, Cécile, Hugo, Alexandra, Alexanne, Nada, Emiko, Manon, Mathieu, Valérie, Jame, Céline, Véronique, Lisa, et tous ceux que j'ai pu oublier !

Je remercie Emiko Desvaux et Richard Decréau, avec qui j'ai eu la chance de travailler sur l'imagerie de l'hypoxie cellulaire, ainsi que Franck Denat et mes collègues de l'ICMUB.

Je remercie Thomas Decourselle et l'équipe de développeurs de Casis pour leur investissement

et leur réactivité lors de la phase d'analyse de mes données de cardio IRM.

J'ai également une pensée reconnaissante pour tous mes collègues des services techniques, bio-médicaux, informatiques, de radiothérapie, et bien sûr pour l'ensemble du personnel du service de médecine nucléaire du CGFL : manipulatrices en radiologie, techniciennes, secrétaires médicales, médecins, pharmaciennes et pharmaciens, internes, cadres de santé, doctorant.e.s, DQPRM, et *last but not least* pour Romain Popoff, physicien de radiologie et de médecine nucléaire. Romain, merci pour ta bonne humeur, tes conseils professionnels et parfois personnels, et tous les bons moments passés ensemble au travail et en dehors !

Je remercie chaleureusement ma collègue et amie Nérée Payan. Ma chère Nérée, de Dijon à Bénodet, de Dusseldorf à Barcelone, de Paimpol à... Belfast (?), merci d'avoir partagé avec moi les fous rires et les galères, d'avoir écouté mes histoires à n'en plus finir, d'avoir ri à mes gaffes et à mes plaisanteries les plus stupides, bref, d'avoir été une binôme de thèse parfaite et... une coach d'escalade patiente ! Je te souhaite beaucoup de chance et de bonheur dans ta nouvelle vie. Et qui sait, peut être que nous aurons un jour l'occasion de retravailler ensemble ?

I also want to thank all my colleagues from MR Solutions Ltd at Guildford for their continuous support during the development and fine tuning of the IMAPPI prototype. Working with you all was a rewarding experience and I hope we will be able to go on our collaboration. I would like to thank David Taylor, Nicky Doughty and Fabrice Chaumard for their help and support, including during the preparation of EANM 2019, as well as John McGrath, Rosie Pegg, Peter Doughty, Ruslan Garipov, Gary Martin, Georgia Kanli, Mark Ashmore and all the staff from MR Magnetics, for all the time you spent on the prototype improvement and the performance evaluation. Many thanks also to Angela Mega-Camacho. Angela, merci d'avoir été présente pour moi à Dijon depuis le premier jour de ma thèse, de m'avoir reçu chez toi en famille comme si j'en faisais partie, et pour les tous les bons moments que nous avons partagés !

J'ai également une pensée pour plusieurs personnes qui ont eu un rôle important dans mon cursus, ou plus simplement qui m'ont transmis leur goût de la recherche : Christophe Guicheney, Yann Métayer, Manuel Bardiès, Emmanuelle Cassol, et Daphnée Villoing. Je remercie aussi mes collègues du CRCT et de l'IRCM, en particulier Jean-Pierre Pouget et Alexandre Pichard pour m'avoir inclus dans les articles relatifs à notre collaboration passée parus au cours de ma thèse. Félicitations Alexandre, pour ta thèse, et pour ce bel article dans *Leukemia*. Notre collaboration reste pour moi un excellent souvenir, j'espère que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble.

Enfin, sur un plan plus personnel, je remercie tous ceux de mes proches qui m'ont soutenu et encouragé tout au long de mon parcours d'étudiant et de thésard, et qui continuent à le faire.

À tous, merci !

Dijon, le 28 Janvier 2021.

ANNEXES

Éléments de physique nucléaire

Cette annexe a pour objectifs d'introduire les principaux concepts physiques à la base de l'imagerie nucléaire.

A.1 Particules élémentaires et forces fondamentales

Le *modèle standard* de la physique décrit les particules élémentaires de l'univers et les forces agissant sur ces particules (Martin, 2006, p. 5). Cette théorie est basée sur la mécanique quantique, branche de la physique dans laquelle les particules sont considérées comme des objets mathématiques, obéissant à des lois propres à l'infiniment petit. Dans la théorie quantique, les particules interagissent à distance en échangeant une quantité déterminée d'énergie ou *quantum* (Blanc, 1995, p. 1). Le modèle standard a émergé dans la seconde moitié du vingtième siècle et a été partiellement validé par les expériences réalisées avec des accélérateurs de particules à hautes énergies.

Particules élémentaires du modèle standard

Dans le modèle standard, les particules élémentaires sont divisées en deux grandes familles. Les fermions constituent la matière, tandis que les bosons sont les médiateurs assurant les interactions entre les fermions. La famille des fermions contient le groupe des quarks et celui des leptons. Les quarks, au nombre de six, forment les hadrons, tels que les protons et les neutrons. Le groupe des leptons contient les électrons, les muons, les taus, et les neutrinos. (IAEA, 2005, pp. 4-5). Une particule élémentaire est caractérisée, entre autres, par sa masse, sa charge électrique, son *spin*. Le spin est un moment angulaire permanent que possède toute particule dans la théorie quantique. Il n'existe pas d'équivalent au spin dans la théorie classique. (Martin, 2006, p. 5). La figure A.1 schématise la classification des particules du modèle standard.

Forces fondamentales

Quatre forces fondamentales régissent les interactions entre les particules précédemment décrites. Ces forces sont, par ordre décroissant d'intensité, l'interaction forte ou force nucléaire forte, la force électromagnétique, l'interaction faible ou force nucléaire faible, et la gravitation. La force électromagnétique et la gravitation ont une portée infinie au contraire de l'interaction forte et de l'interaction faible, qui agissent à l'échelle subatomique. (IAEA, 2005, p. 4).

La force nucléaire forte s'exerce entre les quarks, par l'intermédiaire de *gluons*, dénués de masse. Elle assure indirectement la cohésion du noyau atomique en s'opposant à la répulsion électrique des protons. La force électromagnétique s'exerce par le biais de *photons*, sans masse. La force nucléaire faible est responsable de la radioactivité β , développée dans les sections suivantes. Son

	FERMIONS			BOSONS	
QUARKS	up	charm	top	photon	boson de Higgs
	down	strange	bottom	gluon	graviton (?)
LEPTONS	électron	muon	tauon	boson Z	bosons de jauge
	neutrino électronique	neutrino muonique	neutrino tauique	boson W	

FIGURE A.1 – Description schématique des particules du modèle standard.

médiateur est le *boson de jauge* ou *boson faible*, qui possède une masse. L'interaction faible et la force électromagnétique sont unifiées par l'interaction électrofaible portée par une particule massive nommée *boson de Higgs* (Blanc, 1995, 3), dont l'existence a été confirmée en 2012 au Centre Européen de Recherche Nucléaire (Cho, 2012). Enfin, la gravitation, dont les effets sont perceptibles à l'échelle macroscopique, est théoriquement transportée par le *graviton*, de masse nulle. L'existence du graviton est à ce jour hypothétique (Peskin, 2019, p. 350). Sa découverte expérimentale apporterait un degré d'unification supplémentaire au modèle standard. Le tableau A.1 récapitule les propriétés des interactions fondamentales.

Interaction	Intensité relative	Particules	Portée	Bosons	Charge
Forte	1	quarks, hadrons	10^{-18}	gluon	couleur
Electromagnétique	10^{-2}	particules chargées	infinie	photon	charge électrique
Faible	10^{-5}	électrons, neutrinos, quarks	10^{-18}	bosons W+ W- Z0	charge faible
Gravitationnelle	10^{-39}	toutes	infinie	graviton (?)	masse

Tableau A.1 – Tableau récapitulatif des interactions fondamentales du modèle standard.

Remarque sur l'expression de l'énergie

En physique nucléaire, l'énergie est fréquemment exprimée en electronvolt (eV), ou en multiple d'eV. L'eV est défini comme l'énergie cinétique acquise par un électron au repos accéléré par une différence de potentiel d'un Volt. Un eV correspond à 1.6×10^{-19} J.

A.2 Structure de l'atome et du noyau atomique

La radioactivité et les interactions rayonnement-matière, décrites dans les sections suivantes, mettent en jeu des phénomènes se produisant à l'échelle subatomique. On peut définir l'atome comme la plus petite unité de matière en laquelle un élément peut être réduit sans perdre son identité chimique (Sorenson et Phelps, 1987, p. 6).

Modèle en couche de l'atome

En 1910, Ernest Rutherford (1871-1937) théorise la structure interne de l'atome. Dans le modèle de Rutherford, aussi appelé modèle planétaire, l'atome est constitué d'un noyau électropositif, concentrant l'essentiel de sa masse, autour duquel gravite un nuage d'électrons électronégatifs, à la manière des planètes autour du soleil. Mais cette vision de l'atome se heurte aux lois de la théorie dite *classique* (par opposition à la théorie *quantique*). En effet, partant du principe que toute particule en mouvement rayonne de l'énergie, les électrons en orbite devraient finir par s'effondrer sur le noyau.

Le modèle de Rutherford a été par la suite raffiné par Niels Bohr (1885-1962). En 1913, à la lumière de ses travaux en mécanique quantique, discipline qui était alors émergente, Bohr propose une conception nouvelle de l'atome. D'abord centrés sur l'atome d'hydrogène, monoélectronique, les postulats de Bohr furent ensuite généralisés aux atomes possédant plusieurs électrons (IAEA, 2005, p. 12). Dans cette version, chaque électron est considéré comme étant dans un *état stationnaire* : il n'absorbe pas et n'émet pas d'énergie. Le cortège électronique est organisé en couches successives, chaque couche correspondant à un niveau d'énergie. Les électrons peuvent migrer d'une couche à une autre en émettant ou en recevant une quantité déterminée d'énergie, un *quantum*, par exemple sous la forme d'un photon provenant de l'extérieur de l'atome. Les électrons des couches internes sont fortement liés au noyau, une énergie importante est nécessaire pour les expulser de leur orbite ou du cortège électronique. Les couches électroniques, de diamètre croissant, sont symbolisées par une lettre. La première couche est nommée *K*, la deuxième *L*, la troisième *M*, etc. De plus, à un électron est associé un nombre quantique n dit nombre quantique principal correspondant au numéro de la couche qu'il occupe, et un nombre quantique secondaire m , correspondant à une sous-couche. Il existe $2n - 1$ sous-couches sur chaque orbite électronique.

En 1925, Wolfgang Ernst Pauli (1900-1958) établit le *principe d'exclusion* selon lequel deux électrons au sein de l'atome ne peuvent être dans le même état stationnaire. Une couche n donnée ne peut accueillir que $2n^2$ électrons.

Niveaux d'énergie de l'atome

Le modèle d'atome décrit à la section précédente permet d'expliquer les niveaux d'énergie d'un atome et les phénomènes d'interaction entre rayonnements et matière, à la base notamment de la détection des particules.

Dans la configuration la plus stable d'un atome, les électrons occupent les orbites les plus internes du cortège électronique. Pour qu'un électron soit expulsé d'une couche, il faut lui fournir une énergie équivalente à l'énergie de liaison qui le retient à cette couche. Pour que l'électron subisse une transition entre deux couches, il faut lui fournir une énergie équivalente à la différence entre les énergies de liaison des deux couches. Lorsqu'un électron est éjecté d'une couche proche du noyau, la vacance ainsi créée peut être comblée par un réarrangement électronique. Le réarrangement d'une couche supérieure vers la couche inférieure vacante s'accompagne de l'émission d'un photon dont l'énergie correspond à la différence d'énergie de liaison entre les deux couches. Toutes les transitions ne sont cependant pas possibles. Les rayonnements émis dans le cadre des réarrangements électroniques sont caractéristiques d'un atome. Lorsque le photon émis lors du réarrangement électronique conduit à l'expulsion d'un nouvel électron, ce dernier est appelé électron Auger. La figure A.2 représente le diagramme des niveaux d'énergie de l'atome d'hydrogène, qui ne contient qu'un électron.

Les électrons sont porteurs de la plus faible charge électrique existante à l'état libre, appelée charge élémentaire, de valeur $e = -1.602 \times 10^{-19}$ C. La masse au repos de l'électron est $m_0 = 9.108 \times 10^{-31}$ kg, soit 0.511 MeV (Particle Data Group, 2018, IAEA, 2005).

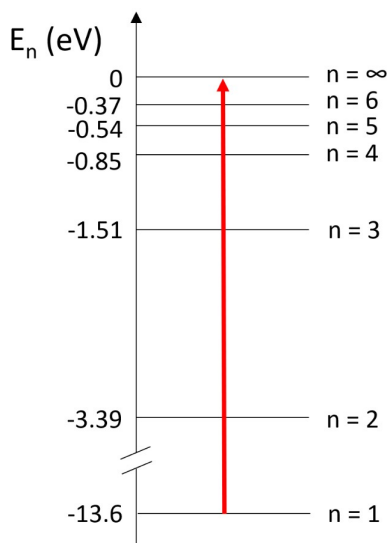


FIGURE A.2 – Diagramme des niveaux d'énergie E_n de l'atome d'hydrogène. La flèche rouge symbolise la transition correspondant à l'absorption de 13.6 eV par l'atome, ce qui conduit à son ionisation. Par convention, les énergies sont représentées sous forme négative.

A.2.1 Noyau atomique

Le noyau atomique est constitué de protons, dont la charge électrique est positive, et de neutrons, électriquement neutres. Un atome est symbolisé par son symbole chimique M auquel on ajoute son nombre atomique Z (ou nombre de charge), correspondant au nombre de protons ou de neutrons, et son nombre de masse A , correspondant au nombre total de nucléons (nombre de masse).

La notation ${}^A_Z M$ peut être utilisée pour symboliser les protons et les neutrons, qui sont alors respectivement notés ${}^1_1 p$ et ${}^1_0 n$. (Blanc, 1973). Les protons et les neutrons sont regroupés sous l'appellation de nucléons et possèdent une masse au repos de respectivement $m_p = 1.672 \times 10^{-27}$ kg et $m_n = 1.674 \times 10^{-27}$ kg. Un nucléide désigne une combinaison de protons et de neutrons. Les isotopes sont les nucléides possédant le même nombre de protons. Les isobares sont les nucléides dont le nombre de nucléons est identique (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 5). Les protons, porteurs d'une charge électrique positive, ont tendance à se repousser mutuellement. Ils sont cependant maintenus confinés à l'intérieur du noyau, avec les neutrons, grâce à l'interaction forte.

Structure du noyau de l'atome

Les nucléons subissent deux forces antagonistes. La force de répulsion coulombienne tend à éloigner les protons, ces derniers étant tous chargés positivement¹. Par ailleurs, la force nucléaire forte, dont le rayon d'action est plus faible et l'intensité bien plus forte, s'oppose à la répulsion coulombienne et assure ainsi la cohésion du noyau. Pour modéliser le noyau, une analogie a été faite entre sa structure interne et celle d'une goutte liquide. Ce modèle part du principe que l'énergie qui maintient les molécules d'une goutte sphérique de liquide incompressible est liée au nombre de molécules s'agitant dans cette même goutte. Dans ce modèle, les nucléons sont au noyau ce que les molécules d'eau sont à la goutte liquide. Le modèle de la goutte liquide a été introduit par Niels Bohr et Carl Friedrich von Weizsäcker (1912-2007), puis raffiné par ce dernier et Hans Bethe (1906-2005) pour tenir compte de termes supplémentaires (géométriques, électrostatiques, quantiques) qui ne seront pas développés ici.

1. Deux charges électriques de signe identique se repoussent (loi de Coulomb). C'est une conséquence de l'interaction électromagnétique.

Les propriétés du noyau lui confèrent une particularité remarquable : sa masse totale est inférieure à la somme des masses des nucléons qui le constituent. Ce *défaut de masse* (Δm) peut être converti en énergie à partir de la relation masse-énergie d'Einstein, exprimée par l'équation A.1. l'équivalence masse-énergie appliqué au noyau relie le défaut de masse Δm (kg) et la vitesse c de la lumière dans le vide (3×10^8 m/s) à une énergie dite *de liaison* (E_L , ici exprimée en Joules) correspondant à l'énergie qu'il faudrait fournir au noyau pour séparer ses constituants.

$$E_L = \Delta m \times c^2 \quad (\text{A.1})$$

L'énergie de liaison représente plusieurs MeV par nucléon. Le corollaire de cette forte liaison entre nucléons est la quantité importante d'énergie libérée lors de la séparation des constituants d'un noyau. Autrement dit, une faible quantité de matière contient une forte quantité d'énergie. Cette propriété explique l'intérêt de l'énergie nucléaire pour des applications civiles ou militaires.

A.2.2 Radioactivité

Certaines combinaisons entre le nombre de protons et le nombre de neutrons provoquent une instabilité du noyau. Les noyaux possédant une grande énergie de liaison par nucléon (E_L/A) sont plus stables (Cherry *et al.*, 2012, p. 17). Les noyaux instables sont généralement ceux dont le ratio protons/neutrons s'écarte de 1, ou ceux possédant un nombre important de nucléons. Dans le *diagramme de Segré*, illustré en figure A.3, chaque élément radioactif est positionné en fonction du nombre de neutrons et de protons qui le constituent. Cette figure fait apparaître une zone de stabilité à proximité de la bissectrice ($N=Z$).

Les noyaux peuvent être stables (non radioactifs), instables (radioactifs), ou métastables. Dans ce dernier cas la durée de vie du noyau est légèrement plus longue que pour un élément instable. Tout comme il existe des niveaux d'énergie de l'atome, évoqués à la section précédente, il existe pour chaque noyau un nombre fini de niveaux d'énergie possibles. Les différents niveaux d'énergie d'un même nucléide sont appelés isomères. (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 5). Les nucléides instables ont tendance à gagner en stabilité par le phénomène de la désintégration radioactive. Ils augmentent ainsi leur énergie de liaison et diminuent leur masse.

A.2.2.1 Modes de désintégration radioactive des noyaux

La désintégration radioactive est un processus au cours duquel un noyau instable tend vers un état stationnaire en émettant de l'énergie sous la forme de particules matérielles et/ou de photons. Le noyau subissant la transformation nucléaire, et celui résultant de cette même transformation sont respectivement dénommés *noyau père* et *noyau fils*. Chaque radionucléide possède un schéma de désintégration qui lui est propre. Il existe plusieurs modes de désintégration radioactive (Blanc, 1997, p. 15). Tous ne seront pas détaillés ici.

Radioactivité alpha (α)

La radioactivité α concerne les noyaux lourds ($A > 191$ ou $Z > 82$). Au cours de la réaction décrite dans la relation A.2, le noyau père M devient le noyau fils M' en expulsant un noyau d'hélium aussi appelé particule alpha.



La matérialisation de ce noyau d'hélium au cours de la réaction est due au fait qu'il s'agit de l'entité ayant la plus grande énergie de liaison par nucléon parmi celles de faible nombre de nucléons (Dahlbom *et al.*, 2017, p. 8). Cette propriété confère au noyau d'hélium une grande stabilité. Une espèce nucléaire présente une instabilité alpha si la somme des énergies de séparation de deux neutrons et de deux protons est inférieure à l'énergie de liaison d'une particule α . La radioactivité α est

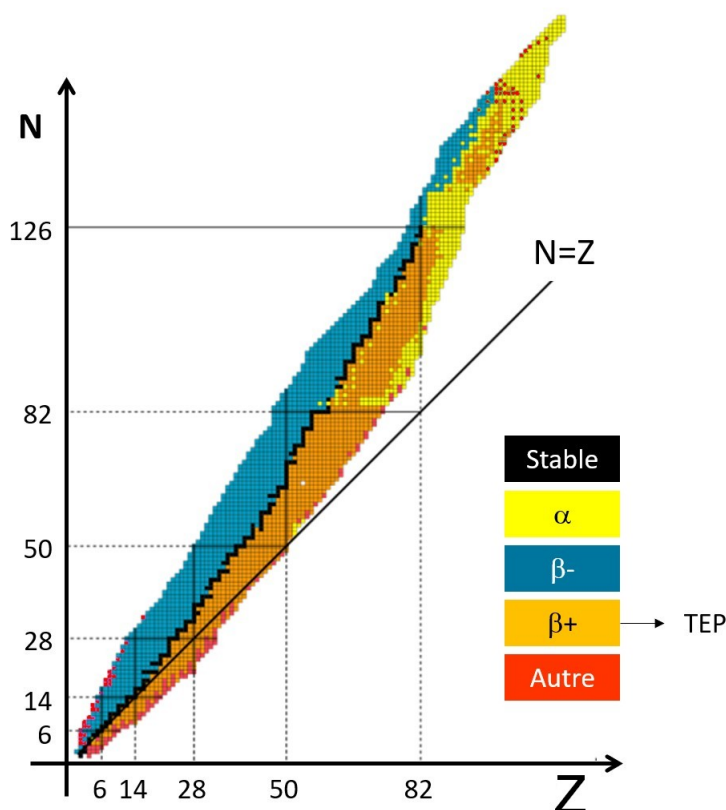


FIGURE A.3 – Diagramme de Segré illustrant la stabilité des noyaux atomiques. Dans ce diagramme les noyaux sont classés par leur nombre de protons Z et de neutrons N . Les noyaux possédant un excès de neutrons se désintègrent par radioactivité β^- , tandis que ceux possédant un excès de protons sont sujets à la radioactivité β^+ . Les noyaux possédant un grand nombre de nucléons (N et Z élevés) se désintègrent par radioactivité α . Ces modes de désintégration radioactive sont détaillés dans la section suivante. Les chiffres indiqués sur les axes correspondent aux nombres dits *magiques* de Z et N pour lesquels la stabilité nucléaire est élevée.

causée par l'interaction nucléaire forte. Les particules α sont émises par groupes monoénergétiques et provoquent ainsi la formation de spectres de raies lors d'une analyse spectrométrique.

Les propriétés physiques des particules α sont mises à profit en radiothérapie interne vectorisée, mais ne permettent pas leur utilisation en imagerie nucléaire d'émission, car elles seraient absorbées dans le corps du patient avant de parvenir à un détecteur, comme expliqué à la section consacrée au parcours des α dans la matière (p. 334). Cependant, des émetteurs α peuvent éventuellement être imagés s'ils émettent en plus des α d'autres rayonnements tels que des photons. En médecine, le terme *théranostique* désigne ces techniques combinant imagerie et thérapie.

Radioactivité bêta (β^- , β^+)

Il existe deux types de radioactivité β . L'interaction nucléaire faible est à l'origine de ce mode de désintégration. La radioactivité β^- , qui concerne les noyaux présentant un excès de neutrons, consiste en l'expulsion par le noyau père d'un électron ou particule β^- , et d'une particule électriquement neutre d'antimatière, appelée antineutrino. Cette transformation est décrite par la relation A.3.



Lors d'une transformation β^+ , le noyau père expulse un positon, aussi appelée particule β^+ ,

qui est l'antiparticule de l'électron (même masse mais charge opposée), et un neutrino. Le neutrino permet la conservation de la quantité de mouvement et du nombre leptonique dans la réaction. La radioactivité β^+ est décrite par la relation A.4. La radioactivité β^+ concerne les noyaux présentant un excès de protons.



Les particules bêta sont émises avec des énergies cinétiques importantes et variables. Le spectre d'émission des particules bêta est continu. Il existe une différence notable entre les spectres d'émission β^- et β^+ . Du fait de leur charge opposée, les particules β^- et β^+ réagissent différemment à la force coulombienne exercée par le noyau, chargé positivement. Ainsi, les particules β^+ sont repoussées par le noyau et donc accélérées. L'effet inverse existe pour les particules β^- . Ceci provoque une allure différente de la portion initiale (faibles énergie d'émission) des spectres d'émission β^- et β^+ tel qu'illustré en figure A.4. (Blanc, 1973, p. 111).

La radioactivité β^+ est à la base de l'imagerie TEP grâce à l'annihilation des particules β^+ . Un noyau peut être émetteur β^- et β^+ . Ainsi, un certain nombre d'examen TEP sont basés sur l'utilisation d'émetteurs β^- émettant de façon très minoritaire des particules β^+ , tels que l'yttrium 90 (Kao *et al.*, 2013).

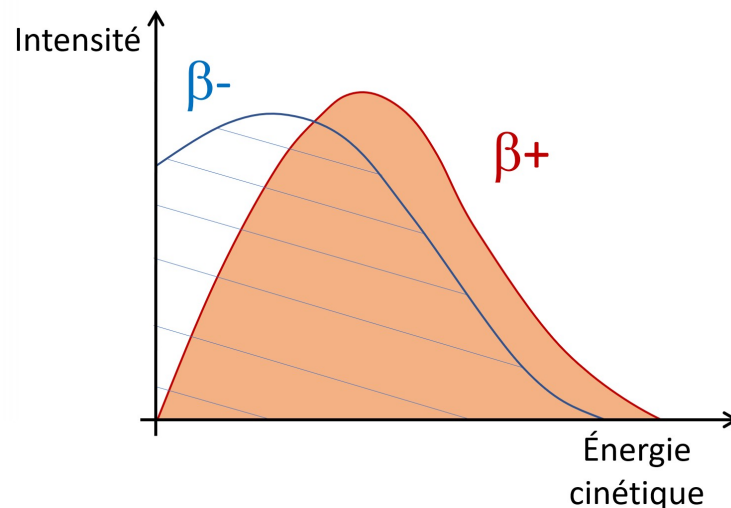


FIGURE A.4 – Schéma comparatif des spectres en énergie des particules β^+ et β^- . L'effet coulombien du noyau provoque une perte d'énergie cinétique par les particules β^- lors de leur émission ce qui se traduit par un *retard* du spectre de ces particules par rapport à celui des β^+ .

Capture électronique

La capture électronique, causée par l'interaction nucléaire faible, consiste en l'interaction d'un électron orbital avec le noyau. Ce phénomène est alternatif à la radioactivité β^+ .

Radioactivité gamma (γ)

La radioactivité γ consiste en une désexcitation nucléaire soit par émission d'un photon (isomérisme nucléaire), soit par expulsion d'un électron orbital (conversion interne). Ce type de radioactivité a été mis à profit en imagerie scintigraphique et tomoscintigraphique (tomographie par émission monophotonique). Mais il n'est pas applicable à l'imagerie TEP, basée sur une acquisition en coïncidence de deux photons colinéaires. En imagerie TEP, la radioactivité γ , lorsqu'elle est concomitante à la radioactivité β^+ , peut augmenter le temps mort de détection et dégrader le

rapport signal sur bruit de l'image produite en provoquant l'acquisition d'évènements non en coïncidence. La dégradation du rapport signal sur bruit se produit quand les rayons gammas non-issus d'annihilations rentrent dans la fenêtre en énergie du détecteur.

