



Introduction à l'imagerie par Tomographie d'Émission de Positons : définitions, approches de reconstruction et initiation aux isotopes complexes.

Matthieu Moreau

► To cite this version:

Matthieu Moreau. Introduction à l'imagerie par Tomographie d'Émission de Positons : définitions, approches de reconstruction et initiation aux isotopes complexes.. 2019. hal-01660503v2

HAL Id: hal-01660503

<https://hal.science/hal-01660503v2>

Preprint submitted on 21 Mar 2019

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

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

Introduction à l'imagerie par Tomographie d'Émission de Positons

Définitions, approches de reconstruction et initiation aux isotopes complexes

Matthieu MOREAU

Physicien Médical - Docteur en Sciences

matthieumoreau.physmed@gmail.com

Document réalisé à partir du manuscrit de thèse de doctorat de l'auteur

Faculté de Médecine et des Techniques Médicales de Nantes

2014

Les coïncidences sont les pires ennemies de la vérité.

Paul Auster

Table des matières

1	La Tomographie par Émission de Positons (TEP)	1
1.1	Introduction historique	1
1.2	Principe général de l'imagerie TEP	2
1.3	La Physique de l'imagerie TEP en détails	3
1.3.1	Désintégration du radionucléide : émission du positon	4
1.3.2	Annihilation du positon	4
1.3.3	Interactions rayonnement-matière	5
1.3.3.1	Effet photoélectrique	6
1.3.3.2	Diffusion Compton	6
1.3.3.3	Diffusion Rayleigh	8
1.3.4	Chaîne de détection	9
1.3.4.1	Cristaux de détection : scintillateur	9
1.3.4.2	Guide de lumière	10
1.3.4.3	Tubes photomultiplicateurs	10
1.3.4.4	Électronique de détection	11
1.4	Stockage des données	13
1.4.1	Mode-liste des coïncidences	13
1.4.2	Histogramme complet	14
1.4.3	Sinogramme	14
1.5	Limites physiques de quantification en TEP	17
1.5.1	Les différents types de coïncidences enregistrées	17
1.5.2	Effets physiques au sein de la caméra TEP	20
1.5.2.1	Profondeur d'interaction dans le cristal et pénétration	20
1.5.2.2	Diffusion des photons dans les cristaux de détection	21
1.5.2.3	Temps mort	21
1.5.2.4	Variation de réponse du détecteur	22
1.5.3	Effets physiques au sein de l'objet	22
1.5.3.1	Parcours du positon	22
1.5.3.2	Non-colinéarité des photons d'annihilation	23
1.5.3.3	Atténuation des photons	24

1.5.3.4	Diffusion des photons	25
1.5.4	Effet de volume partiel	26
1.6	Initiation aux isotopes complexes : exemple de l'iode-124	27
1.6.1	Isotopes "non-purs" et iode-124	27
1.6.2	Parcours des positons de hautes énergies	29
1.6.3	Photons γ émis en cascade : autres types de coïncidences	30
1.7	Évaluation d'un système TEP	32
1.7.1	Résolution spatiale	32
1.7.2	Taux de comptage	33
1.7.3	Sensibilité	34
1.7.4	Résolution en énergie	35
1.8	Conclusion	35
2	Reconstruction tomographique et corrections des effets physiques en TEP	37
2.1	Mode d'acquisition des données : 2D ou 3D	37
2.2	Ré-échantillonnage des données 3D en 2D	38
2.2.1	Méthode SSRB	38
2.2.2	Méthode MSRB	39
2.2.3	Méthode FORE	39
2.3	Transformée de Radon	40
2.4	Méthodes de reconstructions analytiques	41
2.4.1	Rétro-projection et rétro-projection filtrée 2D	42
2.4.2	Retro-projection filtrée 3D	44
2.5	Méthodes de reconstruction itératives	45
2.5.1	Introduction aux matrices systèmes et reconstructions associées	45
2.5.2	Les cinq composantes d'une méthode de reconstruction itérative	47
2.5.2.1	Paramétrisation de l'image	47
2.5.2.2	Choix du modèle de R	47
2.5.2.3	Choix du modèle d'incertitude sur les mesures	48
2.5.2.4	Détermination de la fonction objectif	48
2.5.2.5	Choix de l'algorithme itératif	49
2.5.3	Algorithmes itératifs déterministes	49
2.5.4	Algorithmes itératifs statistiques	49
2.5.4.1	Algorithme MLEM	50
2.5.4.2	Algorithme OSEM	52
2.5.4.3	Les algorithmes de type MAP	53
2.5.5	Conclusion	54
2.6	Corrections des effets physiques	55
2.6.1	Effets physiques au sein de la caméra TEP	55