A.2.2.2 Lois de la décroissance radioactive

La formulation des lois régissant la décroissance d'une source radioactive ont été formulées par Ernest Rutherford et Frederick Soddy (1877-1956) dès 1902, puis par Harry Bateman (1882-1946) en 1910. (IAEA, 2005, p. 16). Dans le cas simple d'une source contenant un élément père se désintégrant en un élément fils stable, il existe dans cette source à un instant t un certain nombre de noyaux radioactifs $N(t)$. A cet instant, chaque noyau peut se désintégrer ou non. La probabilité qu'un noyau pris au hasard dans la source se désintègre est notée λ . On peut décrire la décroissance radioactive par l'équation différentielle A.5 reliant le nombre de noyaux radioactifs dN se désintégrant durant un temps très court dt au nombre total N de noyaux radioactifs de cette source.

$$dN = -\lambda N dt \quad (\text{A.5})$$

L'intégration de cette équation aboutit à la relation A.6 qui exprime la variation du nombre de noyaux dans la source, $N(t=0)$ étant le nombre de noyaux radioactifs initialement présents. Il apparaît dans cette relation que le nombre de noyaux radioactifs décroît de façon exponentielle au cours du temps.

$$N(t) = N(t=0)e^{-\lambda t} \quad (\text{A.6})$$

Partant de la relation A.5, on peut isoler le ratio dN/dt , qui est le nombre de noyaux se désintégrant à l'instant t . Ce ratio peut aussi se définir comme l'activité de la source à l'instant t , soit :

$$-\frac{dN}{dt} = A(t) = \lambda N(t) \quad (\text{A.7})$$

On définit l'activité $A(t)$ d'une source comme le nombre moyen de désintégrations se produisant par seconde dans cette source. On l'exprime en Becquerel (Bq), 1 Bq correspondant à une désintégration par seconde dans la source. Par suite, dans la relation A.6 on pose la condition suivante :

$$N(t) = \frac{N(t=0)}{2} \quad (\text{A.8})$$

Le développement donne :

$$\frac{N(t=0)}{2} = N(t=0)e^{-\lambda t_{1/2}} \iff \ln\left(\frac{1}{2}\right) = -\lambda t_{1/2} \quad (\text{A.9})$$

D'où :

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (\text{A.10})$$

La période radioactive ou période physique $t_{1/2}$ d'un radioélément est le temps au bout duquel la moitié des noyaux radioactifs d'une source s'est désintégrée. Au bout de K périodes le nombre de noyaux est divisé par 2^K . La figure A.5 représente l'évolution temporelle de l'activité d'une source de fluor 18, l'émetteur β^+ le plus commun en imagerie TEP.

A.3 Interactions des rayonnements avec la matière

On peut classer les rayonnements en fonction de leur nature (particules, photons), de leur énergie, et de leur capacité ou non à ioniser les atomes de la matière qu'ils traversent. La figure A.6 présente une échelle répertoriant les ondes électromagnétiques en fonction de leur fréquence et de leur longueur d'onde, elles-mêmes proportionnelles à l'énergie des photons.

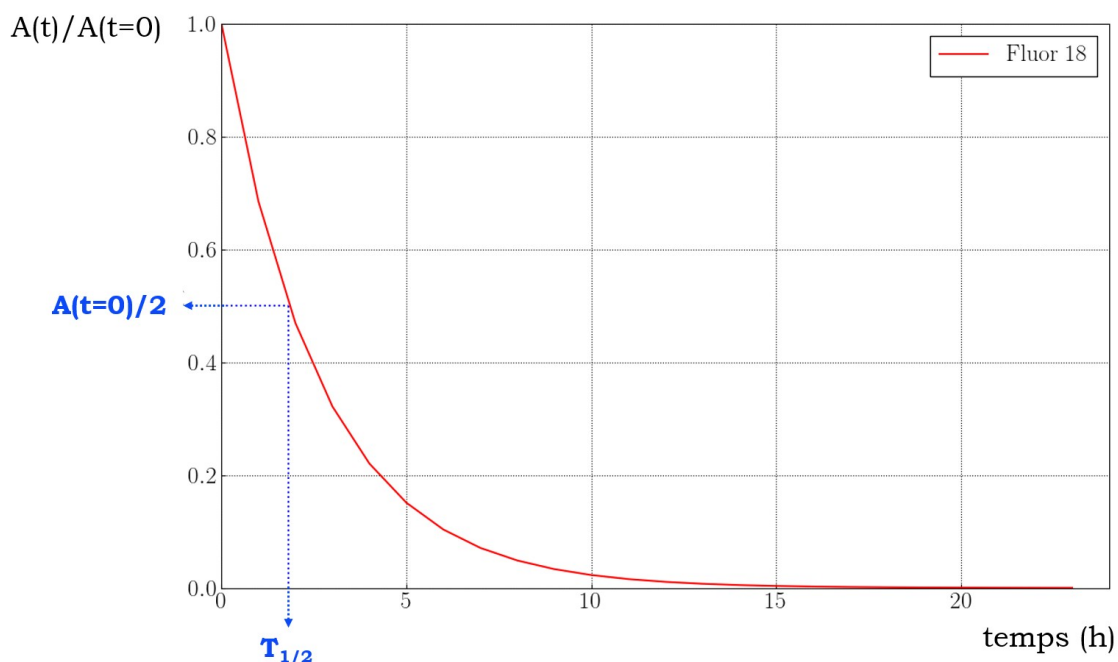


FIGURE A.5 – Évolution temporelle de l’activité d’un échantillon d’une source de fluor 18 ($T_{1/2} = 110$ min). Les valeurs d’activité sont normalisées au maximum de l’activité de l’échantillon. Le trait pointillé bleu indique la position de la première période physique, temps au bout duquel la moitié des noyaux initialement présents dans l’échantillon s’est désintégrée.

Un rayonnement est qualifié de ionisant s’il est apte à arracher un électron orbital dans la matière qu’il traverse. L’arrachement de cet électron requiert une énergie minimale de quelques eV. Les rayonnements ionisants peuvent être classés en rayonnements *directement* ionisants (particules chargées) ou *indirectement* ionisants (neutrons, photons). Parmi les photons, on trouve les rayons X caractéristiques des transitions électroniques, les photons de freinage, les photons gamma issus des transformations nucléaires, et les photons d’annihilation.

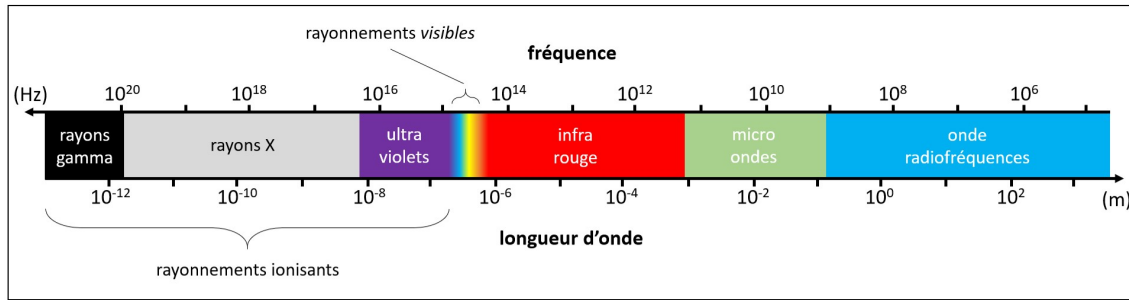
Les rayonnements directement ionisants déposent leur énergie par interaction coulombienne avec le noyau de l’atome ou avec les électrons. Les rayonnements indirectement ionisants déposent leur énergie en deux étapes. En premier lieu, ils interagissent avec une particule chargée du milieu, puis dans un deuxième temps cette particule secondaire va elle-même interagir avec le milieu et éventuellement provoquer à son tour des ionisations. (IAEA, 2005, p. 5).

La TEP est basée sur l’utilisation de rayonnements *ionisants*. Le cas des rayonnements non ionisants est plus spécifiquement abordé au Chapitre 2 consacré à la physique de L’IRM (page 71). La TEP et la tomographie d’émission monophotonique (TEMP) appartiennent à l’imagerie nucléaire.

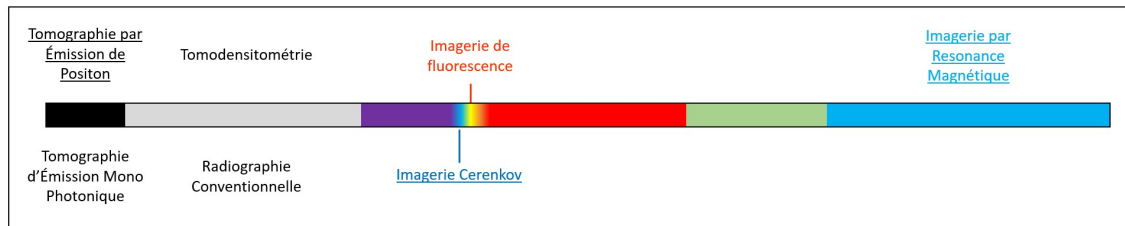
A.3.1 Nature des rayonnements et dualité onde-corpuscule

Jusqu’à la fin du XIX^e siècle, la théorie de l’électromagnétisme de James Clerk Maxwell (1831-1879) et celle de l’attraction universelle d’Isaac Newton (1642-1727) étaient à la base de l’explication d’un grand nombre de phénomènes physiques tels que le magnétisme, la lumière, ou encore la mécanique. Les notions d’onde et de corpuscule étaient connues et directement issues de ces théories. La notion de corpuscule en mécanique classique fut remaniée plus tard lors de l’émergence de la mécanique quantique (Daintith *et al.*, 2005, pp. 54 et 71).

Dans les années 1880, les travaux portant sur les rayonnements émis par les corps chauffés



(a)



(b)

FIGURE A.6 – (a) Échelle de classement des rayonnements électromagnétiques en fonction de leur fréquence exprimée en Hz et de leur longueur d'onde exprimée en m. (b) Classement schématique des techniques d'imagerie basées sur chaque type d'onde électromagnétique. Les techniques soulignées sont celles faisant l'objet d'un développement particulier dans le cadre de ce manuscrit. Il existe une large zone de recoupe entre les rayons X et gamma. RX et $R\gamma$ diffèrent essentiellement par leur lieu de production, respectivement le cortège électronique et le noyau atomique de l'atome.

conduisent à mieux cerner la relation entre température d'un corps, puissance rayonnées et longueur d'onde. Cependant, l'utilisation de la physique *classique* mène à des aberrations, bientôt corrigées par l'émergence de la physique *quantique*. Au début du XX^e siècle Max Planck (1858-1947) introduit l'idée d'une discontinuité dans les valeurs d'énergie des rayonnements, préalable essentiel à la notion de photon (Martin, 2006).

Cette idée fut prolongée par Albert Einstein (1879-1955) à partir de 1905, et aboutit à la formule de Planck-Einstein (équation A.11) qui relie l'énergie E d'un photon et sa fréquence ν ou sa longueur d'onde λ , avec $\nu = c/\lambda$. Dans cette relation, h est la constante de Planck dont la valeur est 6.62×10^{-34} J×s. (Hladik et Chrysos, 2000, p. 26).

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad (\text{A.11})$$

Il existe donc deux théories complémentaires pour décrire les rayonnements électromagnétiques. Une théorie ondulatoire, basée sur les équations de Maxwell, permet de rendre compte de la propagation des rayonnements. Elle assimile le rayonnement électromagnétique à l'oscillation couplée d'un champ magnétique et d'un champ électrique (figure A.7). La longueur d'onde d'un rayonnement électromagnétique est la distance séparant deux maxima de l'amplitude de l'onde. Elle est inversement proportionnelle à l'énergie du rayonnement.

Une théorie corpusculaire, basée sur la physique quantique, assimile le rayonnement électromagnétique à un corpuscule d'énergie (*quantum*) sans masse et de spin égal à 1, le photon. La théorie corpusculaire est axée sur la description de l'interaction des photons avec la matière. L'aspect paradoxal du comportement des rayonnements électromagnétiques, tantôt assimilables à des corpuscules sans masse, tantôt à des ondes, est qualifié de *dualité onde-corpuscule*. (Daintith et al., 2005, p. 71).

Le prolongement de cette théorie concerne les particules matérielles, à qui on peut associer une

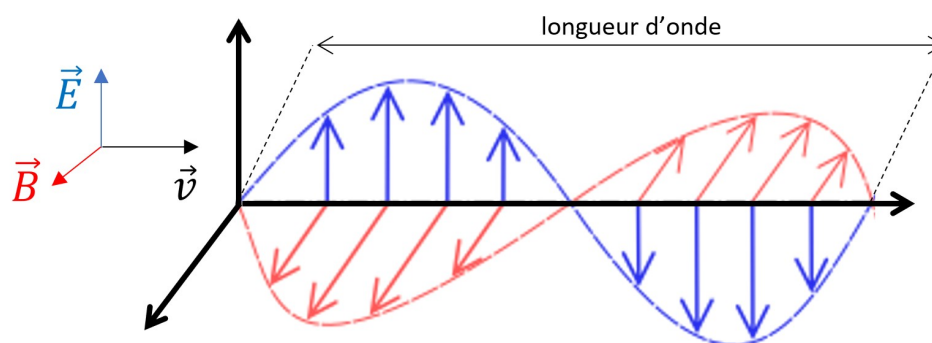


FIGURE A.7 – Représentation schématique d'une onde électromagnétique. \vec{B} représente le champ magnétique de l'onde, \vec{E} le champ électrique, et \vec{v} sa direction de propagation.

longueur d'onde $\lambda = h/p$, où p est la quantité de mouvement correspondant au produit de sa masse par sa vitesse ($p = m \times v$). Cette idée fut introduite par Louis De Broglie à partir de 1923, puis complétée par Erwin Schrodinger (1887-1961) qui établit l'équation d'onde en 1926. Cette équation permet de prédire le spectre d'un atome décrit dans la section A.2.

A.3.2 Parcours des photons dans la matière

En fonction de leur énergie et de la nature physico-chimique du milieu traversé, les photons interagissent avec la matière par effet photoélectrique, diffusion Compton, ou par phénomène de création de paires à haute énergie.

Effet photoélectrique

L'effet photoélectrique correspond à l'absorption du photon incident par l'atome, qui émet alors un électron dont l'énergie cinétique est donnée par la relation A.12, où m_e est la masse de l'électron, v sa vitesse, h la constante de Planck, ν_0 la fréquence du photon incident, et I l'énergie de liaison de l'électron qui a été arraché. Ce phénomène s'accompagne de fluorescence atomique (c'est à dire de l'émission de photons lumineux) ou de l'émission d'électrons Auger (voir en section A.2). (Blanc, 1997, p. 60). L'effet photoélectrique est schématisé en figure A.8.

$$\frac{1}{2}m_e v^2 = h\nu_0 - I \quad (\text{A.12})$$

Diffusion Compton

Lors de la diffusion Compton, un photon heurte un électron orbital et lui communique une partie de son énergie sous la forme d'énergie cinétique. L'énergie transmise à l'électron est absorbée localement, et celui-ci recule d'un angle θ par rapport à la trajectoire initiale du photon incident. La trajectoire du photon diffusé est modifiée d'un angle ϕ . La figure A.9 schématise la réaction. L'effet Compton est majoritairement observé dans les milieux de faible numéro atomique et pour des énergies de photon de quelques centaines de keV à quelques MeV. La relation A.13 relie l'angle de diffusion Φ à la longueur d'onde du photon incident (λ_0) et du photon diffusé (λ). (Blanc, 1997, p. 59).

$$\lambda - \lambda_0 = \frac{h}{m_e c} (1 - \cos \phi) \quad (\text{A.13})$$

La formule établie par Oskar Klein (1894-1977) et Yoshio Nishina (1890-1951) exprime la section efficace différentielle (assimilable à une probabilité d'interaction) de cet effet.

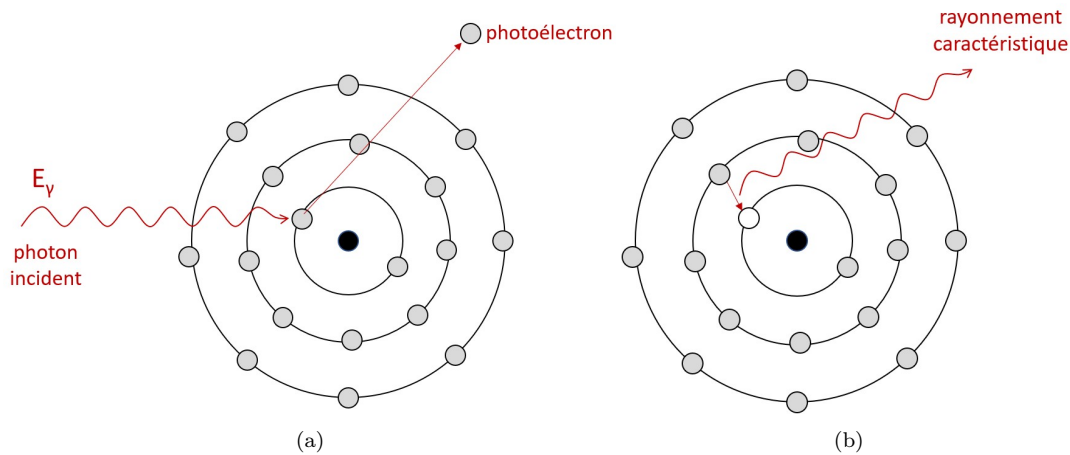


FIGURE A.8 – Représentation schématique de l’effet photoélectrique. (a) Le photon incident transmet son énergie à un électron d’une couche profonde du cortège électronique, ce qui conduit à son éjection et à l’ionisation de l’atome. (b) La vacance électronique ainsi créée est comblée par un électron d’une couche externe. Ce réarrangement s’effectue avec émission d’un photon d’énergie caractéristique correspondant à la différence d’énergie entre les deux couches concernées.

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{r_0^2}{2} \frac{1}{[1 + \alpha(1 - \cos\phi)]^2} \left[1 + \cos^2\phi + \frac{\alpha^2(1 - \cos\phi)}{1 + \alpha(1 - \cos\phi)} \right] \quad (\text{A.14})$$

Dans la formule de Klein-Nishina, σ est une section efficace, Ω est un angle solide, α est la constante de structure fine, ϕ est l’angle de diffusion du photon, et $r_0 = e^2/m_0c^2$ est le rayon classique d’électron. À 511 keV, dans les tissus biologiques, la diffusion *vers l’avant* avec un faible angle ϕ est la configuration la plus probable de l’effet Compton (Phelps, 2006, p. 64).

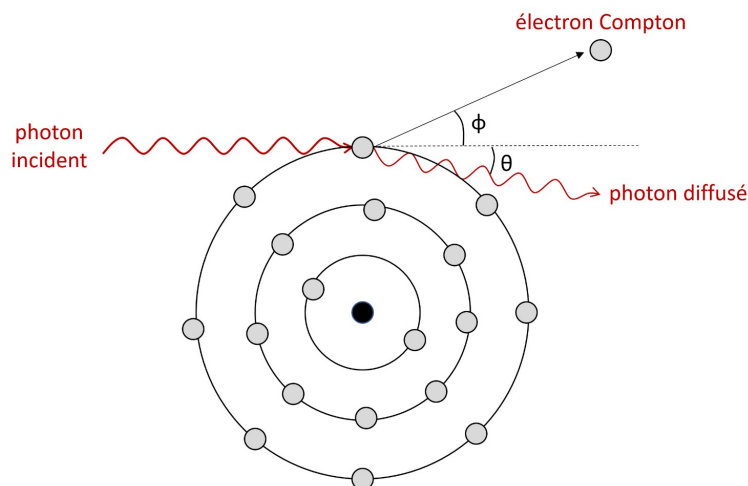


FIGURE A.9 – Représentation schématique de la diffusion Compton. Le photon incident expulse un électron d’une couche externe en lui communiquant une partie de son énergie. Le photon incident est diffusé d’un angle θ avec sa direction initiale de propagation.

Diffusion Thomson-Rayleigh

Lors de la diffusion Thomson-Rayleigh, le photon incident est diffusé sans perte d'énergie. Elle concerne les photons de faible énergie. (Blanc, 1997).

Création de paires

Un photon de haute énergie peut interagir avec le champ électrique intense qui entoure le noyau atomique et se matérialiser en un couple électron-positon. La création de paire nécessite que l'énergie du photon incident soit supérieure à un seuil correspondant à l'équivalent de la masse des deux particules soit $2m_e c^2$. (Blanc, 1997). Elle peut aussi survenir dans le champ électrique d'un électron du cortège. Dans ce cas, le seuil est de $4m_e c^2$, et il y a production d'un triplet de particules (deux électrons, un positon) (IAEA, 2005, p. 33).

Prévalence des interactions photon-matière

La figure A.10 illustre la prévalence de l'effet photoélectrique, de l'effet Compton, et de la création de paire en fonction du numéro atomique du matériau traversé et de l'énergie du photon (IAEA, 2005, p. 37).

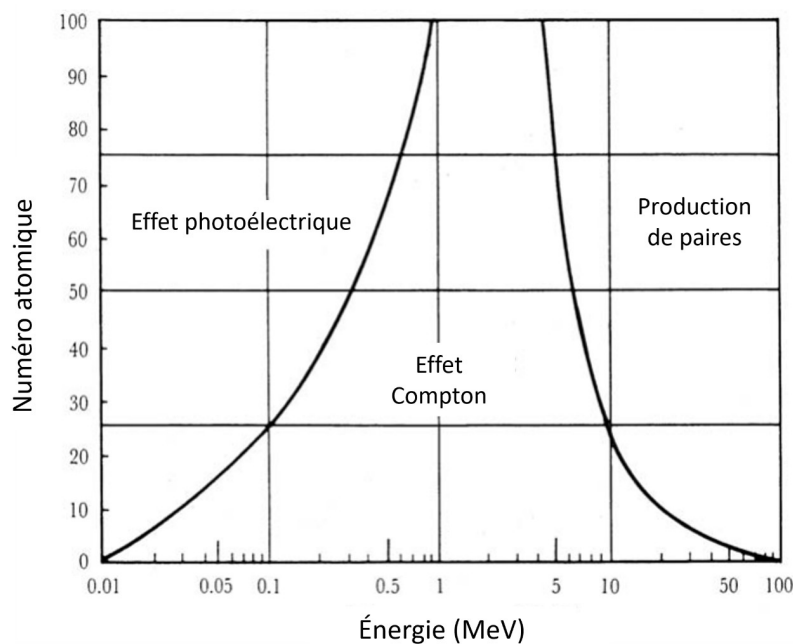


FIGURE A.10 – Prévalence des interactions photon-matière en fonction du numéro atomique (Z) du milieu traversé et de l'énergie des photons. Adapté de IAEA (2005, p. 37).

Modélisation de l'atténuation d'un faisceau de photons dans la matière

Sous l'effet des interactions précédemment décrites, un faisceau de photons fin et monoénergétique va être atténué dans la matière. Cette atténuation se modélise par la relation A.15 dans laquelle I représente l'intensité du faisceau, x l'épaisseur de matière traversée, et μ est le coefficient d'atténuation linéique du milieu, dont la valeur dépend du numéro atomique Z du milieu traversé et de l'énergie E du faisceau. (IAEA, 2005).

$$I(x) = I_0 e^{-\mu(E,Z)x} \quad (\text{A.15})$$

On peut assimiler le terme $e^{-\mu x}$ à une probabilité d'interaction du photon. Ce type de modélisation de première approximation doit en réalité être complété par d'autres termes lorsque le faisceau devient large ou polychromatique, et pour certaines géométries d'écran dans lesquelles la création de rayonnements secondaires est localement supérieure à la disparition des rayonnements primaires (effet de *build-up*). Le coefficient d'atténuation linéique total pour un milieu et un faisceau donné est la somme des coefficients de chaque type d'interaction (effet photoélectrique, diffusion Compton, etc). Le coefficient d'atténuation linéique divisé par la masse volumique du milieu donne le coefficient d'atténuation massique μ/ρ . Le coefficient μ dérive de la section efficace d'interaction σ , grandeur caractérisant la probabilité d'apparition d'un type d'interaction pour un milieu et un faisceau donné (relation A.16). A est le nombre de masse de l'atome.

$$\mu = \sigma \frac{\rho \mathcal{N}_A}{A} \quad (\mathcal{N}_A : \text{nombre d'Avogadro}) \quad (\text{A.16})$$

On définit le libre parcours moyen comme la distance parcourue par le photon dans la matière avant interaction. Il correspond à l'inverse du coefficient linéique μ . La couche de demi atténuation est l'épaisseur atténuant l'intensité d'un faisceau de 50%.

A.3.3 Parcours des particules chargées dans la matière

Seuls trois cas de figure seront évoqués ici : les particules alpha, les électrons, les positons. Suite à leur émission, les particules chargées issues des désintégrations radioactives (particules α , β^+ , β^-) vont être continuellement ralenties dans la matière traversée, sous l'influence des interactions successives. On nomme *portée* la profondeur de pénétration d'une particule (c'est à dire la distance parcourue à *vol d'oiseau*), et *parcours* la distance totale sur laquelle s'est déplacée la particule. (Métivier, 2006, p. 65).

Particules α

Les particules α se libèrent d'une petite quantité de mouvement à chaque interaction, elles sont ainsi faiblement déviées par leurs collisions avec les atomes et les électrons du milieu traversé. Elles perdent leur énergie sous l'effet d'interactions coulombiennes avec les électrons des milieux traversés. Leur portée dépend de leur énergie cinétique initiale et du pouvoir d'arrêt du milieu traversé. Le ralentissement des particules lourdes dans la matière est modélisé par la formule de Hans Bethe (1906-2005) (Blanc, 1997, pp. 37, 41). Globalement, les particules alpha perdent leur énergie dans quelques micromètres de matière, comme illustré en figure A.11.

Particules β^-

Le comportement des particules β^- dans la matière est très variable d'une particule à l'autre, même à énergie et milieu identiques. Les électrons interagissent avec la matière traversée par trois phénomènes (Blanc, 1997, p. 46).

- La diffusion inélastique sur les électrons du milieu traversé, qui provoque des ionisations et des excitations.
- La diffusion coulombienne élastique sur les atomes du milieu, qui produit des diffusions multiples, impliquant une perte d'énergie faible et des changements importants de direction de trajectoire. Aussi, les électrons dévient fortement de leur trajectoire initiale lors de leur progression dans la matière traversée.
- Les électrons d'énergie supérieure à 1 MeV subissent un ralentissement dans le champ coulombien des noyaux atomiques et des électrons du milieu. Il en résulte une perte d'énergie sous la forme de rayonnement de freinage (*Bremstrahlung*) qui est plus importante dans les milieux de numéro atomique élevé. Pour un milieu donné, lorsque la perte d'énergie par radiation devient égale à la perte par collision, une énergie dite *critique* est atteinte.

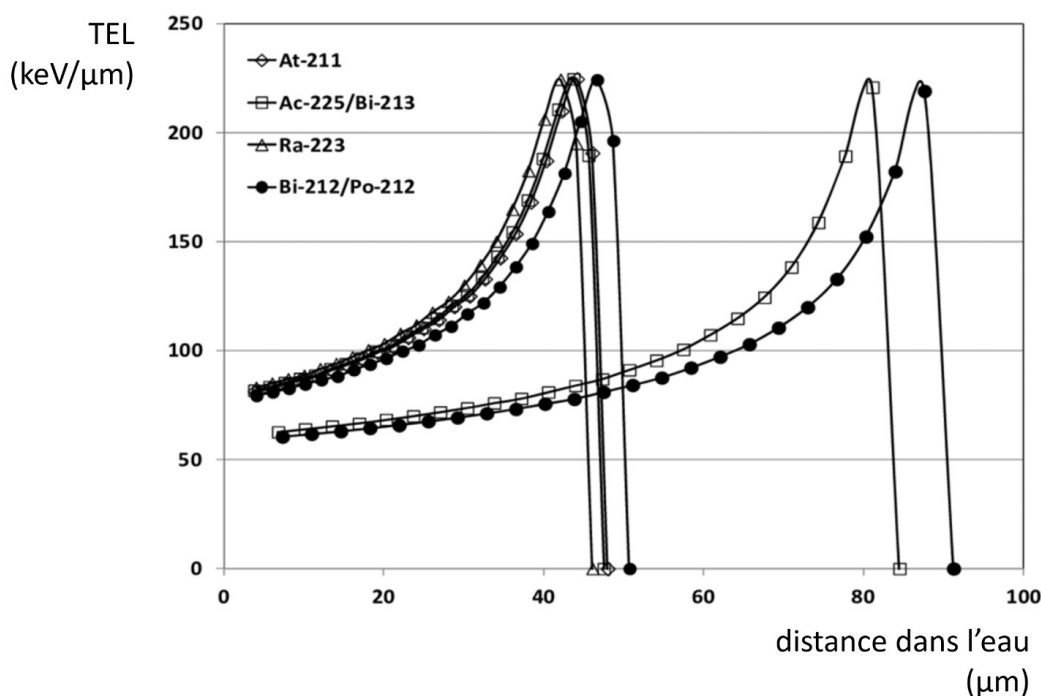


FIGURE A.11 – Transfert d'énergie linéique obtenu dans l'eau par différents émetteurs de particules α potentiellement utilisables en radioimmunothérapie. On constate d'une part la très faible épaisseur d'eau nécessaire à l'absorption des particules alpha, et d'autre part la perte d'énergie brutale en fin de parcours, caractéristique de ces particules massives. Données extraites de [Song et al. \(2012\)](#).

De plus, l'absorption d'un électron dans la matière peut se produire dès la première interaction. Le pouvoir d'arrêt rend compte de la perte d'énergie d'un électron dans un milieu donné. Il possède une composante liée au rayonnement de freinage et une composante liée aux collisions, comme illustré en figure [A.12](#).

Parcours des particules β^+ et annihilation du positon

Lors de la radioactivité β^+ un proton est converti en un neutron et un positon, qui est l'antiparticule de l'électron. Le positon et un neutrino sont expulsés du noyau. Le positon, qui est une particule chargée, va rapidement perdre son énergie cinétique par interaction avec les atomes environnant son lieu d'émission, pour finalement se combiner avec un électron une fois son énergie au repos atteinte. La distance intégrée parcouru par le positon entre son lieu d'émission et d'annihilation est appelée libre parcours moyen. La distance à *vol d'oiseau* entre ces deux points est dite *portée* de la particule. Le groupement positon-électron forme un ensemble très instable appelé *positonium*, dont la durée de vie est de l'ordre de 10^{-10} secondes. Finalement, l'électron et le positon se combinent au sein du positonium pendant une réaction dite d'*annihilation* qui aboutit à la conversion de la masse au repos des deux particules en énergie sous forme de photons (figure [A.13](#)). La conservation de la quantité de mouvement et de l'énergie au cours de l'annihilation implique la naissance de deux photons, de 0.511 MeV chacun, dont les directions de propagation sont *quasiment* diamétralement opposées. ([Cherry et al., 2012](#)). L'électron et le positon détiennent au moment de l'annihilation une faible énergie cinétique qui va provoquer une légère non-colinéarité ($180^\circ \pm 0.25^\circ$) des photons émis. Cette propriété est une des limites intrinsèques à la résolution spatiale de l'imagerie TEP (cf. section [4.2.1](#), page [138](#)). Cette effet peut être corrigé par lors de la reconstruction des données par méthode itérative comme décrit en section [1.4.5](#), page [56](#).

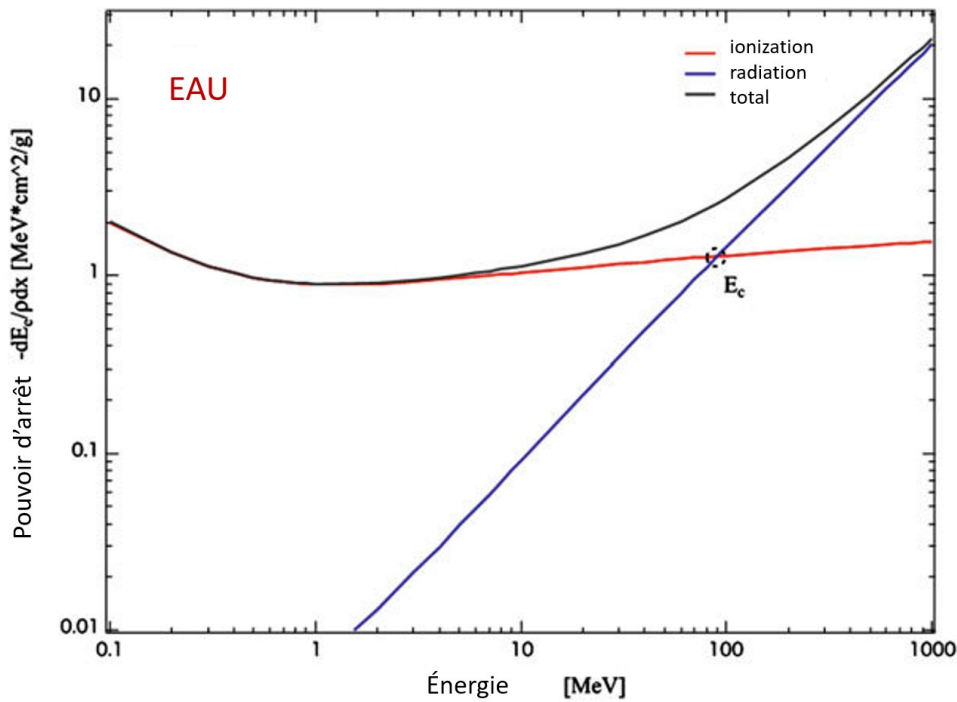


FIGURE A.12 – Pouvoir d’arrêt massique de l’eau pour les électrons. Le point noté E_c indique la position de l’énergie critique pour laquelle le pouvoir d’arrêt par radiation devient supérieur à celui par collision. Illustration issue de [Shibamoto *et al.* \(2015, p. 38\)](#).

A.3.4 Bilan des interactions des rayonnements dans l’eau

La figure [A.14](#) résume les différents types d’interaction des photons dans la matière ainsi que les différences de profondeur de pénétration entre les photons et les particules chargées.

A.4 Effet Cerenkov

Principe physique

La vitesse v d’une particule ne peut excéder la vitesse de propagation de la lumière dans le vide ($c = 3 \times 10^8$ m/s). Cependant, lorsque la lumière se propage dans un milieu matériel, sa vitesse est réduite du fait de l’indice de réfraction n du milieu. On définit n comme le ratio de la vitesse de la lumière dans le vide (c) sur la vitesse de la lumière dans ce milieu (c_m). Par ailleurs, on définit la vitesse relative β d’une particule comme le ratio entre la vitesse v de cette particule et la vitesse c de la lumière dans le vide (relations [A.17](#)). ([L’Annunziata, 2016, p. 443](#)).

$$c = 3 \times 10^8 \text{ m/s}, \quad n = \frac{c}{c_m}, \quad \beta = \frac{v}{c} \quad (\text{A.17})$$

Dans un milieu transparent, une particule dont la masse est faible et la quantité de mouvement élevée peut être animée d’une vitesse supérieure à celle de la lumière. Cette particule est par exemple une particule β - issue d’une désintégration radioactive ou un électron de très grande vitesse. ([Métivier, 2006, p. 65](#)).

Dans ce cas de figure la condition [A.18](#) est satisfaite pour cette particule.

$$\beta > \frac{1}{n} \quad (\text{A.18})$$

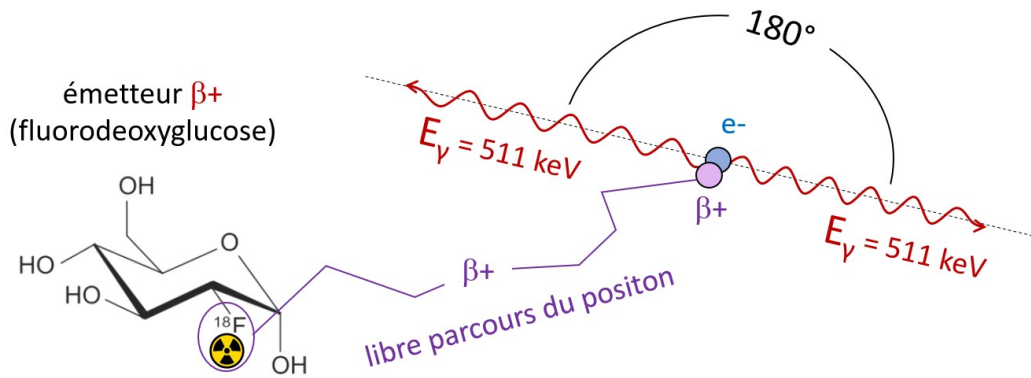


FIGURE A.13 – Représentation schématique du phénomène d’annihilation du positon dans la matière. Exemple pour le fluor 18.

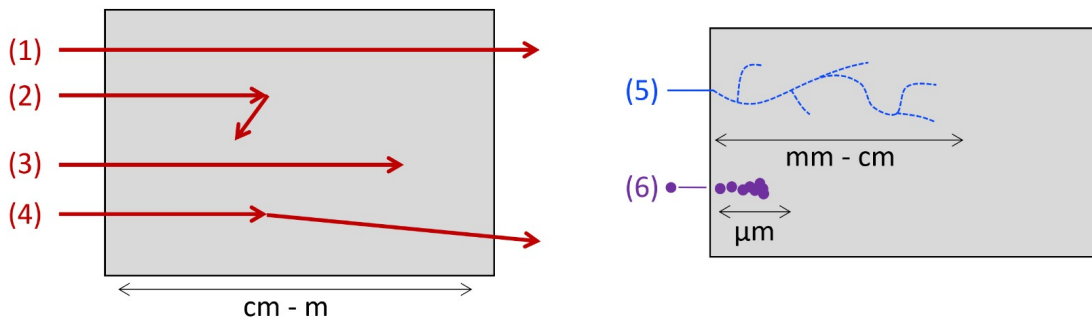


FIGURE A.14 – Partie gauche. Schéma bilan de l’interaction des photons dans l’eau. (1) Transmission du photon, (2) rétrodiffusion, (3) absorption - effet photoélectrique, (4) diffusion Compton. En fonction de leur énergie, les photons peuvent traverser plusieurs mètres d’eau. Partie droite. (5) Parcours des particules β subissant collisions et radiation dans la matière. Ce type de particule parcourt généralement quelques millimètres dans les tissus biologiques. (6) Parcours des particules α , arrêtées par quelques micromètres d’eau.

Le déplacement de l’électron ou de la particule chargée provoque au voisinage de sa trajectoire une polarisation des atomes et des molécules et il se produit une émission de photons de lumière visible dont la direction est déterminée par la trajectoire de la particule. (Blanc, 1997, p.54). Cet effet est illustré en figure A.15. La vitesse de la lumière produite étant inférieure à la vitesse de l’électron dans le milieu, il y a formation d’un front d’onde conique schématisé par un triangle sur la figure A.15. L’angle θ de l’émission lumineuse est donné par la relation A.19. Cet angle d’émission augmente avec la vitesse de l’électron. l’angle maximal est donné par la relation A.20.

$$\cos \theta = \frac{1}{\beta n} \quad (\text{A.19})$$

$$\theta_{\max} = \arccos \left(\frac{1}{n} \right) \quad \text{pour } \beta = 1 \quad (\text{A.20})$$

La relation A.21 définit le seuil de production de la radiation Cerenkov en fonction de l’énergie E et de l’énergie au repos E_0 de la particule en mouvement (Thorek *et al.*, 2012).

$$v = c \sqrt{1 - \frac{E_0^2}{(E + E_0)^2}} \quad (\text{A.21})$$

Comme illustré en figure A.15, la distribution des intensités des photons lumineux Cerenkov est inversement proportionnelle au carré de la longueur d'onde de ces photons. Ainsi, au vu des énergies en présence, la majorité de la lumière est émise dans l'ultra violet et dans la partie bleue du spectre visible (Thorek *et al.*, 2012). La formule de Frank-Tamm (relation A.22), dans laquelle α est la constante de structure fine ($\alpha = 1/237$), permet de calculer le nombre de photons Cerenkov produits le long du parcours de la particule β^- (Thorek *et al.*, 2012).

$$\frac{dN}{dx} = 2\pi\alpha \left(\frac{1}{\lambda_1} - \frac{1}{\lambda_2} \right) \left(1 - \frac{1}{\beta^2 n^2} \right) \quad \text{pour } \beta n \geq 1 \quad (\text{A.22})$$

$$\frac{dN}{dx} = 0 \quad \text{pour } \beta n \leq 1$$

Pour les particules β émises dans l'eau ($n = 1.33$) le seuil de production des radiations Cerenkov se situe à 263 keV. L'énergie des particules β issues du fluor 18 se répartissant sur un spectre d'énergie moyenne 250 keV et d'énergie maximale 633 keV, ces particules peuvent donc dépasser ce seuil et produire du rayonnement Cerenkov. (Thorek *et al.*, 2012).

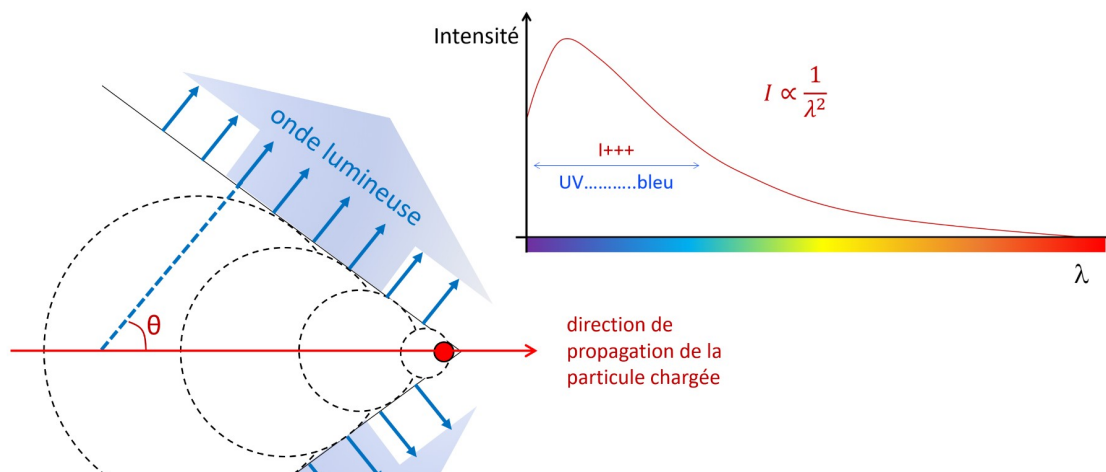


FIGURE A.15 – Représentation schématique de l'effet Cerenkov. L'angle θ ou *angle Cerenkov* est celui formé entre la direction de propagation de la particule supraluminique et la direction d'émission des photons lumineux.

Repères historiques

La lumière bleue caractéristique de cet effet fut d'abord observée par Marie Curie (1867-1934) dans les années 1900, dans des bouteilles contenant des solutions concentrées de radium. Le français Lucien Mallet (1885-1981), un des pionniers de la physique médicale, en livra une description détaillée en 1926, mais ne put achever ses travaux faute de moyens (? , p. 429). La connaissance du phénomène s'est accrue dans les années 1930 grâce aux travaux de Sergueï Ivanovitch Vavilov (1891-1951) et de Pavel Alekseïevitch Cerenkov (1904-1990). Finalement, Ilya Mikhailovich Frank (1908-1990) et Igor Yevgenyevich Tamm (1895-1971) élaborèrent une théorie détaillée en 1938. (Blanc, 1997, p. 54).

Références bibliographiques de l'Annexe A

- Blanc D. Physique Nucléaire. Masson edition, 1973.
- Blanc D. Physique nucléaire pour les médecins et les biologistes. Masson edition, 1995.
- Blanc D. Les rayonnements ionisants. Masson edition, 1997.
- Cherry S. R., Sorenson J. A., et Phelps M. E. Physics in Nuclear Medicine. Saunders Elsevier, 2012.
- Cho A. The Discovery of the Higgs Boson. 338 : 3, December 2012.
- Dahlbom M., Karellas A., et Thomadsen B. R. Physics of PET and SPECT Imaging. Crc press edition, 2017.
- Daintith J., Rennie R., et Facts on File I., éditeurs. The facts on file dictionary of physics. Facts on File science library. Facts On File, New York, 4th ed edition, 2005.
- Hladik J. et Chrysos M. Introduction à la Mécanique Quantique. Dunod edition, 2000.
- IAEA. Radiation Oncology Physics : A Handbook for Teachers and Students. 2005.
- Kao Y.-H., Steinberg J. D., Tay Y.-S., Lim G. K., Yan J., Townsend D. W., Takano A., Burgmans M. C., Irani F. G., Teo T. K., Yeow T.-N., Gogna A., Lo R. H., Tay K.-H., Tan B.-S., Chow P. K., Satchithanatham S., Tan A. E., Ng D. C., et Goh A. S. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 1 : diagnostic reporting. EJNMMI Research, 3(1) : 56, 2013.
- L'Annunziata M. F. Radioactivity : introduction and history, from the Quantum to Quarks. Elsevier, Amsterdam ; Boston, second edition edition, 2016.
- Martin B. R. Nuclear and particle physics : an introduction. John Wiley edition, 2006.
- Métivier H. Radioprotection et ingénierie nucléaire. Edp sciences - instn edition, 2006.
- Particle Data Group. Particle Physics Booklet 2018, September 2018.
- Peskin M. E. Concepts of Elementary Particle Physics, April 2019.
- Phelps M. E., editor. PET : physics, instrumentation, and scanners. Springer, New York, 2006.
- Shibamoto Y., Miyakawa A., Iwata H., et Otsuka S. Radiobiology of SBRT. In Nagata Y., editor, Stereotactic Body Radiation Therapy, pages 11–25. Springer Japan, Tokyo, 2015.
- Song H., Senthamizhchelvan S., Hobbs R. F., et Sgouros G. Alpha Particle Emitter Radiolabeled Antibody for Metastatic Cancer : What Can We Learn from Heavy Ion Beam Radiobiology? Antibodies, 1(2) : 124–148, June 2012.
- Sorenson J. A. et Phelps M. E. Physics in Nuclear Medicine, second edition. Saunders edition, 1987.
- Thorek D. L., Robertson R., Bacchus W. A., Hahn J., Rothberg J., et Grimm J. Cerenkov imaging - a new modality for molecular imaging. 2(2) : 11, April 2012.

Bases théoriques de la résonance magnétique nucléaire

B.1 Complémentarité des descriptions quantiques et classiques

La spectroscopie du proton est une technique d'investigation non invasive des structures anatomiques et du métabolisme des systèmes vivants (Gadian, 1982, p. v). Cette technique est basée sur la mesure des effets macroscopiques d'un phénomène de nature quantique nommé résonance magnétique nucléaire (RMN). Le principe de correspondance, théorisé par Niels Bohr en 1923, stipule que des phénomènes *quantiques* touchant une large collection d'entités atomiques identiques et n'interagissant pas les unes avec les autres, engendrent des résultats qui peuvent être expliqués par la physique dite *classique* (Szántay, 2015, p. 100). C'est pourquoi des aller-retours entre les théories quantiques et classiques sont nécessaires pour une approche à la fois complète et compréhensible de la RMN et de ses effets. Historiquement, cette complémentarité des concepts classiques et quantiques s'est illustrée dès 1946 par les travaux menés indépendamment par deux pionniers de la RMN, Felix Bloch (1905-1983) et Edward Mills Purcell (1912-1997), co-lauréats du prix Nobel de physique en 1952. L'approche de la RMN était résolument classique pour Bloch (Bloch, 1946) et quantique pour Purcell (Purcell *et al.*, 1946).

B.2 Notion de *spin*

Les noyaux atomiques sont décrits par des valeurs discrètes, appelées *nombre quantiques*. Parmi eux, on trouve le *nombre quantique de spin*, noté I . Les noyaux possédant un nombre impair de nucléons sont porteurs d'un *spin* demi-entier et sont sensibles au phénomène de RMN. C'est le cas du ${}^1_0\text{H}$, généralement noté ${}^1\text{H}$, l'isotope le plus abondant de l'hydrogène, qui ne contient qu'un seul proton et pas de neutron. La suite de cette annexe est focalisée sur la spectroscopie du proton de l'hydrogène ${}^1\text{H}$. Cependant, d'autres noyaux sont utilisables en RMN.

Le *spin*¹ est souvent comparé à la notion plus intuitive de moment angulaire². En réalité le *spin* n'a pas d'équivalent classique. Le moment angulaire \vec{p} est une grandeur vectorielle correspondant au produit du moment d'inertie d'un objet, assimilable à sa résistance à la mise en rotation, par sa vitesse angulaire $\vec{\omega}$.

En mécanique classique, une charge en mouvement induit un champ magnétique autour d'elle. On peut comparer le proton ${}^1\text{H}$ animé d'un moment angulaire à un dipôle magnétique caractérisé par un moment magnétique $\vec{\mu}$ colinéaire au moment angulaire (Brown et Semelka, 2003, p. 2).

1. De l'anglais *to spin*, tourner - être en rotation.

2. Aussi appelé moment cinétique.

B.3 Aimantation nette d'un échantillon

Dans un échantillon de protons ^1H , la direction du moment magnétique des protons est aléatoire. L'aimantation globale de l'échantillon notée \vec{M} ³ est nulle, comme illustré en figure B.1. Lorsque les protons sont immergés dans un champ magnétique \vec{B}_0 intense, ce dernier exerce sur $\vec{\mu}$ un moment \vec{T} tel que décrit par l'équation B.1 (Szántay, 2015, p. 100).

$$\vec{T} = \vec{\mu} \wedge \vec{B}_0 \quad (\text{B.1})$$

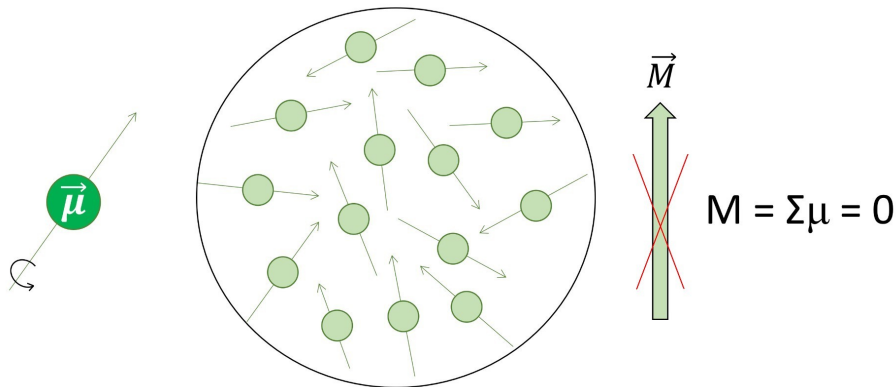


FIGURE B.1 – Illustration de l'absence d'aimantation macroscopique dans un échantillon de protons ^1H non soumis à un champ magnétique local. La direction aléatoire des moments magnétiques $\vec{\mu}$ des protons explique que la norme M du vecteur d'aimantation globale \vec{M} soit nulle.

Le couplage entre $\vec{\mu}$ et \vec{B}_0 provoque un alignement des protons d'hydrogène autour de \vec{B}_0 dans un mouvement de précession illustré en figure B.2. Le mouvement de précession provoqué par le

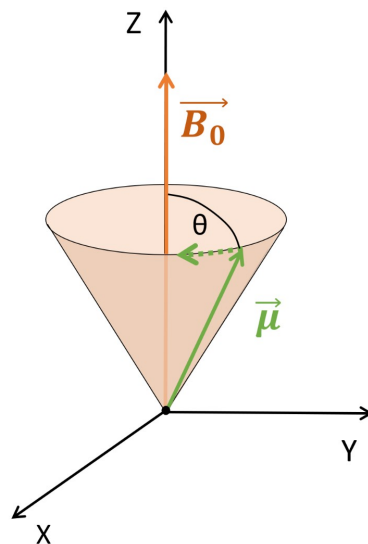


FIGURE B.2 – Mouvement de précession (en pointillé vert) d'un dipôle magnétique de moment magnétique $\vec{\mu}$ et animé d'un moment angulaire dans un champ magnétique \vec{B}_0 .

champ magnétique sur le dipôle en rotation sur son axe est décrit par la relation B.2, qui exprime

3. Pour *magnetization*.

le moment de la force exercée sur $\vec{\mu}$ égal à la dérivée du moment cinétique.

$$\frac{d(\vec{\mu})}{dt} = \gamma(\vec{\mu} \wedge \vec{B}_0) \quad (\text{B.2})$$

Le rapport gyromagnétique γ , propre à un isotope et généralement de signe positif, relie le moment angulaire du dipôle à son moment magnétique (équation B.3).

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{p} \quad (\text{B.3})$$

La vitesse angulaire ω de précession est donnée par l'équation de Larmor (relation B.4). Lors de ce mouvement, l'angle θ est constant. ν est la fréquence de précession.

$$\vec{\omega} = \gamma \times \vec{B}_0, \text{ avec } \omega = 2\pi\nu \quad (\text{B.4})$$

En réalité, dans un échantillon il faut distinguer deux populations de vecteurs $\vec{\mu}$, orientées de façon parallèle ou antiparallèle à \vec{B}_0 . Ces deux orientations correspondent à des états d'énergie des protons. La différence d'énergie et la différence de population entre les deux états sont proportionnelles à la norme de \vec{B}_0 (Gadian, 1982, p. 4). L'état de plus faible énergie est légèrement plus peuplé que celui de haute énergie. Cette différence explique l'existence d'une faible aimantation nette parallèle à \vec{B}_0 . Les protons sont par ailleurs porteurs d'une énergie potentielle E_p qui varie selon l'angle θ formé entre \vec{B}_0 et $\vec{\mu}$. E_p est décrite par la relation B.5 (Szántay, 2015, p. 105).

$$E_p = -\mu B_0 \cos \theta \quad (\text{B.5})$$

L'énergie potentielle du proton est nulle lorsque $\vec{\mu}$ est perpendiculaire à \vec{B}_0 (position de référence par convention), minimale, c'est à dire négative, lorsque $\vec{\mu}$ et \vec{B}_0 sont colinéaires ($\theta=0^\circ$) et maximale lorsqu'ils sont antiparallèles ($\theta=180^\circ$). Cette description implique qu'une augmentation de l'angle θ requière un apport d'énergie. La position $\theta=0^\circ$ est la position d'équilibre du système, tandis que la position $\theta=180^\circ$ est une position d'équilibre instable.

B.4 Effet d'un champ magnétique \vec{B}_1 normal à \vec{B}_0

On nomme \vec{B}_0 le champ magnétique colinéaire aux valeurs positives de l'axe z d'un référentiel cartésien (x, y, z) . La première étape d'une expérience de RMN consiste à basculer le vecteur d'aimantation nette du système dans le plan (x, y) . Ce basculement est réalisé grâce à un champ magnétique oscillant, dirigé vers x ou vers y . Ce champ est appliqué sous la forme d'une onde électromagnétique contenant par définition un champ magnétique et un champ électrique oscillant en phase. Dans cette configuration \vec{B}_0 est dit *champ magnétique principal* et l'onde électromagnétique contient par extension le *champ magnétique* \vec{B}_1 . La somme du champ magnétique principal et du champ magnétique oscillant est le vecteur \vec{B}_E en mouvement autour de z :

$$\vec{B}_E = \vec{B}_0 + \vec{B}_1. \quad (\text{B.6})$$

Le mouvement de $\vec{\mu}$ est décrit par l'équation B.7.

$$\frac{d(\vec{\mu})}{dt} = \gamma \left[\vec{\mu} \wedge (\vec{B}_0 + \vec{B}_1) \right]. \quad (\text{B.7})$$

Lorsque \vec{B}_1 est appliqué, \vec{B}_E entre en mouvement et un couplage apparaît entre $\vec{\mu}$ et \vec{B}_E . Ce dernier entraîne le vecteur $\vec{\mu}$. Intuitivement, on peut imaginer $\vec{\mu}$ essayant de précesser autour de \vec{B}_E à la fréquence $-\gamma\vec{B}_E$, alors que \vec{B}_E lui échappe grâce à sa propre précession autour de z (Szántay, 2015, p. 112). En réalité, le mouvement de $\vec{\mu}$ ne se limite pas à sa précession autour de \vec{B}_E . En effet, $\vec{\mu}$ précesse autour d'un axe qui est plus incliné que \vec{B}_E . Ce mouvement peut être décrit à partir d'une analogie avec la physique des solides. Un théorème d'Euler à propos

du mouvement des corps rigides stipule qu'un corps en mouvement possédant un point fixe dans l'espace effectue une rotation autour d'un seul axe. $\vec{\mu}$ peut être vu comme un solide soumis aux forces précédemment décrites. Le point fixe de $\vec{\mu}$ est le centre du repère (x, y, z) . Ceci est illustré en figure B.3. Sur cette figure, on visualise $\vec{\mu}$ dont le mouvement de précession forme un cône dit *cône de corps*. Ce cône est tangent à un second cône dit *cône d'espace* formé par le mouvement de précession de \vec{B}_E autour de z (Corio, 1967, p. 26). Les deux cônes sont tangents sur une ligne appelée axe central de rotation, confondue avec \vec{B}_E . Les axes des cônes et l'axe central de rotation sont inclus dans un même plan qui est en rotation autour de z . La rotation du cône de corps autour du cône d'espace est synchronisée avec \vec{B}_1 : cette situation implique un *accord* entre les fréquences angulaires de \vec{B}_E et $\vec{\mu}$. \vec{B}_E est déterminé par \vec{B}_0 et \vec{B}_1 . La direction de l'axe du cône de corps est quant à elle déterminée à la fois par \vec{B}_0 , par \vec{B}_1 , et par la fréquence de \vec{B}_1 , Ceci implique qu'une modification de \vec{B}_1 va plus ou moins incliner le cône de corps et augmenter le diamètre de sa base.