2.6.1.1	Temps mort	55
2.6.1.2	Variation de réponse du détecteur : normalisation	55
2.6.1.3	Profondeur d'interaction, pénétration et diffusion dans les cristaux	56
2.6.1.4	Non-colinéarité des photons d'annihilation	57
2.6.2	Effets physiques au sein de l'objet	57
2.6.2.1	Correction d'atténuation des photons	57
2.6.2.1.1	Acquisition des coefficients d'atténuation à partir d'une source radioactive	57
2.6.2.1.2	Acquisition des coefficients d'atténuation à partir d'un TDM	58
2.6.2.1.3	Application de la correction d'atténuation	58
2.6.2.2	Correction de diffusion des photons	59
2.6.2.2.1	Méthodes d'estimations analytiques	59
2.6.2.2.2	Méthodes d'estimation par multi-fenêtrages	60
2.6.2.2.3	Méthodes d'estimation par modélisation	61
2.6.2.2.4	Application de la correction de diffusion	61
2.6.3	Coïncidences fortuites	62
2.6.4	Corrections liées à l'iode-124	63
2.6.4.1	Parcours du positon	63
2.6.4.2	Photons γ émis en cascade	67
2.6.5	Conclusion	69
2.7	Calcul des matrices systèmes	70
2.7.1	Introduction	70
2.7.2	Approches analytiques	71
2.7.2.1	Calcul géométrique de la matrice système	71
2.7.2.2	Ajout d'un modèle analytique de la fonction de réponse du système	72
2.7.2.3	Ajout d'un modèle analytique de la fonction de réponse du système par mesures expérimentales	73
2.7.3	Calcul de la matrice système par une approche Monte Carlo	74
2.7.4	Modèles factorisés	77
2.7.5	Conclusion	79
2.8	Propriétés des images TEP reconstruites	79
2.8.1	Bruit	79
2.8.2	Résolution spatiale	81
2.8.3	Évaluation des contrastes et quantification	81
2.9	Conclusion	83

Liste des tableaux

Il existe de nombreux livres et documents relatifs à l'imagerie TEP et à la reconstruction d'images en général. Cet eBook ne prétend pas apporter de nouvelles connaissances sur le sujet, mais propose une version détaillée et illustrée d'un certain nombre de définitions concernant la physique de l'imagerie TEP ainsi qu'une revue de la littérature associée aux méthodes classiques et modernes de reconstruction d'images en médecine nucléaire. Le document se veut pédagogique et adapté aux étudiants en physique médicale.

Le lecteur trouvera dans ces pages une adaptation des deux premiers chapitres de ma thèse de doctorat réalisée de 2011 à 2014 au sein du Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes-Angers (CRCNA), dirigée et encadrée par le professeur Michel CHÉREL (pharmacien) et le docteur Thomas CARLIER (physicien médical), puis présidée par le docteur Irène BUVAT (physicienne).

L'objectif du travail de thèse a été de mettre en place une approche de reconstruction 3D par modélisation Monte Carlo de la matrice système pour un système TEP pré-clinique pour des applications à l'iode-124, afin d'évaluer l'efficacité, la faisabilité ainsi que la pertinence de ces méthodes sophistiquées dans le cas d'un isotope d'intérêt complexe de part son schéma de décroissance. Le calcul de différents types de matrices systèmes *via* une approche originale a ensuite été mis en place en exploitant des techniques de réduction de variance et de réduction d'espace de stockage, conjointement au développement d'un algorithme de reconstruction tomographique itératif 3D adapté aux matrices systèmes créées. Enfin, des études fondamentales et pratiques ont permis d'évaluer la pertinence de ce type d'approche dans un contexte d'imagerie pré-clinique à l'iode-124.

Bien que secondaire dans un document introductif, la problématique posée par certains isotopes complexes, avec pour exemple l'iode-124, est volontairement intégrée dans les deux chapitres de cet eBook, afin d'initier le lecteur aux défis techniques de la reconstruction d'image. L'imagerie dédiée au petit animal est également mentionnée dans le but d'appuyer l'impact de certains phénomènes particulièrement nuisibles à la quantification absolue et TEP.

Le manuscrit présenté ici est composé de deux chapitres. Le Chapitre 1 définit l'imagerie TEP en clinique et en pré-clinique, et expose les différentes limites physiques venant perturber la quantification, au niveau des éléments de détection et au niveau de l'objet que l'on souhaite étudier. Les problématiques spécifiques à l'utilisation d'isotopes complexes comme l'iode-124 sont précisément décrites, et certaines figures de mérites associées à l'évaluation des performances intrinsèques d'un système TEP sont exposées à titre d'exemple.