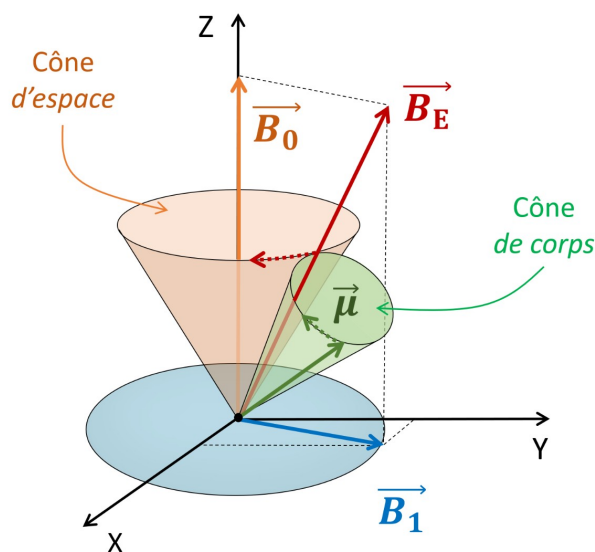


FIGURE B.3 – Schéma représentant l'initiation d'un mouvement de précession de $\vec{\mu}$ dans un champ magnétique \vec{B}_0 lors de l'émission d'un champ magnétique \vec{B}_1 oscillant dans le plan (x, y) . L'angle entre \vec{B}_0 et \vec{B}_E est volontairement exagéré. Illustration adaptée de Szántay (2015, p. 113).

B.5 Résonance du système

La résonance est l'effet d'accumulation d'énergie d'un système sous l'effet d'une stimulation à sa *fréquence propre*. Lorsque la fréquence de \vec{B}_1 est accordée à la fréquence propre du proton (fréquence de Larmor) ce dernier entre en résonance. $\vec{\mu}$ précesse alors autour de \vec{B}_1 et sa projection dans le plan (x, y) du laboratoire est maximale. Le diamètre de la base du cône de corps est considérablement augmenté. La résonance est illustrée en figure B.4. Si la résonance est maintenue suffisamment longtemps, \vec{M} bascule à 90° , et sa composante dans le plan (x, y) est maximale.

La description de l'évolution spatio-temporelle de $\vec{\mu}$ et \vec{M} lors de la résonance du système est plus aisée dans un référentiel en rotation (x', y', z) . Ce référentiel mobile sur l'axe z permet de considérer \vec{B}_E comme statique. Pour un observateur placé sur (x', y', z) un vecteur fixe du référentiel du laboratoire apparaît animé d'un mouvement de fréquence ω correspondant à la rotation de (x', y', z) . Si au contraire le vecteur observé est animé d'un mouvement angulaire, l'observateur perçoit une oscillation $\omega \times \vec{v}$, \vec{v} étant la vitesse angulaire du vecteur. Le changement

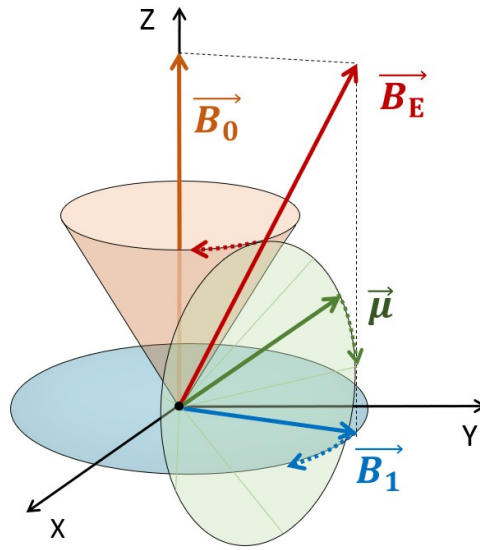


FIGURE B.4 – Schéma représentant le mouvement de précession de $\vec{\mu}$ dans un champ magnétique \vec{B}_0 lors de l'émission de \vec{B}_1 oscillant dans le plan (x, y) à la fréquence de Larmor. L'axe du cône formé par la précession de $\vec{\mu}$ est confondu avec \vec{B}_1 . Illustration adaptée de Szántay (2015, p. 115).

de référentiel est décrit par l'équation B.8.

$$\left(\frac{d\vec{v}}{dt}\right)_{rot} = \frac{d\vec{v}}{dt} - \omega \times \vec{v} \quad (\text{B.8})$$

Sur les illustrations, \vec{B}_1 est dessiné selon une coordonnée (en général x'). En réalité il s'agit d'un vecteur en rotation à la fréquence de Larmor du proton étudié, tel que décrit précédemment.

Le mouvement de $\vec{\mu}$ est décrit par la combinaison des relations B.4, B.7, et B.8 :

$$\left(\frac{d\vec{\mu}}{dt}\right)_{rot} = \gamma \left[\vec{\mu} \left(\vec{B}_0 + \vec{B}_1 + \frac{\omega_0}{\gamma} \right) \right]. \quad (\text{B.9})$$

B.6 Aspects *quantiques* de la résonance magnétique nucléaire

Cette section contient quelques notions complémentaires à la description *classique* de la RMN proposée dans les sections antérieures. Une description approfondie des aspects quantiques de la RMN dépasse le cadre de ce travail.

Nombres quantiques d'un noyau atomique

La norme de \vec{p} (moment angulaire) s'exprime par la relation B.10 dans laquelle \hbar est la constante de Planck réduite (Gadian, 1982, p. 79), I représente le nombre quantique de *spin*.

$$p = \hbar \{I(I+1)\}^{1/2}, \quad \text{avec } \hbar = \frac{h}{2\pi} \quad (\text{B.10})$$

La direction du moment angulaire est décrite à l'aide du nombre quantique m . Dans la relation B.11 p_z est la composante du moment angulaire selon l'axe z d'un repère cartésien.

$$p_z = m\hbar \quad (\text{B.11})$$

De manière générale, le nombre m peut prendre $2I + 1$ valeurs. Pour les noyaux dont le *spin* est demi-entier, comme l'hydrogène ^1H , m ne peut prendre que deux valeurs : $+\frac{1}{2}$ ou $-\frac{1}{2}$. Par

conséquent, les directions possibles du moment angulaire sont limitées, tel qu'illustré en figure B.5. La composante de $\vec{\mu}$ selon l'axe z est donnée par la relation B.12.

$$\mu_z = \gamma \hbar m \quad (\text{B.12})$$

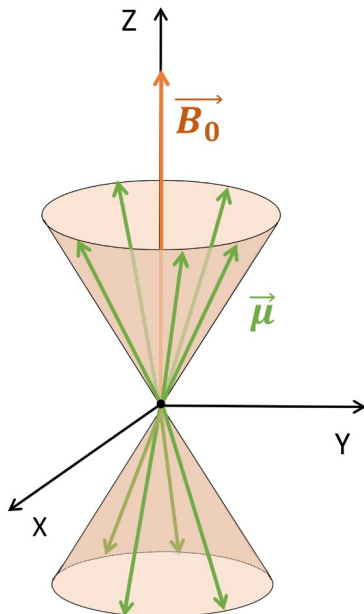


FIGURE B.5 – Représentation schématique des orientations possibles des moments magnétiques en précession autour du champ magnétique principal. Il existe deux populations de vecteurs, l'une parallèle à \vec{B}_0 , l'autre antiparallèle. La population des vecteurs parallèles à \vec{B}_0 est légèrement supérieure.

Interaction du proton avec un champ magnétique statique

Le couplage de \vec{B}_0 orienté selon z avec le vecteur $\vec{\mu}$ provoque l'acquisition par ce dernier d'une énergie E telle qu'exprimée par la relation B.13.

$$E = -\mu_z B_0 = -\gamma \hbar m B_0 \quad (\text{B.13})$$

Le nombre quantique m peut prendre toutes les valeurs entières situées entre $-I$ et $+I$. Le niveau d'énergie E d'un noyau est ainsi réparti entre $2I + 1$ états. La différence d'énergie entre deux états est donnée par la relation B.14 et illustrée en figure B.6.

$$\Delta E = \gamma \hbar m B_0 \quad (\text{B.14})$$

Transitions entre états du noyau atomique

La transition entre deux états adjacents est permise par l'apport de la quantité d'énergie ΔE (équation B.14) sous la forme d'une onde électromagnétique. Cette onde correspond à l'oscillation en phase d'un champ électrique et d'un champ magnétique (voir en figure A.7, Annexe A, page 331). Elle peut être également considérée comme un champ magnétique oscillant, appelé B_1 par opposition au champ statique B_0 . En RMN, l'onde électromagnétique utilisée appartient au domaine des radiofréquences. La relation de Planck-Einstein, dans laquelle ν_0 est la fréquence de l'onde et λ_0 sa longueur d'onde donne :

$$\Delta E = \frac{hc}{\lambda} = h\nu_0. \quad (\text{B.15})$$

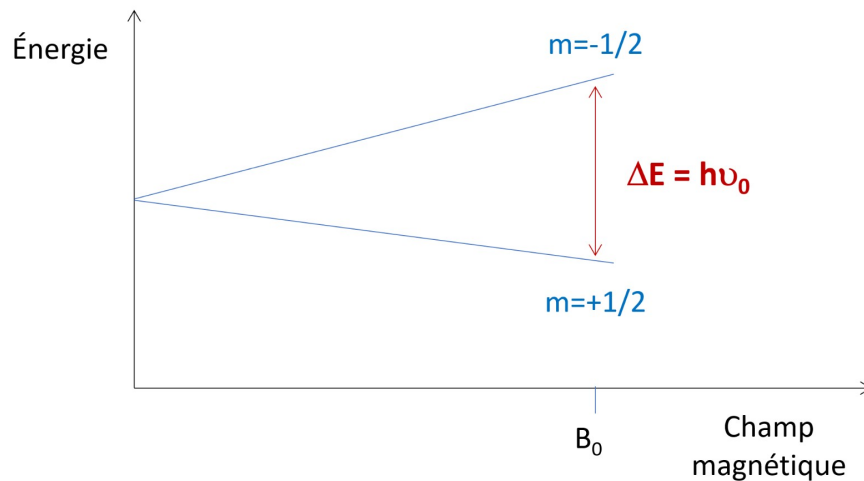


FIGURE B.6 – Schéma représentant la différence ΔE entre les états d'énergie d'un noyau soumis un champ magnétique statique B_0 .

On en déduit ν_0 grâce à l'équation B.6.

$$\nu_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi}. \quad (\text{B.16})$$

En introduisant la pulsation $\omega_0 = 2\pi\nu_0$, il vient :

$$\omega_0 = \gamma B_0. \quad (\text{B.17})$$

Cette dernière relation est l'équation de Larmor, nommée ainsi en hommage à Joseph Larmor (1857-1942), physicien et mathématicien britannique. Elle exprime la condition de résonance du noyau sous l'effet d'un champ magnétique oscillant à la fréquence de Larmor ν_0 .

Population des états d'énergie

La population des états d'énergie est définie par la distribution de Boltzmann (équation B.18) dans laquelle k est la constante de Boltzmann et T la température.

$$\frac{p_-}{p_+} = \exp\left(\frac{-\Delta E}{kT}\right) \quad (\text{B.18})$$

Pour un champ magnétique de 5 T et une température de 20 °C, il s'avère que $\Delta E \ll kT$. Ainsi, $\frac{p_-}{p_+}$ est très proche de 1. La différence de population entre les deux états est de l'ordre de 10^{-4} (l'état le plus bas en énergie étant le plus peuplé). Cette faible différence de population permet l'absorption d'énergie par le système sous l'effet de B_1 et le passage des noyaux de l'état d'énergie le plus bas vers le niveau supérieur adjacent. L'augmentation de B_0 accroît le différentiel d'énergie entre deux états adjacents. La différence de population entre ces deux états est d'autant plus grande. En RMN l'augmentation du champ magnétique améliore le rapport signal sur bruit (RSB) des données. Par ailleurs, le faible gain d'énergie lors de la RMN explique le caractère non-ionisant de cette technique et de l'IRM. Cette propriété est un des avantages majeurs de ce type d'exploration non invasive.

B.7 Spectroscopie du proton

Principe de base

En l'absence de champ \vec{B}_1 , les protons précessent autour de \vec{B}_0 à la fréquence de Larmor. Il existe une faible aimantation nette dans la direction de \vec{B}_0 du fait de la différence de population entre les états d'énergie des protons. En revanche, cette aimantation nette ne s'exprime absolument pas dans le plan (x, y) du repère du laboratoire (figure B.7).

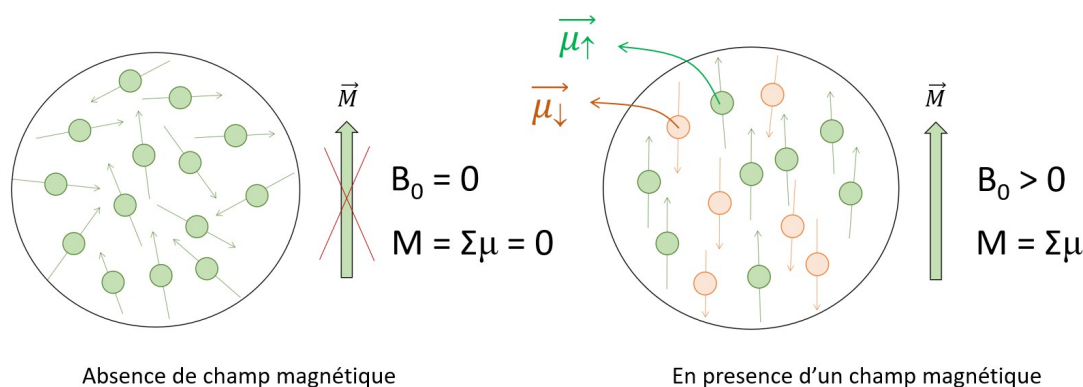


FIGURE B.7 – Naissance d'une faible aimantation nette dans l'axe de \vec{B}_0 du fait de la différence de population entre les moments magnétiques parallèles et antiparallèles à \vec{B}_0 .

L'application d'un champ magnétique oscillant \vec{B}_1 provoque l'inclinaison du vecteur d'aimantation nette \vec{M} , soumis à un mouvement de précession induite, et l'apparition d'une composante de \vec{M} dans le plan (x, y) , nommée M_{xy} . À l'arrêt de \vec{B}_1 les protons ne sont à nouveau soumis qu'à \vec{B}_0 , et précessent autour de ce dernier. Il se produit le mouvement inverse à celui constaté lors de la résonance. La précession des protons lors de leur retour à l'équilibre n'est pas un phénomène aléatoire. Durant un temps donné, les protons sont en phase les uns avec les autres et la composante M_{xy} subsiste durant ce temps.

La détection d'un signal en RMN consiste à placer autour de l'échantillon une bobine de métal conducteur. Le retour à l'équilibre du système (ou *relaxation*) induit une force électromotrice oscillant à la fréquence ω_0 à l'intérieur de la bobine. L'amplitude de cette force est gouvernée par la loi de Faraday de l'induction électromagnétique (voir en section 3.3, p. 101). Le signal électrique résultant doit être amplifié pour être exploitable. La bobine peut aussi être utilisée pour générer \vec{B}_1 . (Gadian, 1982, p. 84). Dans le contexte de l'IRM qui est abordé ultérieurement, la réception du signal de RMN ne se fait pas dans une simple bobine mais dans une antenne en quadrature capable de réceptionner deux *versions* déphasées du même signal.

Variations locales de B_0 et déplacement chimique

Dans les sections précédentes, la RMN a été abordée sous l'angle d'un échantillon homogène. Cette vision simplifiée est éloignée du rôle réel d'une expérience de RMN, à savoir l'analyse d'un échantillon au sein duquel la fréquence de résonance des protons peut différer du fait de variations du champ magnétique principal dues soit à son hétérogénéité soit aux gradients ou du fait de la conformation des molécules auxquelles appartient le noyau.

La fréquence de résonance d'un noyau est directement proportionnelle au champ magnétique local. Ce champ diffère de B_0 , sans quoi aucune différence de signal ne pourrait être détecté entre des entités chimiques différentes. Le champ magnétique principal \vec{B}_0 induit localement des courants électriques locaux au niveau des atomes et des molécules de l'échantillon. Ces courants provoquent de petites variations locales de \vec{B}_0 proportionnellement à son intensité. Le champ magnétique local

B_{loc} dans l'échantillon peut s'écrire comme la relation B.19 dans laquelle σ est la contribution du champ secondaire généré par les électrons (nombre pur).

$$B_{\text{loc}} = B_0(1 - \sigma) \quad (\text{B.19})$$

Ainsi, la fréquence de résonance des protons soumis à ce champ local devient :

$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0(1 - \sigma) \quad (\text{B.20})$$

La valeur de σ est très dépendante de la composition électronique du composé en présence. Des composés chimiques différents ont des fréquences de résonance différentes. Le déplacement chimique est la différence de fréquence de résonance entre deux composés. Il s'exprime en Hz, ou plus simplement en parties par million (ppm) de B_0 , la différence de fréquence étant faible.

Analyse du signal de RMN par transformée de Fourier

Les premières expériences de RMN étaient basées sur l'émission continue d'une onde radiofréquence associée à une variation de l'intensité de \vec{B}_0 permettant de stimuler les différents composés chimiques de l'échantillon. Le signal était directement récolté en fréquence sous la forme d'un pic plus ou moins large, et plus ou moins éloigné du pic de référence sous l'effet du déplacement chimique. Le problème majeur de cette méthode réside dans l'impossibilité de détecter à un instant t plus d'une fréquence. Cette méthode a été abandonnée au profit de la transformée de Fourier (TF-RMN) (Gadian, 1982, p. 85).

La TF-RMN est une technique plus rapide et plus sensible que celle précédemment décrite. Elle consiste à stimuler l'échantillon avec des impulsions de radiofréquence intenses durant quelques microsecondes. La fréquence ν de la stimulation est définie comme l'inverse de sa période temporelle t ($\nu = 1/t$). L'étalement en fréquence (c'est à dire la bande passante) associé à ces courtes impulsions est suffisamment large pour permettre la résonance de tous les protons d'un échantillon hétérogène. (Gadian, 1982, p. 12). Le RSB de cette mise en résonance peut être augmenté en répétant le processus et en cumulant les réponses du système. Le RSB est amélioré d'un facteur \sqrt{N} , N étant le nombre de réponses accumulées. Les répétitions doivent être suffisamment espacées pour permettre, s'il est souhaité, le retour à l'équilibre du système entre chaque impulsion.

Dans une expérience de TF-RMN, le signal est collecté grâce à la variation de la force électromotrice dans le détecteur au cours du faible incrément de temps faisant suite à l'arrêt de la stimulation. La transformée de Fourier permet de convertir ce signal temporel en signal fréquentiel. Pour rendre la transformée de Fourier plus intuitive, elle est souvent comparée à l'effet que produit un prisme sur la lumière blanche. Dans le contexte de la RMN, on peut définir la transformée de Fourier $F(\nu)$ comme la relation B.21.

$$F(\nu) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t)e^{i\nu t} dt \quad (\text{B.21})$$

Dans cette relation, i est un nombre complexe tel que $i^2 = -1$, $f(t)$ représente l'évolution temporelle du signal et $F(\nu)$ le signal fréquentiel. La transformation inverse est donnée par la relation B.22.

$$f(t) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} F(\nu)e^{-i\nu t} d\nu \quad (\text{B.22})$$

La figure B.8 présente l'exemple de la transformation de Fourier appliquée à une fonction cosinus. La réponse des protons à la stimulation lors d'une expérience de RMN peut s'écrire comme la relation B.23, dans laquelle T_2^* est une constante de temps propre au milieu étudié.

$$f(t) = A \cos(\nu_0 t) e^{-t/T_2^*} \quad (\text{B.23})$$

La transformée de Fourier de cette réponse est :

$$F(\nu) = \int_{-\infty}^{+\infty} A \cos(\nu_0 t) e^{-t/T_2^*} e^{i\nu t} dt. \quad (\text{B.24})$$

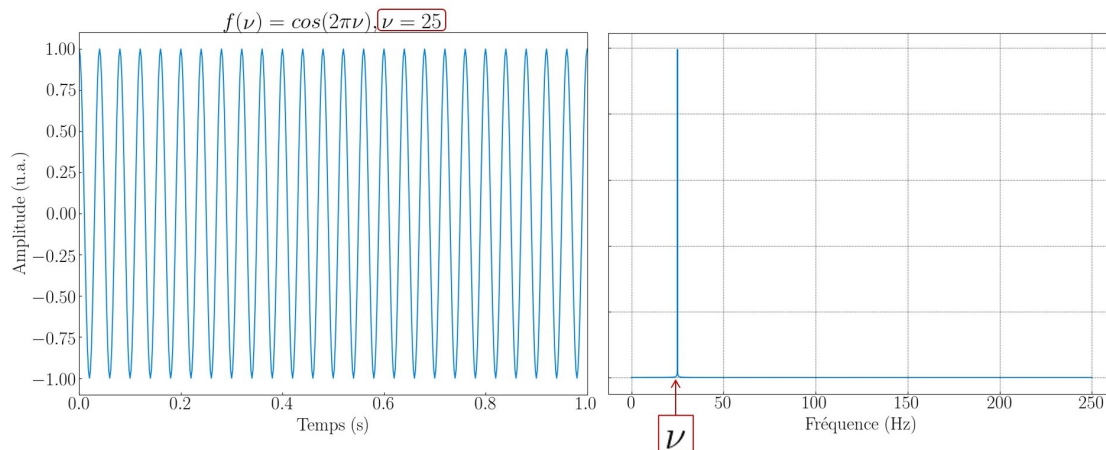


FIGURE B.8 – Exemple d’application de la transformée de Fourier sur une série de 10000 points de mesure d’une fonction cosinus de fréquence égale à 25 Hz. La TF d’une fonction périodique ne contenant qu’une seule fréquence a l’allure d’une fonction de Dirac.

Le calcul de cette intégrale donne les relations B.25 et B.26, correspondant respectivement à une composante *réelle* (au sens des nombres complexes) et à une composante *imaginaire*.

$$F_{\text{Réel}} = \frac{A}{2} \frac{T_2^*}{1 + (T_2^*)^2(\nu - \nu_0)^2} \quad (\text{B.25})$$

$$F_{\text{Imag}} = \frac{iA}{2} \frac{\nu - \nu_0}{1 + (T_2^*)^2(\nu - \nu_0)^2} \quad (\text{B.26})$$

Le tracé de la composante réelle correspond à l’allure classique d’un spectre en RMN. Ce spectre regroupe les différentes fréquences de précession des protons détectés depuis un axe (x' , par exemple) du plan (x', y') du référentiel en rotation. La détection intervient durant la disparition de la composante d’aimantation nette dans ce même plan. La composante imaginaire peut être vue comme le même phénomène observé depuis l’axe orthogonal du plan transverse (y' , dans cet exemple). Les formes imaginaires et complexes sont déphasées de 90° . Il est possible de passer de l’une à l’autre des formes en les multipliant par un nombre complexe. Cette correction est dite *correction de phase* (voir en section B.7, p. 351).

La figure B.10 expose un exemple de données temporelles de précession libre du proton ou signal d’induction libre (SIL, ou en anglais *free induction decay*, FID) et le spectre fréquentiel associé à ces données. Le déphasage réciproque des protons à l’arrêt de la radiofréquence provoque une atténuation de la courbe de SIL dont l’enveloppe est une exponentielle de constante de temps T_2^* . La TF de ces données donne, après correction de phase, un pic caractérisé par une largeur à mi hauteur d’autant plus grande que la décroissance du SIL est rapide. La constante de temps T_c de la décroissance du SIL est liée à la largeur à mi-hauteur du pic fréquentiel par la relation :

$$\frac{1}{T_c} = \pi \times \text{FWHM}_\nu \quad (\text{B.27})$$

Cette incertitude concerne également une fonction sinusoïdale non atténuée. Reprenons les données de la figure B.8, en considérant cette fois qu’il s’agit de l’évolution du champ magnétique d’une impulsion radiofréquence. Cette impulsion est coupée après quelques microsecondes. La fréquence est l’inverse de la période, qui est elle-même la différence de temps entre deux maxima ou deux minima de la fonction. Les données s’arrêtant aléatoirement entre un minimum et un maximum local de la fonction, la fréquence sera différente si l’on considère le nombre de minima ou le nombre de maxima pour son calcul. Par exemple, en figure B.8, on peut comptabiliser 26 maxima et 25

minima en une seconde. De ce fait, il existe une incertitude équivalente à une oscillation pour t secondes d'impulsion, quelque soit cette durée t . Exprimée en fréquence, cette incertitude devient $\frac{1}{t}$ Hz. Autrement dit, FWHM_ν croît lorsque t décroît : les temps de relaxation courts favorisent l'élargissement du pic fréquentiel. La relation B.27 découle du principe d'indétermination en mécanique quantique. Werner Heisenberg (1901-1976) affirme en 1927 que la précision de la connaissance de la position et de la quantité de mouvement d'une particule est intrinsèquement limitée. Lorsque la précision augmente pour l'un des paramètres mesuré, elle diminue pour l'autre. Ce principe est généralisable à d'autres couples de valeurs physiques. En effet, la mesure d'un paramètre d'un objet suppose une interaction, un échange d'énergie avec l'objet en question (Guy et Ffytche, 2005, p. 22). Le principe d'indétermination est formalisé par la relation B.28 dans laquelle Δp_x est l'indétermination sur la quantité de mouvement, Δx l'indétermination sur la position et h la constante de Planck. (Daintith *et al.*, 2005, p. 114).

$$\Delta x \Delta p_x \geq \frac{h}{4\pi} \quad (\text{B.28})$$

Une deuxième conséquence de cette incertitude concerne l'onde radiofréquence émise pour faire entrer les protons en résonance. La fréquence portée par cette onde est intrinsèquement entachée d'une certaine incertitude qui est d'autant plus grande que l'émission est courte (relation d'inverse-proportionnalité exprimée par l'équation B.27). Ainsi, une onde courte possède une bande passante large, et est susceptible de stimuler une gamme de protons sensibles à des fréquences de résonance différentes (cf. section B.7, p. 348). A l'inverse, une courte bande passante, destinée à sélectionner une fréquence de résonance spécifique, sera obtenue par une impulsion longue (Gadian, 1982, pp. 87-89). Un exemple de spectre de RMN est donné en figure B.9.

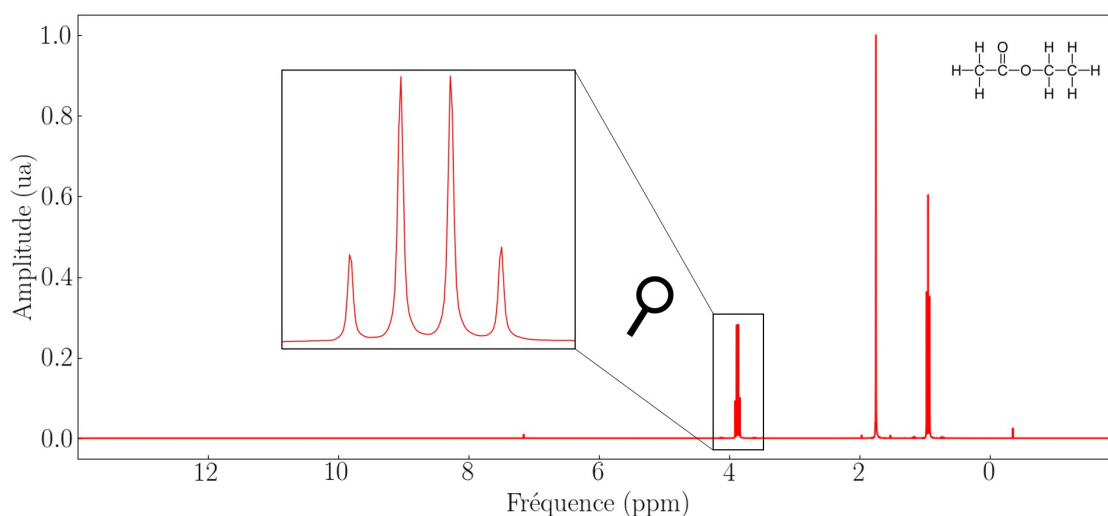


FIGURE B.9 – Spectre de résonance du proton ^1H de l'ethylacetate de formule $\text{CH}_3 - \text{COO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$ affiché avec correction de phase. Acquisition sur un aimant 300-MHz-NMR (Bruker, USA). Fréquence d'observation de 300.03180 MHz , durée d'acquisition de 3 s . Les fréquences sont exprimées en ppm (abscisses inversées par convention.). Données extraites de *The Open Spectral Database* (Chalk, 2016).

Correction de phase

La décroissance de \vec{M} dans le plan (x, y) peut s'écrire selon les deux axes orthogonaux x et y comme les relations B.29 et B.30. Des exemples de représentations graphiques de ces expressions

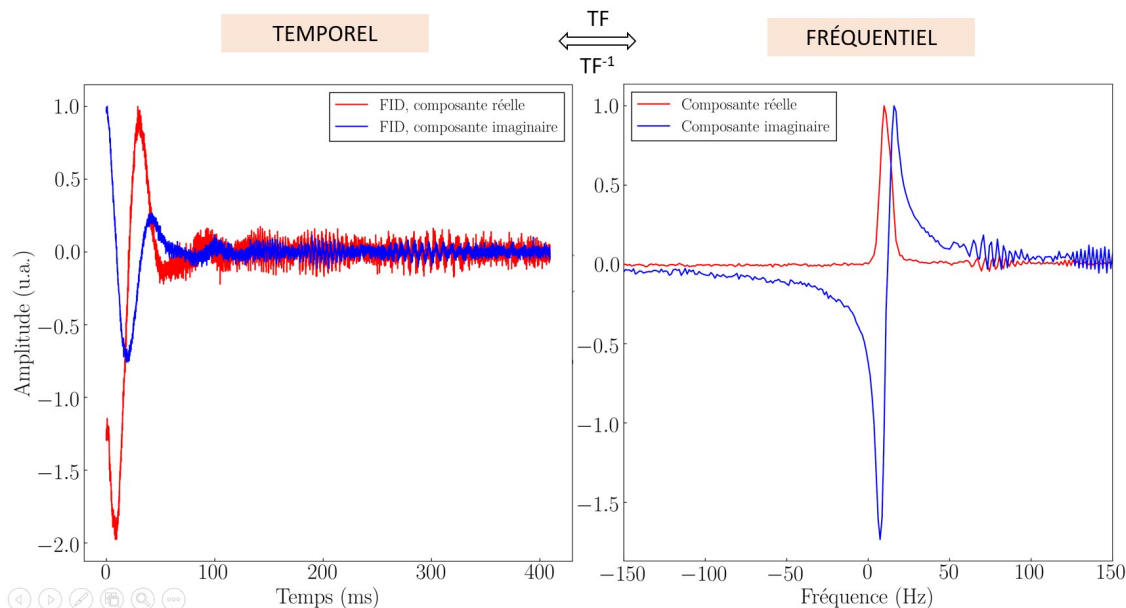


FIGURE B.10 – Exemple de données temporelles et fréquentielles de RMN (issues d’une séquence de type *1-Pulse*). On note sur le graphe de gauche les composantes réelles et imaginaires d’un spectre fréquentiel de 5000 Hz. (L’axe des abscisses a été réduit et centré sur une fréquence de référence pour plus de lisibilité). Le graphe de droite correspond aux deux composantes du signal temporel de la précession libre des protons (SIL). La transformée de Fourier et son inverse permettent le passage de l’une à l’autre des figures. (NB : dans un spectre de RMN les fréquences sont parfois exprimées en abscisses inversées.)

sont données en figures B.11a et B.11d. Ces deux composantes sont respectivement désignées comme *réelles* et *imaginaires*.

$$M_x = M_{xy} \cos(\omega_0 t) e^{-t/T_2^*} \quad (\text{B.29})$$

$$M_y = M_{xy} \sin(\omega_0 t) e^{-t/T_2^*} \quad (\text{B.30})$$

La transformée de Fourier de chacune de ces deux composantes possède elle-même deux composantes réelles et imaginaires, tel qu’illustré en figure B.11. Le spectre fréquentiel en figure B.11a revêt la forme d’une courbe Lorentzienne dont l’équation est donnée en B.31 (Gadian, 1982, p. 90). Physiquement, Cette courbe représente l’absorption d’énergie par les protons. L’autre courbe est par opposition nommée *spectre de dispersion*. Son interprétation physique, moins évidente, est liée à la variation de l’indice de réfraction n du milieu (cf. section A.4, p. 336), qui diminue pour les hautes fréquences de la gamme de fréquences rencontrées en RMN (Gadian, 1982, p. 98).

$$g(\omega) \propto \frac{T_2^*}{1 + T_2^{*2} (\omega - \omega_0)^2} \quad (\text{B.31})$$

D’un point de vue expérimental, l’axe x n’est pas *aligné* avec la composante M_x . L’amplitude du SIL au temps $t = 0$ se situe aléatoirement entre la situation décrite par les graphes B.11a et B.11d. De fait, les spectres correspondant à un tel SIL sont déformés. Pour retrouver l’allure de la courbe Lorentzienne B.31, il est nécessaire d’appliquer une correction de phase. La correction de phase au premier ordre est équivalent à la multiplication de chaque point du spectre par un même nombre complexe. Cette opération est réalisée manuellement par un opérateur, ou de façon automatique s’il existe un programme dédié sur le système (Zorin *et al.*, 2017). Les spectres peuvent aussi être affichés en cumulant les composantes réelles et imaginaires sous la forme d’un spectre d’amplitude (ou *magnitude*, en anglais), correspondant à $\sqrt{Re^2 + Im^2}$ (figure B.12).

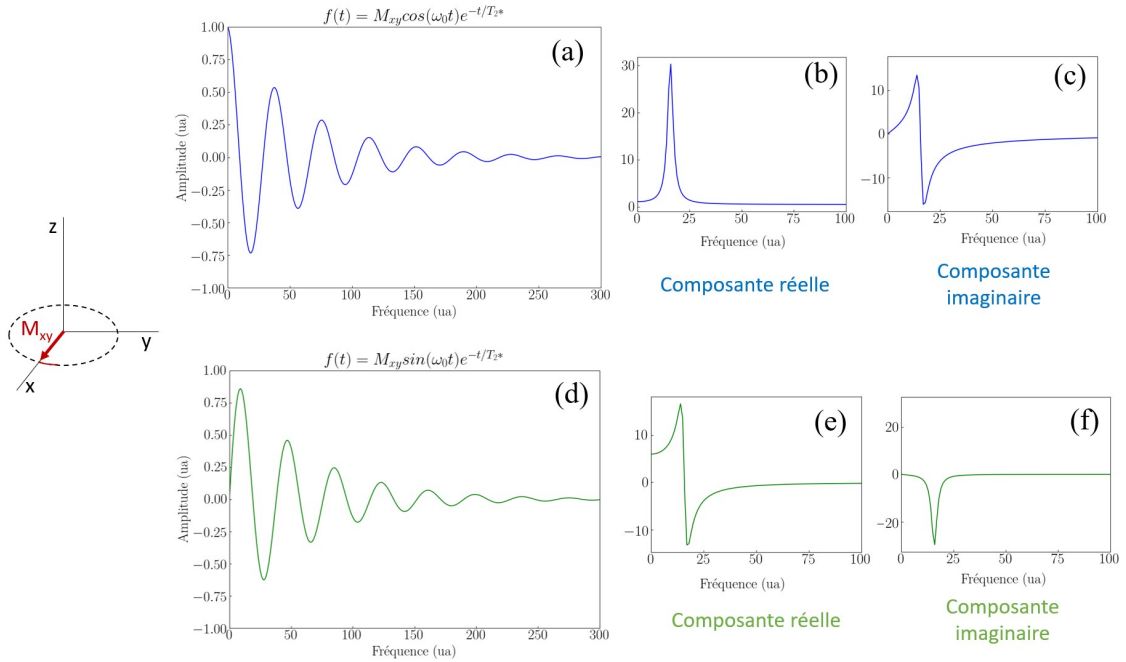


FIGURE B.11 – (a) et (d) : Représentations graphiques de l'évolution temporelle des deux composantes orthogonales de M_{xy} . (b) et (c) : Composantes réelles et imaginaires du spectre fréquentiel associé à la composante M_x . (e) et (f) : Composantes réelles et imaginaires du spectre fréquentiel associé à la composante M_y .

B.8 Équations de la relaxation des protons et constantes de temps associées

La finalité d'une expérience de RMN sur un échantillon de matière est l'obtention du spectre représentant les fréquences de précession des protons contenus par cet échantillon. Lors de la réalisation d'une spectroscopie, la présence du noyau étudié (par exemple, dans le cadre de ce travail, le proton ^1H), est matérialisée sur le spectre par un pic positionné à la fréquence de Larmor. Les pics distants du pic de référence signent la présence de ce proton sous une forme liée, au sein de molécules (dans le cas du ^1H : graisse, protéines, ...). L'interprétation d'un spectre de RMN est complexe et nécessite une connaissance approfondie des facteurs physico-chimiques influençant la fréquence, l'aire, la largeur ou encore la forme des signaux détectés. Parmi ces facteurs, on trouve le déplacement chimique, qui conditionne la position relative des pics, la relaxation, faisant l'objet des paragraphes ci-dessous, et d'autres effets dépassant le cadre de ce travail, tel le couplage *spin-spin*.

La relaxation est un paramètre d'intérêt majeur en RMN et en IRM. À l'arrêt de la radiofréquence, l'interaction entre le moment magnétique et le champ magnétique B_0 est décrite à tout moment par le couplage suivant :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma(\vec{M} \wedge \vec{B}_0). \quad (\text{B.32})$$

La relaxation des protons est due à deux phénomènes indépendants : l'interaction *spin-réseau*, responsable de la relaxation longitudinale, et l'interaction *spin-spin*, à l'origine de la relaxation transversale. Ces interactions sont caractérisées par deux constantes de temps notées respectivement T_1 et T_2 . Les solutions de l'équation différentielle B.32, sont données par les équations de Bloch, exprimées sous forme simplifiée dans les relations B.33 et B.35.

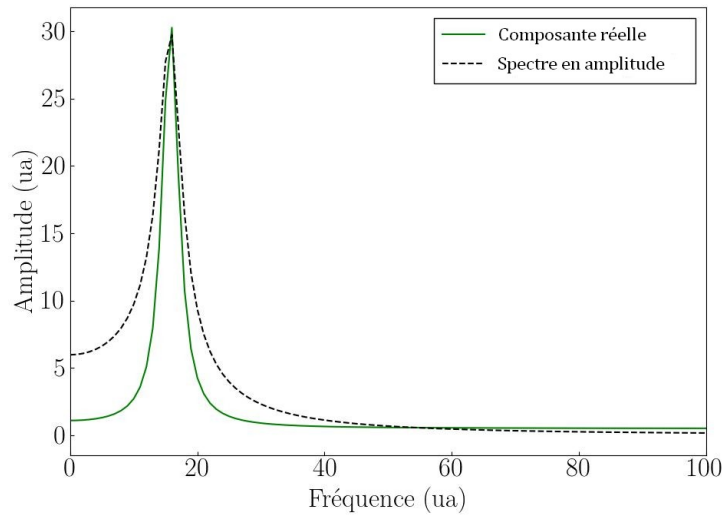


FIGURE B.12 – Exemple de spectre d’amplitude (ici affichée avec la composante réelle du même spectre).

Relaxation longitudinale

La relaxation longitudinale se manifeste par la repousse de la composante M_z de l’aimantation nette. Physiquement, ce processus est dû à la dissipation locale (dans l’environnement proche, ou *réseau*) de l’énergie excédentaire des protons acquise lors de leur résonance. La constante de temps qui caractérise cette repousse de M_z , notée T_1 , est dépendante du flux de densité magnétique de B_0 et des mouvements aléatoires (ou mouvements *Browniens*) des molécules. On définit T_1 comme le temps nécessaire à la repousse sur z de 63% de l’aimantation nette. Le T_1 des tissus biologiques varie fortement selon les milieux, par exemple de l’ordre de 250 ms pour le tissu adipeux à 1100 ms pour le muscle strié ou 2300 ms pour le liquide céphalorachidien (Weishaupt *et al.*, 2006, p. 7). Le retour à l’équilibre de M_z , généralement exponentiel, se modélise par la relation B.33 dans laquelle M_0 représente la longueur de la projection de l’aimantation nette \vec{M} sur \vec{z} à l’équilibre (Tofts, 2009).

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (\text{B.33})$$

La solution de cette équation différentielle est la relation suivante, exprimant la repousse de la composante longitudinale de l’aimantation nette :

$$M_z = M_0 \left(1 - e^{-t/T_1} \right). \quad (\text{B.34})$$

Au point de vue quantique, la relaxation T_1 correspond au phénomène inverse de celui de la résonance exposé en section B.6 : l’échange d’énergie a lieu depuis les protons récemment excités vers les autres entités chimiques du milieu, jusqu’à équilibre thermique.

Relaxation transversale

La relaxation transversale concerne les échanges d’énergie entre protons voisins, sans dispersion dans le réseau. Dans ce contexte, le terme de phase se réfère à la position angulaire de la projection des moments magnétiques des protons sur le plan (x, y) . La cohérence de phase désigne la rotation synchronisée des *spins* en précession. Dans cette situation M_{xy} est maximale. Le déphasage représente la différence angulaire entre les protons, qui augmente grâce à leurs vitesses de précession différentes à l’arrêt de la radiofréquence. (Weishaupt *et al.*, 2006, p. 8). La diminution exponentielle de l’aimantation nette dans le plan (x, y) , causée par le déphasage des *spins*, est donnée par

la relation B.35 (Tofts, 2009).

$$\frac{dM_{xy}}{dt} = -\frac{M_{xy}}{T_2} \quad (\text{B.35})$$

La solution de cette équation différentielle est la relation suivante, exprimant la disparition de la composante transversale de l'aimantation nette :

$$M_{xy} = M_0 \times e^{-t/T_2}. \quad (\text{B.36})$$

Cependant, cette équation ne correspond pas au SIL mesurée. En effet, le déphasage des *spins* est du à deux processus. En premier lieu, il y a transfert d'énergie entre eux sous l'influence de faibles variations du champ magnétique dans l'environnement local des protons. Ces variations entraînent, comme indiqué par l'équation de Larmor, une variation de fréquence de précession. Ce processus dit de pure interaction *spin-spin* est décrit par la constante de temps T_2 . La relaxation transversale, qui se produit en une durée allant de quelques dizaines de millisecondes (50 pour le muscle strié) à 180 ms pour le liquide céphalorachidien, est plus rapide que la relaxation longitudinale. Par ailleurs, B_0 n'est jamais parfaitement homogène. Le champ magnétique principal varie en effet localement du fait de l'instrumentation ou du contenu de l'échantillon analysé. Ceci provoque une décroissance de M_{xy} encore plus rapide, caractérisée par la constante de temps T_{2^*} , déjà évoquée dans les sections précédentes. Ce deuxième type d'effet peut être annulé par des impulsions de rephasage, dans des *séquences* développées ultérieurement au Chapitre 2. On définit T_2 et T_{2^*} comme les durées nécessaires à la décroissance sur \overline{z} de 63% de l'aimantation nette sous l'effet des phénomènes précédemment évoqués. La relation B.37 relie T_2 et T_{2^*} . Dans cette relation $T_{\Delta B_0}$ représente la composante extrinsèque de la relaxation transversale.

$$\frac{1}{T_{2^*}} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{\Delta B_0}} \quad (\text{B.37})$$

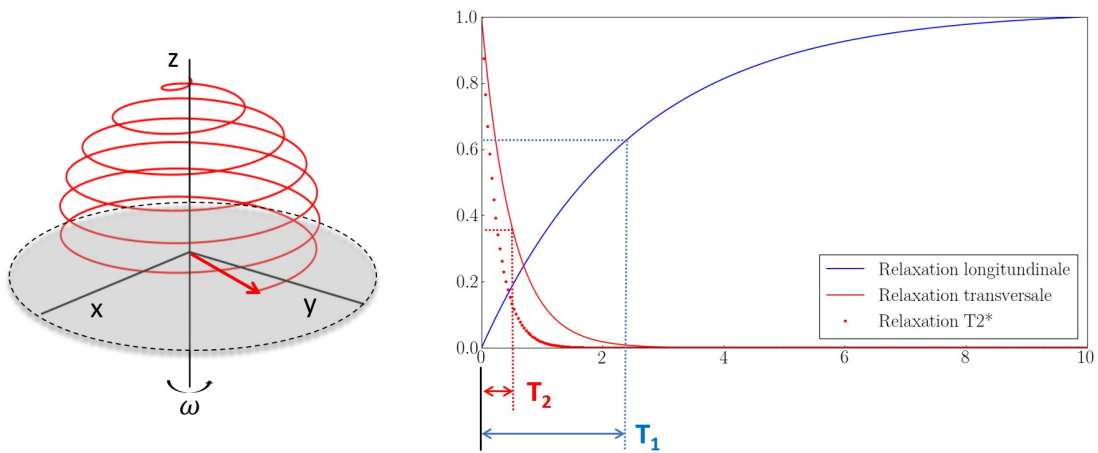


FIGURE B.13 – Illustration du mouvement du vecteur d'aimantation nette lors de la relaxation. Ce vecteur, symbolisé par une flèche rouge, disparaît dans le plan (x, y) tout en *repoussant* sur z .

B.9 Mesures de temps de relaxation

Comme indiqué dans la section précédente, le signal de relaxation des protons ayant subi le phénomène de RMN est formé par une composante longitudinale et une composante transversale. Cette dernière disparaît beaucoup plus rapidement que la composante longitudinale (figure B.13). Il est possible de paramétrer une expérience de RMN pour mesurer les constantes de temps de

relaxation d'un composé (T_1 , T_2 , T_2^*). La chronologie des événements nécessaires à l'élaboration et à la lecture du signal lors de cette mesure est nommée séquence. Au cours d'une séquence l'acquisition du signal est répétée afin d'atteindre un état stationnaire du signal et un rapport signal sur bruit acceptable. Il existe des séquences spécifiques pour chaque temps de relaxation :

- *saturation-récupération* et *inversion-récupération* pour T_1 ,
- *écho de spin* pour T_2 et T_2^* .

Il s'agit avec ces différentes séquences d'exercer sur le signal une *pondération* dite T_1 ou T_2 afin qu'il soit porteur d'une information sur l'une ou l'autre des composantes de relaxation, elles-mêmes causées par des phénomènes physiques ou chimiques différents. Il est à noter que le T_1 des tissus est plus dépendant de B_0 que leur T_2 .

B.9.1 Mesures de T_2 et T_2^* par séquence d'écho de *spin*

Au début des années 1950 Erwin Hahn (1921-2016), spécialiste des radars et sonars, étudie la résonance magnétique nucléaire alors en pleine émergence. Hahn découvre fortuitement que deux courtes impulsions RF de 90° sont à l'origine d'un signal mesurable à distance de la deuxième impulsion. Il qualifie le signal obtenu *d'écho de spin*. Le fait de générer un signal de RMN par des impulsions électromagnétiques courtes est alors à contre-courant de la pratique en vigueur, l'émission continue d'ondes RF par balayage fréquentiel (section B.7, p. 349). Dans un premier temps, ce phénomène est mis à profit par Hahn dans une séquence équivalente à une saturation-récupération (Hahn, 1950). (Figure B.15). Puis, la méthode d'obtention de l'écho est raffinée par Hermann Carr (1924-2008) et Edward Mills Purcell qui ont l'idée d'intercaler une impulsion de rephasage entre l'impulsion de saturation et la lecture du signal (Carr et Purcell, 1954). Ce rephasage permet l'accès au déphasage *intrinsèque* des protons (c'est à dire non engendré par l'hétérogénéité du champ magnétique). En 1958, Saul Meiboom et David Gill proposent de changer la direction de l'impulsion RF : si la RF 90° est appliquée le long de l'axe x , la RF 180° est appliquée selon y . Ce changement permet de remédier à la sous-estimation du T_2 constatée avec la séquence de Carr et Purcell (Meiboom et Gill, 1958). La nouvelle séquence peut être répétée pour former un train d'écho permettant de mesurer le T_2 et le T_2^* avec une meilleure précision que celle qui aurait été obtenue avec la séquence classique.

La séquence d'*écho de spin* (ES) consiste en l'enchaînement décrit ci-après. À la fin de l'émission RF perpendiculaire à B_0 , les protons commencent à se déphaser, causant la perte de M_{xy} . Lors de ce déphasage une impulsion à 180° est émise. Elle a pour effet de rephaser les moments magnétiques des protons. M_{xy} se remet alors à croître jusqu'à atteindre un maximum. À cet instant, le signal rephasé, qualifié d'*écho*, est lu par le système (figure B.14). Le déphasage des *spins* au moment de l'écho est strictement intrinsèque (l'effet de l'hétérogénéité de B_0 étant *annulé* par l'impulsion de rephasage). La séquence d'écho de *spin* permet ainsi d'accéder à la décroissance T_2 *vraie*. L'ES est caractérisée par les paramètres ci-dessous.

- Le temps d'écho (TE) est celui écoulé entre la fin de l'impulsion RF 90° et le maximum du signal de rephasage (centre de l'écho). L'impulsion RF 180° est situé à $\frac{1}{2} TE$.
- Le temps de répétition (TR) est la durée écoulée entre deux impulsions RF 90° . Le TR correspond à un *cycle* de la séquence.

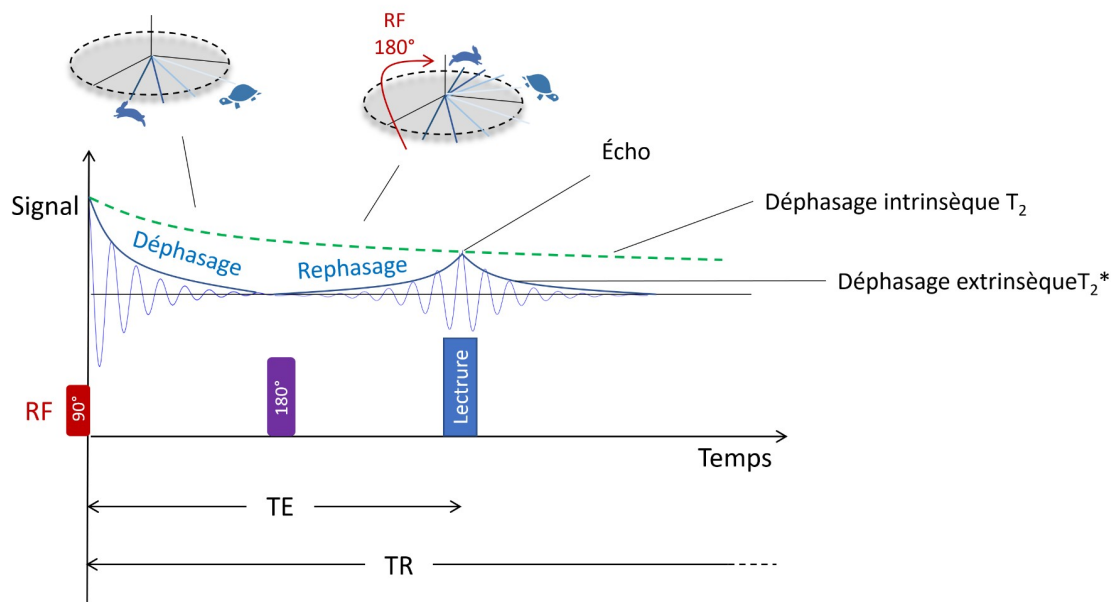


FIGURE B.14 – Chronologie d'un cycle de la séquence d'écho de *spin*. À la fin de l'impulsion RF de 90° les moments magnétiques précessent autour de z avec des vitesses angulaires aléatoirement différentes sous l'effet de facteurs intrinsèques (relaxation *spin-spin*) et extrinsèques (hétérogénéité de B_0). Les protons entament ainsi un processus de déphasage et l'aimantation nette décroît exponentiellement dans le plan transversal. Pour une vision plus intuitive du rephasage, on peut imaginer l'impulsion RF de 180° propulsant les moments magnétiques de vitesse angulaire faible en *tête de course* jusqu'à ce qu'ils soient rattrapés par les moments magnétiques de plus grande vitesse angulaire. Le signal est lu lorsque le rephasage est maximal.

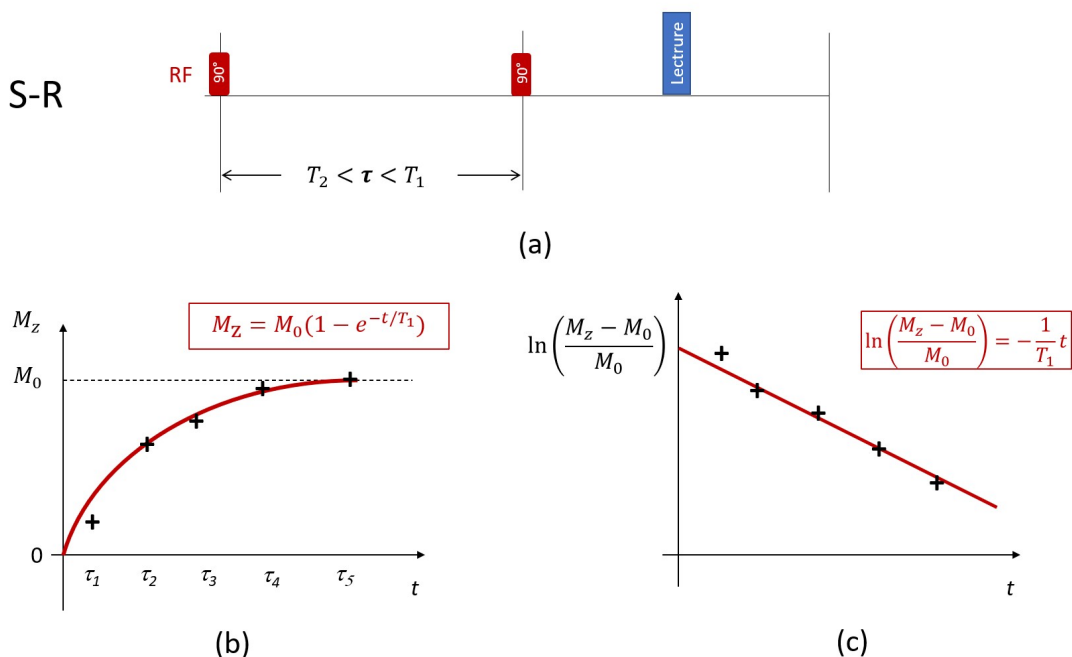


FIGURE B.15 – (a) Chronologie d'un cycle de la séquence de saturation-récupération consistant en deux impulsions RF de 90° séparées par un temps τ . Le signal est acquis après la deuxième impulsion. (b) Construction de la courbe Signal = f(temps) par recueil du signal généré pour des valeurs croissantes de τ . (c) Linéarisation des données. Le facteur $1/T_1$ est la relaxivité R_1 du composé.