Les méthodes de reconstruction tomographique actuellement exploitées en TEP ainsi que les corrections associées sont ensuite exposées dans le Chapitre 2. Les limites de ces corrections dans le cas de l'iode-124 sont alors données, et les algorithmes de reconstruction itératifs associés à un modèle physique précis dans le calcul des matrices systèmes sont alors proposés comme solution à une meilleure quantification. Les différentes approches de calcul de ces matrices systèmes sont ainsi présentées. Ce second chapitre se termine par la description de certaines figures de mérites d'intérêt associées à l'évaluation de la qualité et de la quantification des images reconstruites.

Chapitre 1

La Tomographie par Émission de Positons (TEP)

Ce premier chapitre présente les principes généraux associés à la Tomographie par Émission de Positons (TEP). Après un court historique de la naissance de cette technique, les principaux phénomènes physiques associés à la détection en TEP sont exposés. Nous présentons ensuite les limites physiques de quantification en TEP ainsi que les problématiques spécifiques liées à l'imagerie de l'iode-124.

1.1 Introduction historique

La Tomographie par Émission de Positons (TEP) est une méthode d'imagerie médicale dite *fonctionnelle*, c'est-à-dire qu'elle permet d'obtenir une information sur la fonction des organes, des tissus ou des cellules. Elle est donc complémentaire des techniques d'imagerie médicale dites *anatomiques*, comme la radiographie, l'échographie, la tomodensitométrie (TDM, généralement appelée "scanner X"), ou encore l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui permettent d'obtenir des informations sur la structure des organes, leurs formes, leurs limites, et dans certains cas leurs contenus (structures osseuses, calculs vésicaux, etc...).

C'est dans les années 50 que naît l'idée d'utiliser les émetteurs de positons à vie courte pour des études physiologiques. Les premiers instruments tomographiques à vocation de recherche apparaissent dans le courant des années 60 [Kuhl *et al.* 1963], où l'on a montré la faisabilité d'un examen TEP en utilisant deux détecteurs [Brownell *et al.* 1969]. Dans les années 70 apparaît le premier prototype de système TEP développé par Edward J. Hoffman et Michael Phelps à l'université de Washington (Saint Louis) [Phelps *et al.* 1975]. Les premières images de patients suivent alors rapidement [Hoffman *et al.* 1976], marquant l'arrivée de l'imagerie TEP dans le monde clinique.

Cependant, la qualité des images obtenues reste médiocre compte-tenu des faibles puissances de calcul informatique et du manque de développement d'algorithmes de reconstruction d'images performants.

Les améliorations instrumentales et algorithmiques des années 80 permettent l'apparition au début des années 90 du premier système TEP corps entier [Dahlbom *et al.* 1992] ainsi que du premier système TEP dédié aux études chez le petit animal [Culter *et al.* 1992]. Dans la suite des années 90 et au début des années

2000 apparaissent les premiers systèmes TEP couplés à un tomodensitomètre (TEP-TDM), permettant d'obtenir une information anatomique en même temps que l'information métabolique. Les années 2010 voient arriver sur le marché les premiers systèmes TEP couplés à l'imagerie IRM (TEP-IRM).

Cet outil diagnostique est aujourd'hui de plus en plus utilisé, avec en 2011 en France, 106 caméras TEP réparties sur 217 unités de médecine nucléaire, soit 1 machine pour 620 000 habitants. Ceci correspond à une augmentation de 30% par rapport à l'année 2007 (source : ASN). De plus, la quasi-totalité des TEP actuellement en service en France sont des TEP-TDM.

Les champs d'applications cliniques de l'imagerie TEP sont la cancérologie essentiellement (diagnostique, caractérisation et suivi d'évolution des tumeurs, etc...) puis la cardiologie (étude de viabilité myocardique) ainsi que la neurologie (maladie d'Alzheimer, de Parkinson, épilepsie, pathologies vasculaires cérébrales).

Dans le domaine pré-clinique, l'imagerie TEP du petit animal, appelé micro-TEP (μ TEP), est utilisée pour le développement de nouveaux médicaments ainsi que pour l'étude de nouvelles stratégies thérapeutiques, comme la radiothérapie interne vectorisée β ou α .

1.2 Principe général de l'imagerie TEP

L'imagerie nucléaire, qu'il s'agisse de scintigraphie, de Tomographie d'Émission Mono-Photonique (TEMP) ou de TEP, consiste à injecter au patient, à l'animal ou à un objet test (fantôme), un radiopharmaceutique (ou radiotraceur). Ce médicament est un couplage entre une molécule vectrice (molécule unique, groupement de molécules, protéine, anticorps) aussi appelé *traceur* ou *vecteur*, et un isotope radioactif (ou radioisotope) que l'on appelle *marqueur* (FIGURE 1.1-a et 1.1-b).