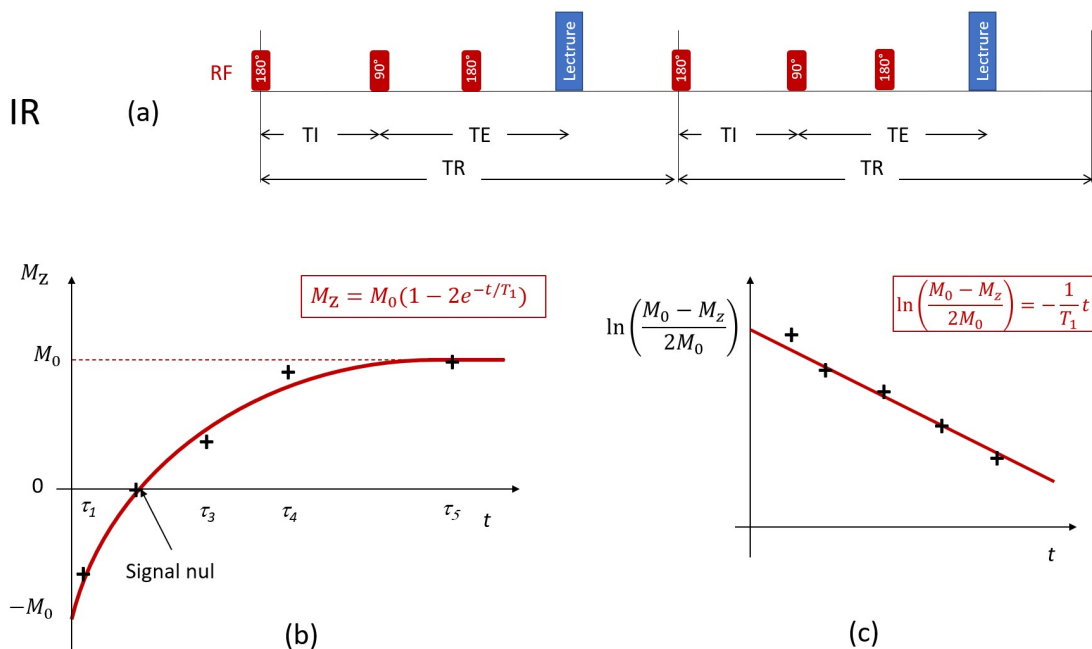


FIGURE B.16 – (a) Chronologie de la séquence d'inversion-récupération consistant en une impulsion RF de 180° associée à un ES. Le signal est acquis sous forme d'écho après l'impulsion à 90° , au cours du deuxième cycle. (b) Construction de la courbe Signal = f(temps) par recueil du signal généré pour des valeurs croissantes de temps d'inversion. (c) Linéarisation des données. Le facteur $1/T_1$ est la relaxivité R_1 du composé.

B.9.2 Différence entre le T_2 et le T_2^*

Le temps T_2^* correspond à la disparition de l'aimantation transversale en l'absence de rephasage. Il est toujours inférieur au T_2 . La relation B.38 exprime le lien entre les temps de relaxation T_2 et T_2^* . Dans cette relation, $1/T_2$ représente les interactions *spin-spin* propres au tissu et ΔB_0 représente l'hétérogénéité du champ magnétique principal.

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0 \quad (\text{B.38})$$

Le T_2^* peut être mis à profit pour mesurer l'hétérogénéité de B_0 , causée par l'instrumentation ou par un phénomène biophysique tel que l'évolution du taux de déoxyhémoglobine dans le sang (effet BOLD, décrit au Chapitre 7).

B.9.3 Mesures de T_1 par saturation-récupération et inversion-récupération

La plus simple des séquences, dite de saturation-récupération, consiste en une série de deux impulsions à 90° . Le délai τ séparant les deux impulsions doit être compris entre T_2 et T_1 . La première impulsion permet de saturer le système. Un retour à l'équilibre partiel s'effectue entre les deux impulsions. La deuxième est émise après la disparition du signal transversal mais avant le retour de l'aimantation nette à l'équilibre. De ce fait, la deuxième impulsion ramène M_z dans le plan de mesure une fois que le vecteur est *porteur* d'une information sur la relaxation longitudinale. La séquence est répétée avec des valeurs de τ croissantes et le signal croissant mesuré à la fin de chaque cycle est reporté sur un graphe Signal = f(Temps). Ceci permet de construire la courbe de la repousse du signal de relaxation longitudinale. Un ajustement des données par la formule B.34 permet d'accéder à T_1 . La linéarisation de l'équation B.34 donne la relaxivité R_1 du composé ($R_1 = 1/T_1$) sous la forme du coefficient directeur de la droite d'ajustement. Illustration en figure B.15, page 358.

Une alternative plus communément utilisée pour la mesure de T_1 est la séquence d'inversion-récupération (IR). Elle consiste en une impulsion de 180° suivie d'une séquence écho de *spin* telle que décrite précédemment. En plus du TR et du TE, elle est caractérisée par un temps d'inversion (TI). La courbe du signal acquis pour différents TI a une allure équivalente à la courbe de saturation-récupération et une ordonnée à l'origine négative. Illustration en figure B.16, page 358.

Références bibliographiques de l'Annexe B

- Bloch F. Nuclear Induction. Physical Review, 70(7-8) : 460–474, October 1946.
- Brown M. A. et Semelka R. C. MRI : basic principles and applications. Wiley-Liss, Hoboken, N.J., 3rd ed edition, 2003.
- Carr H. Y. et Purcell E. M. Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments. Physical Review, 94(3) : 630–638, May 1954.
- Chalk S. J. The Open Spectral Database : an open platform for sharing and searching spectral data. Journal of Cheminformatics, 8(1), December 2016.
- Corio P. Structure of High-Resolution NMR Spectra, 1967.
- Daintith J., Rennie R., et Facts on File I., editeurs. The facts on file dictionary of physics. Facts on File science library. Facts On File, New York, 4th ed edition, 2005.
- Gadian D. G. Nuclear magnetic resonance and its application to living systems. Oxford Science Publication, 1982.
- Guy C. et Ffytche D. An introduction to the principles of medical imaging. Imperial College Press ; Distributed by World Scientific Pub, London : Singapore ; Hackensack, NJ, rev. ed edition, 2005. OCLC : ocm60702964.
- Hahn E. L. Spin Echoes. Physical Review, 80(4) : 580–594, November 1950.
- Meiboom S. et Gill D. Modified Spin-Echo Method for Measuring Nuclear Relaxation Times. Review of Scientific Instruments, 29(8) : 688–691, August 1958.
- Purcell E. M., Torrey H. C., et Pound R. V. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. Physical Review, 69(1-2) : 37–38, January 1946.
- Szántay C., editor. Anthropic awareness : the human aspects of scientific thinking in NMR spectroscopy and mass spectrometry. Elsevier, Amsterdam ; Boston, 2015. OCLC : ocn909329674.
- Tofts P. S. Methods for quantitative relaxation parameter mapping : measuring T1 and T2. page 6, Hawaii, 2009.
- Weishaupt D., Köchli V. D., et Marincek B. How does MRI work ? an introduction to the physics and function of magnetic resonance imaging. Springer, Berlin ; New York, 2nd ed edition, 2006.
- Zorin V., Bernstein M. A., et Cobas C. A robust, general automatic phase correction algorithm for high-resolution NMR data : A new automatic phase correction algorithm for NMR spectra. Magnetic Resonance in Chemistry, 55(8) : 738–746, August 2017.

Liste des acronymes

Symboles | **A** | **B** | **C** | **D** | **E** | **F** | **G** | **H** | **I** | **L** | **M** | **N** | **O** | **P** | **Q** | **R** | **S** | **T** | **U** | **V** | **W** | **Z**

Symboles

¹⁸**F-FDG** Fluorodeoxyglucose, glucose radio-marqué au fluor 18. [6](#), [52](#), [148](#), [153](#), [156](#), [162](#), [166](#), [168](#), [189](#), [226](#), [244](#), [249](#), [250](#), [261](#), [265](#), [266](#), [365](#), [373](#)

²²**Na** Sodium 22. [46](#), [142](#), [145](#), [146](#), [155](#), [367](#)

⁶⁴**Cu** Cuivre 64. [295](#)

⁸⁹**Zr** Zirconium 89. [304](#), [377](#)

A

ACR *American College of Radiology*. [166](#), [167](#), [189](#), [190](#), [199](#), [373](#)

AMM Autorisation de mise sur le marché. [272](#)

ANOVA *Analysis of variance*, analyse de variance. [251](#), [261](#)

ANR Agence Nationale de la Recherche. [7](#)

APD *Avalanche photodiodes*, photodiodes à avalanche. [8](#), [30–33](#), [36](#), [46](#), [51](#), [102](#), [109–111](#), [309](#), [366](#), [370](#), [380](#)

B

BOLD *Blood oxygen level dependant*. [292–297](#), [376](#)

bSSFP *Balanced Steady state free precession*, version équilibrée de la séquence de précession libre en état stationnaire. [232](#), [234](#), [238](#), [265](#), [375](#)

C

CAN Convertisseur analogique-numérique. [41](#), [42](#), [130](#), [370](#)

CGFL Centre Georges-François Leclerc. [7](#), [221](#)

CLI Cerenkov luminescence imaging. [296–298](#)

CMR *Cardiovascular magnetic resonance*, IRM cardiaque. [232](#), [238](#), [240](#), [244–252](#), [254](#), [255](#), [261–265](#), [311](#), [312](#), [375–377](#)

CN Coefficient de normalisation. [51](#), [52](#)

CNA Convertisseur numérique-analogique. [130](#), [370](#)

CNRS Centre National de la Recherche Scientifique. [7](#), [275](#)

CR Coefficient de recouvrement. [180](#)

CTA Convertisseur temps-amplitude. [44](#)

CTR *Coincidence time resolution*, résolution temporelle. [155](#), [181](#), [182](#), [373](#)

D

DEP Direction d'encodage de phase. [247](#), [273](#), [375](#)

DICOM *Digital imaging and communications in medicine*. [114](#), [265](#)

DOI *Depth of interaction*, profondeur d'interaction. [139](#), [154](#)

DOTA *Dodecane tetraacetic acid*, agent chélateur. [275](#)

DP Densité de protons. [79](#)

dSiPM *Digital Silicon photomultipliers*, version entièrement numérique des réseaux de microcellules au silicium en régime Geiger-Müller. [37](#), [112](#)

E

EAS Efficacité absolue de scintillation. [23](#), [24](#)

ECG Électrocardiogramme. [227–232](#), [235](#), [239](#), [244](#), [246](#), [247](#), [250](#), [265](#), [374](#)

- EDP** Efficacité de détection des photons. 34, 35
- EG** Écho de gradient. 81, 82
- EG-EPI** Imagerie écho-planaire basée sur l'écho de gradient. 82–84, 144, 369
- EGFR** Epidermal growth factor receptor. 304
- EM** *Expectation maximisation*, estimation de vraisemblance. 65, 141
- EPI** *Echo-planar imaging*, imagerie écho planaire. 82–84, 101, 102, 147, 152, 154, 155, 295
- ES** Écho de spin. 79–81, 356, 358, 369, 379
- ES-EPI** Imagerie écho-planaire basée sur l'écho de spin. 82–84, 369
- ESR** *Enhanced specular reflector*. 129
- EVP** Effet de volume partiel. 138, 152, 153, 158, 372
- F**
- FA** *Flip angle*, angle de bascule (α). 81, 82
- FBP** *Filtered back-projection*, algorithme analytique de reconstruction par rétro-projection filtrée. 60, 61, 65, 132, 141, 143, 147, 158, 192, 193, 197
- FCS** Fédération de Coopération Scientifique. 7
- FEDER** Fonds Européen de Développement Régional. 7
- FEVG** Fraction d'éjection ventriculaire gauche. 227, 239, 244, 250–256, 259–264, 266, 376
- FLASH** *Fast-low angle shot*. 233, 235, 238, 239, 244, 247, 265, 294
- FMISO** fluoromisonidazole. 295–298
- FOV** *Field of view*, champ de vue. 52, 72, 132, 133, 144, 159, 165–167, 174, 193, 239, 244, 304, 374, 377
- FPGA** *Field Programmable Gate Arrays*, circuit intégré de type réseau de portes programmables *in situ*. 42, 43, 130, 197, 370
- FSE** *Fast spin echo*, écho de spin rapide. 80, 81, 369
- FSMM** *Factored system matrix model*, matrice modélisant la réponse d'un système TEP. 63
- G**
- GIE** Groupement d'intérêt économique. 7
- GM** Geiger-Müller. 23
- GM-APD** *Geiger-Müller avalanche photodiode*, photodiode à avalanche en régime Geiger-Müller. 30, 32, 33
- GMc** . 88–90, 369
- GRE** *Gradient recoiled echo*, écho de gradient. 234, 235, 375
- H**
- HT** Haute tension. 25, 365
- I**
- ICB** Laboratoire Interdisciplinaire Carnot de Bourgogne – UMR CNRS 6303. 7
- ICMUB** Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne. 7
- IEM** Interférences électromagnétiques. 103, 104
- IMAPPI** *Integrated Magnetic resonance And Positron emission tomography in Preclinical Imaging.* 7, 9, 20, 125, 222, 238, 239, 247, 265, 271, 304, 305, 365
- IRM** Imagerie par résonance magnétique. 5
- L**
- LAP** Filtre Laplacien. 251, 252, 254, 256, 261, 263, 376
- LDH** Largeur au dixième de la hauteur. 143, 171–174, 192, 193, 197, 372, 374, 380
- LLD** *Low-level discriminator*, discriminateur de signal de bas niveau. 41, 43, 44, 367
- LMD** *List-mode data*, données mode-liste. 131, 132
- LMH** Largeur à mi-hauteur. 141, 143, 171, 172, 174, 190, 197, 372, 380
- LOR** *Line of response*, ligne de réponse. 47, 50–52, 54, 55, 61, 63, 65, 66, 140, 143, 145, 192, 193, 195–197, 368, 371, 374
- LPM** Libre parcours moyen. 56, 368
- LYSO** Lutetium yttrium orthosilicate, principal cristal scintillateur utilisé en TEP/IRM. 8, 24, 54, 127–129, 139, 147, 197, 309, 380
- M**
- MCA** *Multi-channel analyser*, analyseur multi-canaux. 38, 41, 44

- MEMS** *Multi-écho-multi-slices*, séquence multi-coupes en écho de spin. 81
- MLEM** *Maximum likelihood expectation maximisation*, algorithme itératif de reconstruction des données TEP par estimation de vraisemblance. 65
- MRD** *Maximum ring difference*, différence maximale entre les anneaux pris en considération lors d'une reconstruction TEP. 65, 66, 132, 143–145, 192, 196, 197, 368, 374
- N**
- NECR** *Noise equivalent count rate*. 147, 148, 151, 152, 177–179, 197, 198, 274, 373, 374, 380
- NEMA** National Electrical Manufacturers Association. 61
- NEMA-IQ** Fantôme d'évaluation de la qualité d'image selon le standard NEMA. 141, 152, 153, 156, 158, 180, 181, 373
- NPS** Nanoparticules. 273–276
- O**
- OSEM** *Ordered subsets expectation maximisation*, algorithme itératif de reconstruction des données TEP par estimation de vraisemblance. 65, 66, 132, 153, 156, 175, 181, 192, 197, 222, 240, 244, 266, 275, 297, 304, 373, 377
- P**
- PHA** *Pulse-height analyser*. 37, 41–44, 54, 57, 367
- PIN** *Positive Intrinsic Negative* diode, jonction PN avec région intrinsèque. 29–31, 366
- PIRP** Plateforme d'Imagerie et de Radiothérapie Précliniques du Centre Georges François Leclerc à Dijon. 6, 221, 222, 229, 261, 273, 275, 296, 365
- PMT** photomultiplicateurs. 20, 23–25, 29–33, 38, 46, 155, 365
- PN** Positif-négatif (famille de diode). 28, 29, 366
- PRESS** *Point-resolved spectroscopy*. 167, 190, 191, 372, 374, 380
- PSF** *Point spread function*, fonction d'étalement du point. 138, 141, 152, 156
- PSH** *Persistent switch heater*. 91, 92, 369
- Q**
- QRS** Complexe QRS de l'ECG. 228, 231, 235, 374
- R**
- RE** Résolution en énergie. 155, 156
- RF** Radiofréquence. 72, 80, 81, 84, 86, 94, 95, 99, 102, 104–106, 109, 110, 127, 133, 136, 137, 142, 145, 149, 155, 162, 163, 166, 176–179, 197–200, 356–358, 370, 371, 373, 379
- RGS** *Region growing segmentation*, algorithme de segmentation par croissance de région. 241, 251–253, 255, 256, 261, 262, 265, 266, 376
- RIV** Radiothérapie interne vectorisée. 272
- RMN** Résonance magnétique nucléaire. 5, 71, 72, 82, 84, 94, 100, 101, 136, 137, 160, 165, 167, 168, 190, 191, 232, 341, 343, 345–353, 355, 356, 374, 379, 380
- ROI** *Region of interest*, région d'intérêt. 153, 166, 167, 186, 190, 373
- RS** Résolution spatiale. 138, 140–142, 144, 145, 158, 171, 371
- RSB** Rapport signal sur bruit. 30, 80, 85, 94–96, 102, 103, 147, 166, 167, 189, 190, 199, 200, 229, 232, 239, 240, 245, 265, 273, 274, 298, 347, 349, 369, 373, 375
- RSV** Résolution spatiale volumique. 196, 197
- RX** rayons X. 330, 377
- S**
- SAC** *Single-channel analyser*, analyseur simple canal. 41
- SGRE** *Spoiled gradient recoiled echo*, écho de gradient avec déphaseur. 233, 234, 238, 265, 294, 375
- SIL** Signal d'induction libre. 75, 76, 95, 137, 138, 167, 168, 234, 350, 352, 355, 368, 371, 375, 379
- SiPM** *Silicon photomultipliers*, réseau de microcellules au silicium en régime Geiger-Müller. 6–8, 33–37, 46, 51, 102, 108–112, 127–131, 152, 155, 156, 192, 197, 309, 365, 366, 370
- SOR** *Spill over ratio*. 153, 180, 199, 380
- SPAD** *Single photon avalanche photodiode*. 30
- SSFP** *Steady state free precession*, séquence de précession libre en état stationnaire. 232, 234, 375

- SSRB** *Single-slice rebinning*, procédé de réarrangement axial des données brutes TEP. 65, 66, 132, 143–145, 192, 196, 197, 368
- STIR** *Software for Tomographic Image Reconstruction*. 192
- SUV** *Standardized uptake value*. 265
- T**
- TCC** Théorème de la coupe centrale. 59
- TDM** Tomodensitométrie (*computed tomography*), scanner à rayons X. 5, 99, 100, 113, 166, 188, 310–312, 373
- TE** Temps d'écho. 74, 76, 79, 81, 82, 159, 162, 164–168, 234, 239, 244, 273, 275, 296, 304, 356, 359, 377, 380
- TEMP** Tomographie par émission monophotonique. 54, 65, 293, 296, 311, 312, 329
- TEP** Tomographie par émission de positon. 5
- TF** Transformée de Fourier. 59, 60, 72–75, 77, 349, 350, 379
- TI** Temps d'inversion. 162, 359
- TOF** *Time of flight*, temps de vol. 49
- TOLD** *Tissu oxygen level dependant*. 292–294
- TR** Temps de répétition. 74, 75, 79–82, 144, 159, 162, 164–168, 229, 232–234, 239, 244, 273, 275, 296, 304, 356, 359, 377, 380
- TWC** *Time-walk correction*. 130
- U**
- UB** Université de Bourgogne. 7
- ULD** *Up-level discriminator*, discriminateur de signal de haut niveau. 41, 367
- UMR** Unité mixte de recherche. 275
- V**
- VOI** *Volume of interest*, volume d'intérêt. 153
- VTD** Volume télédiastolique. 227, 244, 246, 251–256, 258, 260–263, 266, 375, 376
- VTS** Volume télésystolique. 227, 244, 246, 251–257, 260–263, 375, 376
- W**
- WIC** *Wire in channel*, configuration possible des bobines supraconductrices en IRM. 87, 369
- Z**
- ZBO** *Zero-boiling off*, cryostat limitant l'évaporation de l'hélium liquide. 90

Table des figures

1	Illustration de la complémentarité des informations apportées par la TEP et l'IRM : exemples de coupes axiales réalisées chez une souris porteuse d'une tumeur solide en position latérale. L'IRM pondérée T_1 (en haut, à gauche) retranscrit avec précision l'anatomie de l'animal. La pondération T_2 (en haut, à droite) met en évidence l'hétérogénéité tumorale. La TEP (en bas, à gauche), réalisée après injection de ^{18}F -fluorodesoxyglucose (^{18}F -FDG) démontre une fixation tumorale majoritairement périphérique. Les données TEP/IRM ont été recalées manuellement pour former l'image située en bas à droite. Examen réalisé sur la Plateforme d'Imagerie et de Radiothérapie Précliniques (PIRP) du Centre Georges François Leclerc à Dijon, sur un système TEP/IRM séquentiel (TEP SiPM et IRM 3T).	6
2	Vue d'ensemble des prototypes du projet IMAPPI. En phase 1, deux systèmes indépendant ont été installés dans la même pièce d'imagerie (TEP : Sedecal, IRM : MR Solutions Ltd). En phase 2A, la TEP (Trifoil Imaging) a été accolée à l'IRM (MR Solutions Ltd) dans la direction axiale. En phase 2B, un <i>clip on</i> TEP de MR Solutions Ltd a été utilisé conjointement avec un aimant sec de 3 T (MR Solutions Ltd) pour des imageries séquentielles. En phase 3, entièrement réalisée par MR Solutions Ltd, la TEP a été totalement intégrée à l'IRM pour permettre l'acquisition simultanée des données morphologiques et fonctionnelles.	9
1.1	Représentation schématique de l'avalanche de Townsend. Le photon initial provoque l'ionisation d'un atome, et par conséquent la création d'une paire de charges, l'une positive (cation), et l'autre négative (électron éjecté). L'électron éjecté devient particule secondaire, et est accéléré vers l'anode sous l'effet du champ électrique. Il provoque l'expulsion des électrons rencontrés sur sa trajectoire, qui à leur tour subissent des collisions. Les recombinaisons entre charges opposées ne sont pas représentées sur le schéma.	22
1.2	Schéma récapitulatif des différents régimes de fonctionnement des détecteurs gazeux. Seuls les trois régimes exploités dans les détecteurs ont été annotés : le régime de la chambre d'ionisation (pas d'amplification des charges), le régime proportionnel (amplification mineure des charges), et le régime Geiger-Muller (amplification majeure des charges).	22
1.3	Schéma simplifié du fonctionnement d'un tube PMT. La haute tension (HT) appliqué est de l'ordre de 1000 V (elle est d'autant plus haute que le nombre de dynodes est important). Seules trois dynodes ont été représentées sur le schéma. Un véritable PMT de système TEP en compte une dizaine. Pour simplifier, la trajectoire des électrons entre les dynodes a été représenté par une ligne droite.	25
1.4	Diagramme de bandes simplifié de l'atome de silicium. Seuls les deux états de plus hautes énergies (E1, E2) sont représentés. L'extrémité droite du diagramme correspond à deux atomes isolés. Les bandes d'énergie de l'atome de silicium en réseau cristallin (distance interatomique de 2.35 Å) sont illustrées à droite de l'axe des ordonnées. Pour un température de 200 K, la largeur de la bande interdite représente 1.1 eV. Un Ångström (Å) équivaut à 10^{-10} mètres.	26

1.5	Schéma simplifié des diagrammes de bandes d'un isolant, d'un semi-conducteur, et d'un conducteur. Les semi-conducteurs sont caractérisés par une bande interdite de largeur raisonnablement faible, permettant aux électrons de gagner la bande de conduction au passage des rayonnements. La région interdite du silicium représente 1.12 eV.	26
1.6	Diagramme illustrant la règle de Klechkowski. Le sens de lecture du diagramme est donné par les flèches rouges.	27
1.7	(a) Semiconducteur intrinsèque ne contenant que des atomes de silicium. (b) Semiconducteur de type <i>P</i> dopé au bore. Présence de trous excédentaires. (c) Semiconducteur de type <i>N</i> dopé au phosphore. Dans cette situation, les électrons sont majoritaires.	27
1.8	Schéma de principe de la jonction PN. La migration des charges majoritaires d'une région vers la région opposée crée au centre de la diode une zone de déplétion dans laquelle les porteurs de charge sont minoritaires. L'accumulation de porteurs de charge aux extrémités de la zone de déplétion crée une barrière de potentiel qui empêche la diffusion des charges de la région N à la région P.	28
1.9	Représentation schématique de deux jonctions PN. (a) Jonction PN polarisée en direct. Cette configuration réduit la zone de déplétion et la barrière de potentiel associée, et autorise la circulation du courant dans la diode. (b) Jonction PN polarisée en inverse. Les électrons du côté N sont attirés par la cathode (borne +) et réciproquement, ce qui augmente sensiblement le volume de la zone de déplétion et la barrière de potentiel. La diode polarisée en inverse s'oppose au passage du courant.	29
1.10	Représentation schématique de la coupe transverse d'une photodiode PIN. Les zones <i>P+</i> et <i>N+</i> sont fortement dopées, respectivement en trous et en électrons. Le gain de la photodiode PIN est unitaire du fait de l'absence d'amplification des charges. Il existe plusieurs design possibles pour ce type de photodiodes.	30
1.11	Répartition des charges majoritaires dans une diode à avalanche, et champ électrique associé. La lettre <i>I</i> désigne la zone intrinsèque, dans laquelle les porteurs de charge sont minoritaires. Le symbole + est utilisé pour les parties fortement dopées.	31
1.12	Schéma de fonctionnement d'une diode à avalanche. Dans certaines APDs, la surface d'entrée des photons est située côté <i>P+</i>	32
1.13	Représentation schématique de trois microcellules d'un SiPM. La résistance colorée en violet permet d'assurer le <i>quenching</i> nécessaire en fin d'avalanche.	34
1.14	Dynamique de la réponse des SiPMs SensL de 3 mm (courbe bleue) et 6 mm (courbe rouge) de côté. On constate la non linéarité de la réponse pour les flux de photons importants, en particulier pour les SiPMs de plus petite dimension. Données extraites de la note technique de SensL relative à la linéarité des SiPMs (SensL Technical Note, Auteurs non communiqués, 2012)	35
1.15	Résultats obtenus par Kolb <i>et al.</i> (2010). Réponse d'un SiPM (graphe de gauche) contenant 8100 microcellules et d'une dalle de 3×3 SiPM (graphe de droite) contenant chacun 3600 microcellules, en fonction de l'énergie des photons incidents. L'axe des ordonnées représente les intervalles de l'analyseur multicanaux associé au couple scintillateur-SiPM (voir en section 1.2.3 p. 41). Plusieurs tensions de polarisation ont été testées au delà de la tension nominale. A droite, le trop faible nombre de microcellules de chaque SiPM de la dalle conduit à un effet de saturation de la réponse pour les hautes énergies, en particulier lorsque la tension de polarisation augmente.	36
1.16	Schéma d'un préamplificateur sensible au voltage. V_i et V_o désignent respectivement les tensions de sortie du détecteur et du préamplificateur. Le composant d'amplification est noté A . C_i désigne la charge du détecteur. R_1 et R_2 désignent les résistances du circuit de préamplification. Illustration adaptée de Dahlbom et al. (2017)	38

1.17	Schéma d'un préamplificateur sensible à la charge. V_i et V_o désignent respectivement les tensions de sortie du détecteur et du préamplificateur. Le composant d'amplification est noté A . C_i désigne la charge du détecteur. R_f et C_f désignent la résistance et la capacitance du circuit de préamplification. Illustration adaptée de Dahlbom et al. (2017)	39
1.18	Effet de l'amplificateur sur la forme des impulsions émises par le préamplificateur. Le signal du préamplificateur, de constante de temps longue, décroît lentement. La version transformée de ce signal, émis par l'amplificateur, consiste en une série d'impulsions brèves, de montée en amplitude rapide, d'amplitude proportionnée par rapport au signal initial. Illustration adaptée de Dahlbom et al. (2017)	40
1.19	Constitution de l'analyseur simple-canal, dont les éléments sont encadrés sur le schéma. L'amplitude du signal (en V) émis par l'amplificateur est comparée aux tensions de fonctionnement du discriminateur à seuil bas (LLD) et du discriminateur à seuil haut (ULD). Lorsque l'amplitude du signal de l'amplificateur est inclus entre ces deux tensions, le circuit logique comparatif déclenche une impulsion de sortie.	41
1.20	Nuage de points représentant les différences de temps dt associées aux différences d'amplitude d'impulsion détectées ΔV (en unités arbitraires). La détermination de la pente de la régression linéaire du nuage de points permet de mettre en oeuvre la correction de <i>time walk</i> pour un système donné. Illustration adaptée de la documentation technique de SensL (SensL User Manual, Auteurs non communiqués, 2012, p. 56)	43
1.21	Horodatage d'un événement et effet de <i>time walk</i> . (a) On constate que la montée en amplitude plus rapide du pulse le plus ample lui permet de franchir le seuil de détection du LLD plus tôt. ΔT correspond à la différence de temps (<i>time walk</i>) entre les deux pulses reçus simultanément par le PHA. La durée T_D correspond au temps mis par le PHA pour produire le pulse de sortie suite à la détection d'une impulsion supérieure au LLD. (b) L'utilisation de pulses bipolaires et d'une méthode d'horodatage basée sur l'annulation du pulse ($V = 0$) permet de s'affranchir de l'effet de <i>time walk</i> . Illustration adaptée de Dahlbom et al. (2017)	44
1.22	Méthode de détection d'un événement en coïncidence. La coïncidence est validée par le circuit logique lorsque la somme des impulsions reçues sur des détecteurs diamétralement opposés dépasse un seuil prédéterminé.	45
1.23	Exemple de spectre en énergie (normalisé au maximum) obtenu sur un des seize détecteurs TEP de l'imageur intégré d'IMAPPI. Acquisition d'une minute avec une source ponctuelle de ^{22}Na de 1 MBq centré dans le champ de vue. La position 511 keV est ici matérialisé par une ligne verticale.	46
1.24	Types de coïncidences pouvant survenir dans le sujet imagé. Les lieux d'annihilation sont matérialisés par la lettre A. (1) Coïncidence vraie. (2) Coïncidence diffusée. (3) Coïncidence aléatoire ou fortuite.	48
1.25	Schéma illustrant le remplissage d'un sinogramme projection d'une source $f(x,y)$ sur une ligne $P(r,\Phi)$	50
1.26	(a) Profils d'une source homogène au centre d'un détecteur annulaire. Du fait de la structure circulaire du détecteur, les photons émis en bord de source pénètrent le cristal avec un angle θ plus important par rapport à sa surface. C'est pourquoi d'avantage de coup sont constatés sur les bords du profil. Cet effet est moins marqué avec les détecteurs octogonaux. (b) Les photons dont la direction dévie de la normale au détecteur interagissent sur une plus longue distance ($l_2 > l_1$) et délivrent donc potentiellement plus d'énergie au cristal. La contribution de ces lignes de réponses au signal des pixels en bordure de fantôme doit être pondérée afin d'obtenir une image homogène.	51
1.27	Illustration de la correction d'atténuation en imagerie TEP.	53

1.28	Relation entre le LPM, représenté par la moyenne quadratique (<i>root mean square</i> , RMS) de sa distribution pour un radioélément (mm), et l'énergie maximale des positons émis par ce même radioélément (MeV). Données extraites de Derenzo (1986)	56
1.29	(a) Simulation Monte-Carlo du parcours de cent positons émis par le fluor 18 dans l'eau. Le point d'émission est au centre de la gerbe. (b) Distribution des parcours moyens de positons dans l'eau pour le fluor 18. Données extraites de l'article de Levin et Hoffman (1999)	57
1.30	Illustration de l'évolution du taux de comptage de l'image reconstruite, exprimé en coups par seconde (cps), en fonction de l'activité de la source imagée. Pour les forts taux de comptage, le temps mort de détection devient important et réduit le nombre d'évènements détectés. Cet effet peut être atténué par une correction adéquate. La plage de linéarité de la relation coups-activité est alors améliorée.	58
1.31	Illustration du théorème de la coupe centrale adaptée de Dahlbom et al. (2017)	60
1.32	Évolution de l'amplitude (A) des filtres rampe et Hann dans le domaine fréquentiel. Contrairement au filtre rampe, le filtre Hann n'amplifie pas les hautes fréquences de l'image et limite ainsi le bruit.	61
1.33	(a) Représentation schématique des l'espacement irrégulier entre les lignes de réponses contribuant à la formation d'une projection. (b) Schéma des LORs possibles dans le plan transaxial sur un système TEP à vingt-quatre cristaux. Figure issue de (Moses, 2011)	61
1.34	Schéma de principe des algorithmes itératifs.	62
1.35	Schéma de principe du SSRB pour un MRD=3. Les LORs obliques de quatre détecteurs sont ramenées sur un même plan transaxial. Dans cet exemple, les $n^2 = 4^2 = 16$ sinogrammes acquis par le système seront réduits en $2n - 1 = 7$ sinogrammes après SSRB.	66
1.36	Illustration de l'erreur commise par le SSRB lorsque la source est décalée du centre transaxial du champ de vue. La ligne pointillée rouge représente le plan transaxial auquel est attribué la LOR après SSRB. La ligne pointillée noire représente le plan auquel devrait être attribuée la LOR dans le cas d'une source décentrée.	66
2.1	IRM de deux cylindres d'eau réalisée par Lauterbur (1973)	73
2.2	Chronologie de la séquence d'écho de spin et utilisation des gradients.	74
2.3	Illustration du théorème de Shannon-Nyquist. Un <i>pas</i> d'échantillonnage supérieur à la moitié de la période temporelle des données sinusoïdales provoque une discrétisation erronée du signal. La fréquence d'échantillonnage doit être deux fois supérieure à la plus haute fréquence du signal pour éviter ces erreurs.	75
2.4	Schéma représentant la collecte des échos dans le plan de Fourier et le lien entre ce plan et l'image finale.	75
2.5	Numérisation du SIL par le système. La durée D_{Acq} est le nombre de points de mesure multiplié par le <i>Dwell time</i> . Le <i>Dwell time</i> D_w correspond au pas d'échantillonnage. La condition de respect du théorème de Shannon-Nyquist est indiquée au dessus du schéma.	76
2.6	Description de l'espace k. On peut distinguer deux zones au sein de l'espace k : une zone circulaire centrale contenant les basses fréquences spatiales, et une zone périphérique contenant les hautes fréquences spatiales.	76
2.7	Illustration du lien existant entre la dimension d'un élément de l'espace k et le champ de vue de l'image résultante. La réduction de l'échantillonnage spatial sur un axe conduit à la réduction de la taille du champ de vue sur ce même axe, et réciproquement.	77
2.8	Illustration des informations contenues dans le plan de Fourier.	78
2.9	Illustration de l'artefact de repliement ou <i>aliasing</i>	78

2.10	Chronologie de la séquence d'écho de spin rapide (FSE) en comparaison avec la séquence d'écho de spin (ES).	80
2.11	Chronologie de la séquence écho de spin multiéchos.	81
2.12	Chronologie de la séquence de EG-EPI.	83
2.13	Chronologie de la séquence de ES-EPI.	83
2.14	Composition typique d'un système d'IRM. Les bobines de <i>shim</i> n'ont pas été représentées sur le schéma. Illustration adaptée de Ansoorge (2016, p. XV)	85
2.15	Schéma représentant une section axiale de supraconducteur de type WIC. Illustration adaptée de Robitaille et Berliner (2006, p. 26)	87
2.16	Schéma du cycle thermodynamique de Gifford-McMahon. Schéma adapté de Ross (2016, p. 129) . Les étapes du cycle sont décrites en section 2.3.2.3. L'étape (3), encadrée, est celle au cours de laquelle la tête froide est activement refroidie.	89
2.17	Coupe sagittale de l'aimant Signa 1.5 T commercialisé par General Electric Healthcare dans les années 1980. Un cryostat GMc à deux étages assure le blindage thermique du supraconducteur baignant dans l'hélium liquide dont l'évaporation est évaluée à 0.2 l/h.	90
2.18	Aimant <i>ouvert</i> de l'IRM installé en 1993 au <i>Brigham and Women's hospital</i> de Boston, permettant une intervention médicale en cours d'examen.	91
2.19	Relation entre la bobine supraconductrice (notée L) générant le champ magnétique principal, le <i>switch</i> (commutateur, noté R) et le <i>persistent switch heater</i> (PSH).	92
2.20	Configuration de Maxwell-pair et de Golay pour les bobines de gradients (respectivement utilisées pour générer des gradients de champ magnétique selon l'axe z et selon les axes x et y). Illustration adaptée de (McRobbie, 2006, p. 174).	93
2.21	Photographie du dispositif de <i>shim</i> passif extrait de l'aimant du système IMAPPI de Phase 3 lors d'une maintenance. On distingue l'agencement de lamelle ferromagnétiques (en gris) autour du cylindre-support s'insérant dans l'aimant.	94
2.22	Illustration de la propagation d'une onde électromagnétique dans le cas d'une polarisation linéaire (à gauche) et d'une polarisation circulaire (à droite).	95
2.23	Schéma illustrant la composition d'une antenne de type <i>birdcage</i> en configuration <i>low-pass</i> (ici représentée verticalement). (a) Boucle <i>end-ring</i> , (b) conducteur ou jambe, (c) un des condensateurs du circuit. En configuration <i>high-pass</i> , les condensateurs sont situés sur les boucles, entre les extrémités des jambes. Le champ B_0 est parallèle aux jambes de l'antenne.	96
3.1	Illustration de la force de Lorentz, qui peut être représentée par la règle des trois doigts de la main droite. \vec{F} est la force de Lorentz, q indique la position de la charge, \vec{v} la direction du vecteur vitesse de la particule, \vec{B} le champ magnétique, θ est l'angle formé par ces deux derniers paramètres.	101
3.2	Illustration de la loi de l'induction électromagnétique à la base de l'apparition des courants de Foucault. Le mouvement d'un aimant à proximité d'une bobine conductrice provoque l'apparition d'une force électromotrice au sein de cette dernière.	102
3.3	Schéma représentant une coupe sagittale d'un système TEP/IRM intégré préclinique typique. L'atténuation et l'absorption des photons gamma entre le lieu d'émission et le détecteur TEP est majorée par la présence du matériel propre à l'IRM : antenne, support d'antenne, blindage électromagnétique. Ces éléments participent à la dégradation du RSB en TEP	103
3.4	Principe du blindage électromagnétique. (a) Le champ électrique \vec{E}_1 provoque une migration des électrons libres au sein du blindage conducteur. (b) Il se crée un nouveau champ magnétique \vec{E}_2 s'opposant au premier, immunisant ainsi l'objet à l'intérieur du blindage.	105

3.5	Évolution de la profondeur de pénétration des ondes RF en fonction de leur fréquence, pour quelques matériaux et alliages. Données issues de Kapil et Sharma (2015)	106
3.6	Exemple de deux systèmes TEP/IRM séquentiels. A gauche, le système <i>Ingenuity TF</i> de Philips Healthcare (clinique), et à droite le système préclinique de MR Solutions Ltd, dans lequel la TEP est proposée sous forme de <i>clip-on</i> pouvant être séparé de l'IRM.	108
3.7	Photographie des trois références commerciales de TEP/IRM cliniques disponibles sur le marché en 2020. De gauche à droite : le système <i>Signa</i> de General Electrics Healtcare, le <i>Biograph mMR</i> de Siemens Healthcare, et le système séquentiel <i>Ingenuity TF</i> de Philips Healthcare.	109
3.8	Vue d'ensemble des principales architectures des systèmes intégrés précliniques pour lesquelles la TEP est dans l'aimant d'IRM. (a) Mise à distance de photomultiplicateurs (PMT) conventionnels, reliés au scintillateurs par fibre optique. (b) Utilisation de photodiodes à avalanche (APD), déportées des scintillateurs. Les APDs et l'électronique de détection sont insérés dans un blindage électromagnétique. (c) Système totalement intégré dans lequel les scintillateurs, les photodiodes (APD ou SiPM) et leur électronique de détection sont intégrés dans un blindage électromagnétique. Figure adaptée de Vandenberghe et Marsden (2015)	110
3.9	Illustration des détecteurs des systèmes décrits par Catana et al. (2006) et Judenhofer et al. (2008)	111
3.10	Photographie du système TEP/IRM intégré de la société Britannique MR Solutions Ltd (a), et du SimPET ⁴ (b) développé à l'université de Séoul. Ces deux systèmes sont basés sur l'utilisation d'un aimant sec, ce qui leur confère un design très compact à hauteur d'homme.	112
3.11	(a) Illustration de la géométrie annulaire du <i>MADPET 4</i> issue de Omidvari et al. (2017) , et (b) extrait de la documentation commerciale de Cubresa Inc au sujet de l'insert NuPET destiné à l'imagerie TEP/IRM simultanée (NuPET, 2020).	113
3.12	Photographie du système TEP/IRM intégré présenté par Hallen et al. (2018) , Weissler et al. (2015) , Wehner et al. (2015)	113
4.1	(a) Photographies de la face avant et de la face arrière du système évalué. (b) Section sagittale médiane de la modélisation 3D du système.	126
4.2	Vue de profil et de face du système TEP hors de l'aimant après retrait de la coque en plastique protégeant le système.	128
4.3	Composition d'un octogone du détecteur. 1- Couche interne de cristal (4 mm), 2- couche externe de cristal (6 mm), 3- guide de lumière (1 mm), 4- SiPMs, 5- support des SiPMs.	128
4.4	Illustration du multiplexage de la dalle de SiPMs, issue de la documentation constructeur (SensL, 2012).	129
4.5	Illustration du multiplexage de la dalle SiPM. En médaillon : photographie de l'assemblage des SiPMs. Le liseré vert (à gauche) correspond à l'espace axial entre les SiPMs appartenant à chacun des deux octogones. À droite, les câbles conduisant l'information vers l'électronique.	129
4.6	Diagramme représentant les interactions entre le détecteur, les <i>event capture boards</i> , et les FPGAs. CAN : convertisseur analogique-numérique. CNA : convertisseur numérique-analogique.	130
4.7	Illustration de la différence de forme entre les impulsions issues des pixels et celles issues des matrices de la dalle de SiPMs. Les flèches bleues sous l'axe des abscisses correspondent aux durées d'intégration des pulses, respectivement (1) 70 ns pour le signal matriciel et (2) 90 ns pour le signal du pixel.	131

4.8	(a) Photographie de la face arrière de l'aimant après retrait de sa coque de protection. L'antenne des gradients, au centre de l'aimant, masque le dispositif de <i>shim</i> passif visible sur l'image de droite. (b) Extraction du dispositif de <i>shim</i> passif entre l'aimant et l'antenne des gradients.	134
4.9	Schéma représentant la relation entre le crycompresseur, contenant un échangeur thermique (flux continu d'eau glacée), et la tête froide insérée dans le cryostat de l'aimant. Cette dernière assure le refroidissement continu des bobines de NbTi par conduction.	135
4.10	(a) Photographie de l'aimant vu du dessous. Au premier plan, le cryostat et ses accessoires.	135
4.11	Aperçu du matériel propre à l'étude d'optimisation du shim passif menée par le constructeur à la livraison de l'imager. (a) Potence permettant de positionner la sonde teslamètre à l'isocentre exact de l'aimant. Un télémètre LASER, situé à l'autre extrémité de l'aimant (non visible sur l'image) facilite la précision du positionnement. (b) Teslamètre assurant la lecture du signal et sa conversion en valeur de densité de flux magnétique. (c) Sonde du teslamètre.	136
4.12	Photographie des antennes RF destinées respectivement (de gauche à droite) à l'imagerie corps entier du rat, à l'imagerie thoracique de la souris, et à l'imagerie cérébrale du rat.	136
4.13	Photographie du local technique contenant les éléments de contrôle du système d'IRM. 1- armoire électrique (détaillée à droite), 2- onduleur assurant une alimentation continue du système, 3- compresseur de la tête froide de l'aimant, 4- dispositif de recapture d'anesthésique, 5- vannes du circuit d'eau glacée participant au refroidissement de l'aimant, 6- contrôleur du circuit de refroidissement des gradients. Image de droite : 7- et 8- générateur d'ondes RF et spectromètre, 9- Contrôleur du shim, 10- contrôleur des gradients, 11- contrôleur de l'aimant et du <i>persistent switch heater</i> , 12- alimentation des gradients.	137
4.14	Encodage des données du signal d'induction libre (SIL) en IRM.	138
4.15	Illustration de l'effet de la profondeur d'interaction sur la résolution spatiale pour un détecteur de type polygone. Illustration adaptée de Mohammadi et al. (2019)	139
4.16	Exemple de montage permettant la compensation des effets de la profondeur d'interaction : cristal en double couche décalée couplé avec des photomultiplicateurs sensibles à la position (PS-PMT) et schéma représentant l'image <i>flood field</i> théoriquement résultante de cette configuration. Illustration extraite de Ito et al. (2011)	140
4.17	Les <i>gaps</i> inter détecteurs dans la direction transaxiale et dans le plan axial provoquent des pertes de LORs. Illustration transaxiale extraite de Hallen et al. (2020)	140
4.18	(a) Position des sources utilisées dans le cadre des acquisitions de RS. (b) Exemple de profil sur l'image d'une source ponctuelle.	142
4.19	Traitement des données de RS : aperçu de la version sommée d'un profil de source ponctuelle acquis au centre du champ de vue et illustration de l'interpolation linéaire permettant l'obtention des abscisses des points d'intersection de la droite $Y = Y_{max}/2$ avec les données.	144
4.20	Illustration du profil de sensibilité typique d'un détecteur TEP.	145
4.21	Aperçu des sinogrammes bruts et masqués d'une acquisition obtenue avec la source ponctuelle, et de l'acquisition de bruit de fond associée.	146
4.22	Exemple de fantôme <i>souris</i> utilisé pour la mesure des taux de comptage selon le standard NEMA-NU4-2008. La source, symbolisée en jaune, est 10 mm plus courte que la longueur du fantôme.	148
4.23	Exemple d'un sinogramme dans sa version brute, masquée, et réalignée. Les lignes diagonales en asignal sont dues aux espaces entre les détecteurs.	150

4.24	Exemple de sinogramme réaligné (figure de gauche) et de projection somme (figure de droite) avec la visualisation de la part des événements (évts) totaux, vrais, et diffusés. Les points C_L et C_R obtenus par interpolation linéaire sont indiqués sur la projection somme.	150
4.25	Présentation des trois inserts du fantôme NEMA-IQ.	152
4.26	Illustration de l'effet de volume partiel. L'EVP provoque deux conséquences : l'équivalent d'un débordement sur l'image d'une source radioactive dans son environnement non radioactif (<i>spill out</i>), et le débordement d'un environnement radioactif dans une zone froide (<i>spill in</i>).	153
4.27	Allure de trois projections somme illustrant les limites à la sélection du pixel d'intensité maximale pour le réalignement des sinogrammes. (a) Cas idéal : forte activité et projection de la source sur le détecteur. (b) Faible activité : la projection somme est extrêmement bruitée du fait de la statistique médiocre de l'acquisition. (c) Même constat. L'important niveau de bruit est ici causé par l'absence de la source dans cette portion du champ de vue. Sur ces sinogrammes, l'estimation des taux d'événements est entachée d'une importante incertitude.	157
4.28	Obtention des cartes de phase. Dans le cadre de notre étude, les données de phase ont été calculées à partir des données brutes d'IRM (dont l'encodage est illustré en figure 4.14)	160
4.29	Illustration du dépliement de phase.	161
4.30	Diagramme illustrant la variété des algorithmes de dépliement de phase. L'algorithme <i>chemin-dépendant</i> (en gras) est celui choisi dans le cadre de cette étude	161
4.31	Illustration de la méthode d'évaluation de B_1 par inversion-récupération. (a) Interpolation des données pour un seul pixel. (b) Carte obtenue pour l'ensemble des pixels de l'image.	163
4.32	Étalonnage de l'angle de bascule α par la répétition des acquisitions avec un angle de bascule croissant. L'écart entre l'abscisse du maximal et la valeur attendue (90°) permet de déterminer la valeur réelle de l'angle de bascule. Ce paramètre est particulièrement critique dans le cadre de la mesure de l'homogénéité de B_1 par méthode du double α	164
4.33	Évaluation de B_1 par la méthode du double angle de bascule en écho de spin. Les deux images représentent les données en écho de gradient acquises avec les deux angles α et $2 \times \alpha$	165
4.34	Chronologie de la séquence PRESS utilisée pour les mesures spectroscopiques.	167
5.1	Résolutions spatiales de la TEP (LMH/LDH) selon le standard NEMA-NU4-2008 (NEMA, 2008) au centre du champ de vue axial, pour les quatre positions de sources. Toutes les mesures ont été réalisées avec l'IRM en condition <i>idle</i>	172
5.2	Résolutions spatiales de la TEP (LMH/LDH) selon le standard NEMA-NU4-2008 (NEMA, 2008) à un quart du centre du champ de vue axial, pour les quatre positions de sources. Toutes les mesures ont été réalisées avec l'IRM en condition <i>idle</i>	172
5.3	Mise en évidence de l'évasement des profils de source provoqué par un artefact en étoilé bien marqué dans la direction tangentielle, visible à partir de la position radiale 10 mm, plus particulièrement au centre axial du champ de vue.	173
5.4	(a) Images transverses du fantôme <i>ultra micro hot spot</i> réalisées en conditions <i>MR idle</i> (ligne du haut) et lors d'une acquisition simultanée de TEP/IRM (ligne du bas). Les paramètres d'affichage de l'image sont identiques (unités arbitraires). De gauche à droite : reconstruction à 1, 5, et 10 itérations OSEM. (b) Représentation graphique d'un profil tracé sur la zone des tiges de 1.2 mm. La zone centrale du fantôme est masquée pour plus de lisibilité.	175

5.5	(a) Profils de sensibilité absolue du système obtenus avec et sans antenne RF. (b) Profils de sensibilité absolue du système obtenu avec les trois conditions d'acquisition. Fenêtre en énergie de 250-750 keV pour les deux jeux de données.	176
5.6	Taux de comptage et NECR obtenus en présence d'une antenne RF, avec le fantôme NEMA type souris (a) et type rat (b). Une fenêtre en énergie de 250-750 keV a été appliquée.	177
5.7	Comparaison des NECR obtenus avec et sans antenne RF. En présence de l'antenne, le pic NECR représente environ 70% de la valeur	178
5.8	NECR mesurés en présence de l'antenne RF pour les différents types d'acquisition.	179
5.9	Suivi de l'évolution de la température moyenne des seize détecteurs du système sur environ 20 h lors des mesures de taux de comptage. La température moyenne lors d'une mesure avec IRM simultanée est supérieure d'environ 4 ° C à celle obtenue en acquisition TEP seule. Par ailleurs, le signal du capteur de température semble plus bruité en condition <i>MR pulsing</i>	179
5.10	Coefficients de recouvrement mesurés dans le fantôme NEMA IQ dans les trois conditions d'acquisition.	180
5.11	Images transverses du fantôme NEMA-IQ réalisées dans les trois conditions d'acquisition. Les paramètres d'affichage de l'image sont identiques (unités arbitraires). Les données sont reconstruites en 3D-OSEM avec 2 itérations, 32 subsets, une taille de voxel de 0.42 mm × 0.42 mm × 0.42 mm. Les données sont corrigées des événements aléatoires et diffusés, de la décroissance, de la normalisation, et du temps mort.	181
5.12	Résultats de la mesure de CTR en conditions <i>MR idle</i> et <i>MR pulsing</i>	181
5.13	Aperçu des spectres en énergie mesurés dans les deux conditions d'acquisition <i>MR idle</i> (a) et <i>MR pulsing</i> (b).	182
5.14	Résultat de la mesure de linéarité de la relation entre l'activité mesurée dans l'image du fantôme et l'activité réelle injectée.	183
5.15	(a) Cartes de la distorsion de B_0 (ppm) mesurée dans le plan coronal médian du fantôme pour les trois conditions d'acquisition. (b) Profil coronal médian de la distorsion de B_0 pour les trois conditions d'acquisition.	184
5.16	(a) Cartes de la distorsion de B_0 (ppm) mesurée dans le plan transverse médian du fantôme pour les trois conditions d'acquisition. (b) Profil transverse médian de la distorsion de B_0 pour les trois conditions d'acquisition.	185
5.17	(a) Cartes de l'homogénéité de B_1 (degrés) mesurée dans le plan coronal médian du fantôme pour les trois conditions d'acquisition. (b) Profil coronal médian tracé sur la carte de B_1 pour les trois conditions d'acquisition. (c) Aperçu de la position de la ROI pour le calcul de l'homogénéité de B_1	186
5.18	(a) Cartes de l'homogénéité de B_1 (degrés) mesurée dans le plan transverse médian du fantôme pour les trois conditions d'acquisition. (b) Profil transverse médian tracé sur la carte de B_1 pour les trois conditions d'acquisition.	187
5.19	(a) Aperçu du recalage entre les images TDM et IRM du fantôme de linéarité des gradients dans le plan coronal. (b) Aperçu du recalage entre les images TDM et IRM du fantôme de linéarité des gradients dans le plan transverse. (c) Déformation des contours du fantôme sur l'IRM par rapport à l'image TDM prise en référence.	188
5.20	RSB mesuré en IRM : TEP débranchée en présence de 188 MBq, TEP <i>idle</i> en présence de 175 MBq, et TEP <i>active</i> en présence de 164 MBq.	189
5.21	Aperçu de la différence de bruit entre une image de repérage (<i>scout view</i>) acquise seule (à gauche) et lors d'une TEP simultanée (droite) sur un fantôme contenant environ 100 MBq de ^{18}F -FDG.	189
5.22	(a) Mesure du RSB par la méthode de l'ACR (ACR, 2015) dans un fantôme homogène, pour une gamme d'activité comprise entre 7 MBq et 147 MBq. (b) Emplacement des ROIs dans l'image.	190

5.23	(a) Aperçu des spectres de RMN acquis pour différentes tailles de cubes avec la séquence PRESS. (b) Spectres RMN obtenus avec les modes <i>TEP idle</i> et <i>TEP pulsing</i>	191
5.24	Exemple d'ajustement Gaussien sur un profil tangentiel pour une source située à 15 mm du centre du champ de vue, à 1/4 du FOV axial. L'évasement provoqué par l'artefact, entraîne une surestimation de la LDH non révélatrice des performances réelles du système.	193
5.25	(a) Avec un système à simple couche de cristal, l'espacement des LORs autorise un rééchantillonnage des données à la moitié du <i>pitch</i> inter cristaux. (b) Avec un système à double couche de cristaux, les LORs ne sont pas espacées régulièrement. Une solution de rééchantillonnage des données consiste à utiliser l'équation 5.1 pour regrouper les données au sein d'un motif compatible avec l'algorithme de reconstruction.	194
5.26	Quelques exemples de LORs obliques axiales au sein d'un système à simple couche (a) et d'un système à double couche (b) de cristaux. Sur un système à simple couche, les LORs de zID équivalent (le zID étant la somme des numéros de cristaux) se croisent au même endroit, sur l'axe de l'imageur. Ce n'est pas le cas sur un système double couche : dans les exemples de la figure (b), on constate que du fait de la double couche, des LORs correspondant à un zID=21 ne se croisent pas sur l'axe.	195
5.27	Influence du MRD sur la résolution spatiale volumique pour les mesures réalisées au centre (a) et à 1/4 du champ de vue (b).	196
5.28	Illustration du gain en taux de comptage (zone hachurée) offert par la mise à jour du firmware du système. Les lignes pointillées représentent le taux de comptage <i>avant</i> mise à jour. (a) Gain sur les coïncidences totales et NECR. (b) Gain sur le taux de coïncidences vraies.	198
6.1	Anatomie du système cardiovasculaire chez le rongeur.	224
6.2	Emplacement des oreillettes (ou <i>atria</i>) et des valves cardiaques.	224
6.3	Tuniques du myocarde.	225
6.4	Fibres conductrices du potentiel d'action cardiaque.	226
6.5	Emplacement des électrodes et du tracé d'ECG chez l'homme.	228
6.6	Schéma du triangle d'Einthoven chez l'animal. Les électrodes sont disposées aux sommets du triangle. Chaque face représente une dérivation du signal électrocardiographique du cœur chez l'animal. La somme des signaux individuels conduit au tracé de l'ECG.	229
6.7	Qualité du signal ECG obtenu avant et après l'optimisation du signal.	230
6.8	Emplacement des électrodes et aperçu du signal cardiorespiratoire mesuré chez le rat au cours de l'étude. Ici, l'animal est équipé de deux tubes de carbones au niveau des membres supérieurs et d'un ballonnet capteur de pression au niveau de l'abdomen. L'ECG est associé à une mesure du signal respiratoire afin de ne réaliser les acquisitions d'IRM qu'au cours du plateau respiratoire.	230
6.9	Principe de la synchronisation du système d'IRM avec le signal d'ECG. Dans notre étude, la captation du signal ECG est assurée par deux électrodes-tubes en carbone. Le signal respiratoire est mesuré grâce à un coussin capteur de pression posé sur l'abdomen de l'animal. Le paramétrage du système de traitement du signal ECG permet d'optimiser la détection de l'onde QRS. La détection d'un complexe QRS est transmise au contrôleur de séquence de l'IRM et déclenche la séquence cardiaque. L'animal est équipé d'un masque diffuseur d'anesthésique, non représenté sur le schéma. La fréquence cardiorespiratoire de l'animal conditionne la durée de l'examen par IRM. La qualité du signal ECG influence celle des images produites.	231

6.10	Illustration de la notion d'état stationnaire, (a) pour l'aimantation longitudinale M_Z , et (b) pour l'aimantation transversale M_{XY} . En réalité, plusieurs dizaines de TR sont nécessaires pour obtenir l'état stationnaire. Des répétitions de la séquence non suivies d'imagerie (<i>dummy cycles</i>) sont utilisées pour atteindre l'état stationnaire.	233
6.11	Chronologie des principales séquences d'imagerie cardiaque en IRM. (a) Séquence GRE conventionnelle. (b) Séquence d'imagerie cardiaque avec gradient déphaseur (en vert), ou SGRE. (c) Séquence de type SSFP, tirant profit de l'aimantation transversale résiduelle. Ce type de séquence permet d'acquérir plusieurs types de signaux (SIL, écho en rephasage, écho en déphasage) apportant des informations différentes sur le plan diagnostique. (d) Équivalent équilibré de la séquence SSFP dite bSSFP, faisant appel à un gradient déphaseur et à un gradient rephaseur. Dans cette séquence l'écho est formé à $TR/2$, à mi-distance des deux impulsions α et $-\alpha$	234
6.12	(a) Remplissage du plan de Fourier en séquence GRE conventionnelle. Le très grand nombre de cycles cardiaques nécessaires à l'acquisition rend cette séquence peu efficace. (b) Équivalent rapide de la séquence GRE. Dans cet exemple, quatre lignes du plan de Fourier sont remplies à chaque cycle détecté (soit un <i>facteur turbo</i> de quatre). Ce nombre, qui conditionne la rapidité de l'acquisition, peut varier en fonction des séquences. Illustrations adaptée de Biglands <i>et al.</i> (2012). Lorsqu'un <i>gating</i> respiratoire est mis à profit, les données ne sont acquises que durant le plateau expiratoire de l'animal.	235
6.13	Méthodologie de l'acquisition des coupes orientées selon le <i>petit axe</i> du cœur à partir des coupes <i>grand axe</i>	238
6.14	Mise en oeuvre du <i>gating</i> rétrospectif en TEP. Dans cet exemple, le cycle cardiaque a été divisé en trois phases. Dans la réalité, le nombre de phases utilisé est très supérieur (typiquement entre 10 et 30 phases). À données équivalentes, plus le nombre de phases est élevé, plus le RSB des images est faible, la quantité totale de signal des données étant divisée par le nombre d'images par cycle.	240
6.15	Diagramme illustrant la diversité des méthodes de traitement des données TEP pour le segmentation du ventricule (liste non exhaustive). Les encadrés colorés désignent les deux familles de méthodes utilisées dans le cadre du traitement des images TEP de nos études. Les encadrés <i>en gras</i> correspondent aux deux méthodes mises à profit par les logiciels MiHeart (seuillage au voisinage) et VivoQuant (Laplacien). L'apprentissage machine (non représenté sur le diagramme), actuellement en plein essor, représente une forme complémentaire de traitement des données dans ce contexte.	241
6.16	Résumé chronologique du protocole de l'étude de faisabilité.	244
6.17	Images obtenues au cours de l'étude de faisabilité : (a) en télédiastole et (b) en télésystole.	245
6.18	Illustration de la dégradation progressive du RSB sur les images de CMR acquises avec le système séquentiel de Phase 2.	245
6.19	Influence du paramètre <i>endocardial thickness</i> de MiHeart sur les VTS (ligne bleue) et VTD (ligne orange) contourés pour un individu du groupe témoin. La ligne pointillée indique le volume mesuré par CMR. Le graphe permet de constater l'absence de paramétrage optimal applicable à la fois à la télésystole et à la télédiastole	246
6.20	Artefacts liés aux interférences électromagnétiques sur le système simultané. La direction d'encodage de phase (DEP) est indiquée par une flèche blanche.	247
6.21	Exemples de fantômes myocardiques destinés à l'imagerie préclinique..	249
6.22	Illustration de la configuration idéale d'un fantôme de cœur en TEP/IRM, et de la version physiquement réalisable de cet objet. La paroi entre (1) et (2) peut être prise en compte en CMR puisqu'elle y apparaît en asignal. En revanche, en TEP, le signal du ventricule et celui de la paroi sont confondus. Le volume ventriculaire est surestimé en TEP, puisqu'il inclut cette paroi.	249

6.23	Fantôme imprimé-3D pour la validation de la mesure des volumes par CMR. . . .	250
6.24	Protocole de l'étude pilote, consistant après la réalisation d'un examen pre-traitement, en l'administration de 15 mg/kg de doxorubine. Les animaux sont ensuite imaged deux, quatre, et six semaines post-traitement.	251
6.25	Aperçu des images en cours d'analyse. (a) Contourage d'une coupe petit axe. (b) Contourage du pseudo-endocarde du fantôme. (c) Analyse par RGS de la TEP. (d) Images TEP filtrée par le LAP.	252
6.26	Résultats de l'étude pilote sur les animaux sains : (a) VTS, (b) VTD, (c) FEVG. S'agissant de la RGS, les résultats permettent de constater l'absence de paramétrage optimal applicable à la fois à la systole et à la diastole. La RGS a été testée avec deux paramétrages différents : les chiffre 0.75 et 0.40 correspondent au paramètre <i>endocardial thickness</i> de MiHeart. Comme expliqué précédemment, il n'existe pas de paramètre idéal couvrant toutes les phases du cycle cardiaque.	253
6.27	Régressions et figures de Bland-Altman pour les mesures répétées analysées par CMR et LAP : (a) VTS, (b) VTD, (c) FEVG.	254
6.28	Régressions et figures de Bland-Altman pour les mesures répétées analysées par CMR et RGS : (a) VTS, (b) VTD, (c) FEVG.	255
6.29	Protocole de l'étude longitudinale. Par rapport au protocole de l'étude pilote, le nombre d'animaux a été porté à dix rats, et un point d'examen à sept semaines post-traitement a été ajouté.	256
6.30	Variabilité inter opérateurs pour le VTS.	257
6.31	Variabilité inter opérateurs pour le VTD.	258
6.32	Variabilité inter opérateurs pour la FEVG.	259
6.33	Comparaison des résultats de VTS, VTD et FEVG obtenus chez les animaux sains.	260
6.34	Régressions et figures de Bland-Altman pour les mesures répétées de l'étude longitudinale. Analyses des images CMR et RGS pour : le VTS (a) , le VTD (b), la FEVG (c).	262
6.35	Régressions et figures de Bland-Altman pour les mesures répétées de l'étude longitudinale. Analyses des images CMR et LAP pour : le VTS (a) , le VTD (b), la FEVG (c).	263
6.36	Résultats de l'analyse longitudinale sur les six semaines d'examen, pour les deux groupes d'animaux. (a) Évolutions des volumes ventriculaires mesurés par CMR. (b) Évolution des FEVG mesurées par CMR.	264
6.37	Aperçu des images en télédiastole (ligne du haut) et en télésystole (ligne du bas) de l'étude longitudinale à 6 semaines : groupe témoin <i>versus</i> groupe traité.	264
7.1	Aperçu des sondes de mesure <i>in vivo</i> de la pression en oxygène. (a) Boîtier de commande de l'OxyLite (Oxford Optronix, UK, https://www.oxford-optronix.com/oxyLite) et sonde de mesure associée (b). (c) Sonde polarographique présentée par Oike <i>et al.</i> (2016)	293
7.2	Origine du signal BOLD. La forte susceptibilité magnétique de la deoxyhémoglobine induit des déphasage locaux se traduisant par une baisse du signal en IRM BOLD.	294
7.3	Chronologie de la séquence mGRE utilisée pour les acquisitions BOLD. La partie encadrée en rouge est répétée pour acquérir une ligne du plan de Fourier à chaque TE.	295
7.4	Acquisition des cartes de T_2^* . (a) Les coupes axiales en multi écho de gradient sont acquises à hauteur de la tumeur greffées sur le flanc de l'animal. (b) Acquisition de six échos par plan de coupe, permettant de construire la courbe de l'évolution du signal en fonction du temps. L'interpolation des données pour chaque pixel de la matrice (six valeurs par pixel) par une méthode du type moindre carrés permet d'estimer le T_2^* . L'affichage de sa valeur pour chaque pixel donne la carte finale (c).	297

7.5	Imagerie TEP/IRM de la distribution d'une molécule marquée au ^{89}Zr , avec <i>gating</i> respiratoire (chez un rat). Image de gauche : IRM seule, séquence FSE-T1w avec $\text{TR} = 1000$ ms, $\text{TE} = 11$ ms, angle de bascule 90° , FOV de $60 \text{ mm} \times 40 \text{ mm}$, matrice de 256×256 pixels. Sur l'image de droite, l'IRM est recalée avec les données TEP reconstruites par algorithme 3D-OSEM avec 2 itérations, 32 <i>subsets</i> , une taille de voxel de 0.56 mm isotrope. Les données TEP ont été corrigées du diffusé, des coïncidences aléatoires, du temps mort, de la décroissance. On note dans le cas présent une fixation essentiellement hépatique et splénique.	304
7.6	Imagerie axiale (a) et coronale (b) de la cochlée chez le rat par IRM (structure millimétrique) réalisée à l'aide d'une antenne neurologique et d'un lit assurant le positionnement stéréotaxique du rat. Les paramètres de séquence sont inscrits dans l'image.	305
7.7	Acquisition des données de CMR avec <i>gating</i> rétrospectif.	311
7.8	Images <i>petit axe</i> en télédiastole et en télésystole d'une acquisition de CMR contenant trente-deux images par cycle cardiaque, obtenues par <i>gating</i> rétrospectif sur le système simultané de 7 T. Acquisition d'une durée de 3 min 35 sec par plan de coupe.	312
A.1	Description schématique des particules du modèle standard.	322
A.2	Diagramme des niveaux d'énergie E_n de l'atome d'hydrogène. La flèche rouge symbolise la transition correspondant à l'absorption de 13.6 eV par l'atome, ce qui conduit à son ionisation. Par convention, les énergies sont représentées sous forme négative.	324
A.3	Diagramme de Segré illustrant la stabilité des noyaux atomiques. Dans ce diagramme les noyaux sont classés par leur nombre de protons Z et de neutrons N . Les noyaux possédant un excès de neutrons se désintègrent par radioactivité β^- , tandis que ceux possédant un excès de protons sont sujets à la radioactivité β^+ . Les noyaux possédant un grand nombre de nucléons (N et Z élevés) se désintègrent par radioactivité α . Ces modes de désintégration radioactive sont détaillés dans la section suivante. Les chiffres indiqués sur les axes correspondent aux nombres dits <i>magiques</i> de Z et N pour lesquels la stabilité nucléaire est élevée.	326
A.4	Schéma comparatif des spectres en énergie des particules β^+ et β^- . L'effet coulombien du noyau provoque une perte d'énergie cinétique par les particules β^- lors de leur émission ce qui se traduit par un <i>retard</i> du spectre de ces particules par rapport à celui des β^+	327
A.5	Évolution temporelle de l'activité d'un échantillon d'une source de fluor 18 ($T_{1/2} = 110$ min). Les valeurs d'activité sont normalisées au maximum de l'activité de l'échantillon. Le trait pointillé bleu indique la position de la première période physique, temps au bout duquel la moitié des noyaux initialement présents dans l'échantillon s'est désintégrée.	329
A.6	(a) Échelle de classement des rayonnements électromagnétiques en fonction de leur fréquence exprimée en Hz et de leur longueur d'onde exprimée en m. (b) Classement schématique des techniques d'imagerie basées sur chaque type d'onde électromagnétique. Les techniques soulignées sont celles faisant l'objet d'un développement particulier dans le cadre de ce manuscrit. Il existe une large zone de recoupe entre les rayons X et gamma. RX et $R\gamma$ diffèrent essentiellement par leur lieu de production, respectivement le cortège électronique et le noyau atomique de l'atome.	330
A.7	Représentation schématique d'une onde électromagnétique. \vec{B} représente le champ magnétique de l'onde, \vec{E} le champ électrique, et \vec{v} sa direction de propagation.	331

A.8	Représentation schématique de l'effet photoélectrique. (a) Le photon incident transmet son énergie à un électron d'une couche profonde du cortège électronique, ce qui conduit à son éjection et à l'ionisation de l'atome. (b) La vacance électronique ainsi créée est comblée par un électron d'une couche externe. Ce réarrangement s'effectue avec émission d'un photon d'énergie caractéristique correspondant à la différence d'énergie entre les deux couches concernées.	332
A.9	Représentation schématique de la diffusion Compton. Le photon incident expulse un électron d'une couche externe en lui communiquant une partie de son énergie. Le photon incident est diffusé d'un angle θ avec sa direction initiale de propagation. .	332
A.10	Prévalence des interactions photon-matière en fonction du numéro atomique (Z) du milieu traversé et de l'énergie des photons. Adapté de IAEA (2005, p. 37)	333
A.11	Transfert d'énergie linéique obtenu dans l'eau par différents émetteurs de particules α potentiellement utilisables en radioimmunothérapie. On constate d'une part la très faible épaisseur d'eau nécessaire à l'absorption des particules alpha, et d'autre part la perte d'énergie brutale en fin de parcours, caractéristique de ces particules massives. Données extraites de Song et al. (2012)	335
A.12	Pouvoir d'arrêt massique de l'eau pour les électrons. Le point noté E_c indique la position de l'énergie critique pour laquelle le pouvoir d'arrêt par radiation devient supérieur à celui par collision. Illustration issue de Shibamoto et al. (2015, p. 38) . .	336
A.13	Représentation schématique du phénomène d'annihilation du positon dans la matière. Exemple pour le fluor 18.	337
A.14	Partie gauche. Schéma bilan de l'interaction des photons dans l'eau. (1) Transmission du photon, (2) rétrodiffusion, (3) absorption - effet photoélectrique, (4) diffusion Compton. En fonction de leur énergie, les photons peuvent traverser plusieurs mètres d'eau. Partie droite. (5) Parcours des particules β subissant collisions et radiation dans la matière. Ce type de particule parcourt généralement quelques millimètres dans les tissus biologiques. (6) Parcours des particules α , arrêtées par quelques micromètres d'eau.	337
A.15	Représentation schématique de l'effet Cerenkov. L'angle θ ou <i>angle Cerenkov</i> est celui formé entre la direction de propagation de la particule supraluminique et la direction d'émission des photons lumineux.	338
B.1	Illustration de l'absence d'aimantation macroscopique dans un échantillon de protons ^1H non soumis à un champ magnétique local. La direction aléatoire des moments magnétiques $\vec{\mu}$ des protons explique que la norme M du vecteur d'aimantation globale \vec{M} soit nulle.	342
B.2	Mouvement de précession (en pointillé vert) d'un dipôle magnétique de moment magnétique $\vec{\mu}$ et animé d'un moment angulaire dans un champ magnétique \vec{B}_0 . .	342
B.3	Schéma représentant l'initiation d'un mouvement de précession de $\vec{\mu}$ dans un champ magnétique \vec{B}_0 lors de l'émission d'un champ magnétique \vec{B}_1 oscillant dans le plan (x, y) . L'angle entre \vec{B}_0 et \vec{B}_E est volontairement exagéré. Illustration adaptée de Szántay (2015, p. 113)	344
B.4	Schéma représentant le mouvement de précession de $\vec{\mu}$ dans un champ magnétique \vec{B}_0 lors de l'émission de \vec{B}_1 oscillant dans le plan (x, y) à la fréquence de Larmor. L'axe du cône formé par la précession de $\vec{\mu}$ est confondu avec \vec{B}_1 . Illustration adaptée de Szántay (2015, p. 115)	345
B.5	Représentation schématique des orientations possibles des moments magnétiques en précession autour du champ magnétique principal. Il existe deux populations de vecteurs, l'une parallèle à \vec{B}_0 , l'autre antiparallèle. La population des vecteurs parallèles à \vec{B}_0 est légèrement supérieure.	346

B.6	Schéma représentant la différence ΔE entre les états d'énergie d'un noyau soumis un champ magnétique statique B_0	347
B.7	Naissance d'une faible aimantation nette dans l'axe de \vec{B}_0 du fait de la différence de population entre les moments magnétiques parallèles et antiparallèles à \vec{B}_0	348
B.8	Exemple d'application de la transformée de Fourier sur une série de 10000 points de mesure d'une fonction cosinus de fréquence égale à 25 Hz. La TF d'une fonction périodique ne contenant qu'une seule fréquence a l'allure d'une fonction de Dirac.	350
B.9	Spectre de résonance du proton 1H de l'éthylacetate de formule $CH_3-COO-CH_2-CH_3$ affiché avec correction de phase. Acquisition sur un aimant <i>300-MHz-NMR</i> (Bruker, USA). Fréquence d'observation de 300.03180 MHz, durée d'acquisition de 3 s. Les fréquences sont exprimées en ppm (abscisses inversées par convention). Données extraites de <i>The Open Spectral Database</i> (Chalk, 2016).	351
B.10	Exemple de données temporelles et fréquentielles de RMN (issues d'une séquence de type <i>1-Pulse</i>). On note sur le graphe de gauche les composantes réelles et imaginaires d'un spectre fréquentiel de 5000 Hz. (L'axe des abscisses a été réduit et centré sur une fréquence de référence pour plus de lisibilité). Le graphe de droite correspond aux deux composantes du signal temporel de la précession libre des protons (SIL). La transformée de Fourier et son inverse permettent le passage de l'une à l'autre des figures. (NB : dans un spectre de RMN les fréquences sont parfois exprimées en abscisses inversées.)	352
B.11	(a) et (d) : Représentations graphiques de l'évolution temporelle des deux composantes orthogonales de M_{xy} . (b) et (c) : Composantes réelles et imaginaires du spectre fréquentiel associé à la composante M_x . (e) et (f) : Composantes réelles et imaginaires du spectre fréquentiel associé à la composante M_y	353
B.12	Exemple de spectre d'amplitude (ici affichée avec la composante réelle du même spectre).	354
B.13	Illustration du mouvement du vecteur d'aimantation nette lors de la relaxation. Ce vecteur, symbolisé par une flèche rouge, disparaît dans le plan (x, y) tout en <i>repoussant</i> sur z	355
B.14	Chronologie d'un cycle de la séquence d'écho de <i>spin</i> . À la fin de l'impulsion RF de 90° les moments magnétiques précessent autour de z avec des vitesses angulaires aléatoirement différentes sous l'effet de facteurs intrinsèques (relaxation <i>spin-spin</i>) et extrinsèques (hétérogénéité de B_0). Les protons entament ainsi un processus de déphasage et l'aimantation nette décroît exponentiellement dans le plan transversal. Pour une vision plus intuitive du rephasage, on peut imaginer l'impulsion RF de 180° propulsant les moments magnétiques de vitesse angulaire faible en <i>tête de course</i> jusqu'à ce qu'ils soient rattrapés par les moments magnétiques de plus grande vitesse angulaire. Le signal est lu lorsque le rephasage est maximal.	357
B.15	(a) Chronologie d'un cycle de la séquence de saturation-récupération consistant en deux impulsions RF de 90° séparées par un temps τ . Le signal est acquis après la deuxième impulsion. (b) Construction de la courbe Signal = f(temps) par recueil du signal généré pour des valeurs croissantes de τ . (c) Linéarisation des données. Le facteur $1/T_1$ est la relaxivité R_1 du composé.	358
B.16	(a) Chronologie de la séquence d'inversion-récupération consistant en une impulsions RF de 180° associé à un ES. Le signal est acquis sous forme d'écho après l'impulsion à 90° , au cours du deuxième cycle. (b) Construction de la courbe Signal = f(temps) par recueil du signal généré pour des valeurs croissantes de temps d'inversion. (c) Linéarisation des données. Le facteur $1/T_1$ est la relaxivité R_1 du composé.	358

Liste des tableaux

1.1	Quelques définitions relatives à l'instrumentation des détecteurs de rayonnements, utiles dans la suite de ce manuscrit. Adapté de Blanc (1997, p. 88)	21
1.2	Comparaison des propriétés de quelques scintillateurs inorganiques utilisés en imagerie médicale. Données extraites des travaux de Valais et al. (2008) . Le GSO, à base de gadolinium, ne peut être utilisé en TEP/IRM du fait de l'effet de susceptibilité magnétique qu'il peut induire. On note la supériorité de l'efficacité absolue de scintillation du LYSO sur celle du LSO.	24
2.1	Résumé de l'effet des paramètres TR et TE sur la pondération de signal obtenue en écho de spin. Un paramétrage de type TR court/TE long est sans intérêt dans le sens où aucun signal ne peut être récupéré dans ces conditions (le signal T_1 n'aurait pas le temps de se former tandis que le T_2 serait éteint).	79
3.1	Description du système Ingenuity TF PET/MRI de Philips et résumé de ses performances mesurées en respect du standard NEMA NU2-2007.	107
3.2	Principales propriétés des systèmes TEP/IRM <i>en ligne</i>	108
3.3	Caractéristiques des trois systèmes de TEP/IRM cliniques commercialisés à l'heure actuelle. Données issues de la revue de la littérature présentée par Jung et al. (2016) . Mesures réalisées dans le respect du standard NEMA-NU2-2012.	109
3.4	Principales propriétés des deux premiers systèmes de TEP/IRM intégrée, issus des universités de Tübingen et de Californie-Davis. Dans le premier système (Catana et al., 2006), une fibre optique conduit le signal du cristal scintillateur aux APDs. Ce procédé a été abandonné dans le cadre du deuxième système décrit deux ans plus tard par Judenhofer et al. (2008)	111
4.1	Caractéristiques du système TEP.	127
4.2	Caractéristiques du système d'IRM. (DI : diamètre interne, DE : diamètre externe.)	133
4.3	Propriétés des deux fantômes NEMA utilisés pour la mesure des taux de comptages.	149
4.4	Paramètres influençant le rapport signal sur bruit en IRM.	166
5.1	Écarts de résolution spatiale (LMH LDH), exprimés en mm, entre la condition opératoire <i>MR idle</i> prise en référence et et les conditions <i>MR pulsing</i> et <i>MR off</i> , pour toutes les positions de source.	174
5.2	Résumé des pic NECR obtenus avec (chiffres en gras) et sans antenne pour les différentes conditions d'acquisition, et pour les deux tailles de fantôme.	178
5.3	Résultats de SOR.	180
5.4	LMH des pics de RMN acquis avec la séquence PRESS.	190
6.1	Ordres de grandeur de quelques données anatomiques et physiologiques du cœur chez l'homme, le rat, et la souris, pour des individus adultes et sains. Données issues de Treuting et al. (2018, pp. 164, 171) et Makowski et al. (2010) . Les données volumiques font références à un volume moyenné sur le cycle et sont données à titre indicatif pour une comparaison d'échelle entre l'homme et l'animal	226

6.2	(Page précédente) Paramétrage de cine IRM cardiaque pour un échantillon représentatif des études impliquant ce type d'examen depuis le début des années 2000.	238
6.3	Exemples de fantômes myocardiques destinés à l'imagerie préclinique.	248
A.1	Tableau récapitulatif des interactions fondamentales du modèle standard.	322

Titre : Contribution au développement d'un système TEP/IRM simultané pour le petit animal: validation physique et expérimentale.

Mots-clés : tomographie par émission de positon, imagerie par résonance magnétique, instrumentation, préclinique, évaluation de performance, imagerie *in vivo*

Résumé :

La tomographie par émission de positon (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont deux modalités hautement complémentaires de l'imagerie médicale et préclinique. L'IRM permet de rendre compte avec précision de la morphologie des organes grâce à son fort contraste tissulaire et à sa haute résolution spatiale. La TEP offre quant à elle la possibilité de suivre le trajet d'un composé radiomarqué dans l'organisme et de quantifier de façon absolue la radioactivité contenue par les tissus sains et pathologiques. Le couplage entre la TEP et l'IRM permet d'envisager l'acquisition simultanée de ces deux types de données, ouvrant de nouvelles perspectives en recherche et en imagerie diagnostique. Ces travaux de thèse ont été menés

au sein du projet IMAPPI, dont l'objectif était de développer un prototype de TEP/IRM simultanée pour l'imagerie du petit animal. Les études de R&D menées en collaboration avec le constructeur ont permis d'optimiser les performances physiques de cet appareil. Une évaluation de ses performances a été menée indépendamment du constructeur. L'absence d'altération majeure des données lors des acquisitions simultanées a également été vérifiée. En outre, les travaux ont permis de mettre en œuvre le réglage fin de l'imageur et de ses accessoires, et la validation de son utilisation *in vivo* chez l'animal dans le cadre d'études biologiques incluant l'imagerie cardiaque dynamique, la biocinétique de composés radiomarqués, ou encore la localisation de l'hypoxie cellulaire.

Title: Contribution au développement d'un système TEP/IRM simultané pour le petit animal: validation physique et expérimentale.

Keywords: positron emission tomography, magnetic resonance imaging, instrumentation, preclinical domain, performance evaluation, *in vivo* imaging

Abstract:

Simultaneous PET/MRI is a dynamic research field of both medical and preclinical domains. The ability of integrated systems to acquire the highly complementarity MR morphological and PET functional data in a single examination paves the way to innovative applications. The hereby document presents a series of experimentations dealing with the performance evaluation and the experimental *in vivo* capacities of such a device. Physical measurements were implemented based on international standards or inspired by articles of reference. The evaluated system

consists of a compact SiPM-based PET subsystem fully integrated in a 7 T preclinical MRI based on the dry magnet technology. Experimentations showed the high sensitivity and the high counting rates capability of the system. No major distortion of data was observed during simultaneous scans. The third part of the manuscript exposes the fin tuning of the system and its accessories. The *in vivo* experimentations performed during this work confirmed both the interest and compatibility of this prototype for several applications.