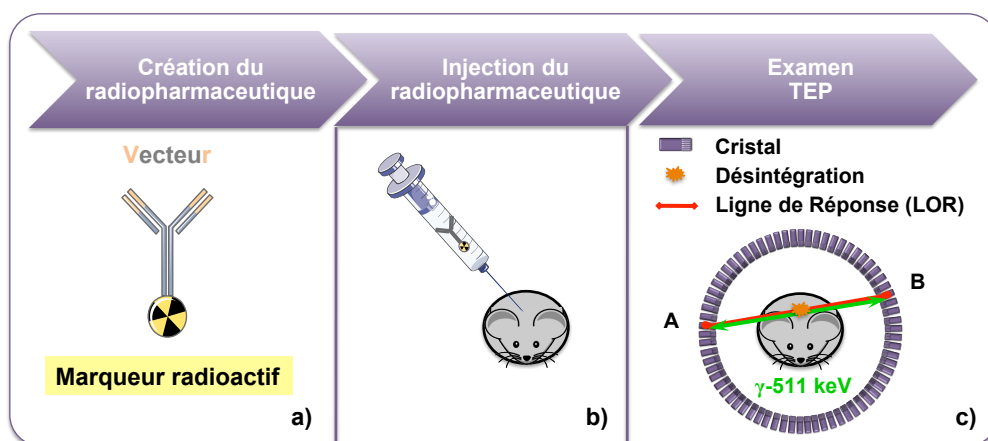


FIGURE 1.1: Schéma représentant le principe d'un examen TEP : a) création du radiopharmaceutique ; b) injection du radiopharmaceutique ; c) détection de l'information sur un anneau TEP.

Le traceur permet la fixation du composé dans l'organisme et est adapté au processus biologique étudié. Le marqueur, quant à lui, permet de repérer le lieu de fixation du radiopharmaceutique *via* l'émission de rayonnements ionisants qui traversent le patient. Le principal radiopharmaceutique employé en TEP est le

fluoro-déoxyglucose associé au fluor-18 (^{18}F -FDG). En effet, cet analogue du glucose marqué au ^{18}F permet de visualiser les cellules ayant un fort métabolisme glucidique, comme les cellules tumorales.

Les radioisotopes injectés en TEP sont des émetteurs de positons (β^+). Suite à la désintégration du radioisotope, le β^+ créé s'annihile avec un électron après un bref parcours dans les tissus, donnant ainsi naissance à deux photons γ de même énergie (511 keV) émis simultanément, de directions quasi-identiques et de sens opposés (FIGURE 1.1-c).

La détection de ces deux photons s'effectue par un ensemble de détecteurs arrangés en anneaux à l'intérieur duquel est positionné le patient, l'animal ou le fantôme. Ces anneaux sont constitués de centaines de cristaux et sont couplés à des modules électroniques permettant un pré-traitement du signal avant que celui-ci ne soit dirigé vers un ordinateur.

C'est la détection en coïncidence temporelle de ces paires de photons qui permet d'estimer la position du radiopharmaceutique à partir de la position d'annihilation mesurée. La projection de leur lieu de détection sur un couple de cristaux est appelée ligne de réponse ("Ligne Of Response" en anglais, ou LOR) (FIGURE 1.1-c en rouge). Durant l'acquisition, la caméra enregistre le nombre d'évènements détectés pour chaque LOR, ainsi que certains paramètres physiques d'intérêt (le temps d'arrivée des deux photons, leur énergie, etc...). L'information contenue dans chaque LOR est alors appelée *projection*, et l'ensemble de ces projections constitue le signal "brut" mesuré. Le passage entre ces projections et l'image médicale finale est appelé reconstruction tomographique.

1.3 La Physique de l'imagerie TEP en détails

Comme nous l'avons vu précédemment, l'imagerie TEP repose sur l'émission de positons. Ceux-ci sont émis par des atomes dans un état instable, que l'on ne trouve pas à l'état naturel. Ils sont généralement produits artificiellement par des cyclotrons ou des générateurs. Ces radioisotopes sont en partie caractérisés par leur temps de demi-vie $T_{1/2}$, qui correspond au temps au bout duquel la moitié des isotopes d'un échantillon s'est désintégrée.

Pour être utilisé dans le cadre de la médecine nucléaire, un émetteur de positons doit répondre à certaines contraintes physiques. Il faut en effet que son temps de demi-vie $T_{1/2}$ soit suffisamment long pour permettre le transport du radiopharmaceutique du cyclotron à l'hôpital, son administration puis le temps d'observation du phénomène physiologique d'intérêt. Parallèlement, ce temps doit aussi être relativement court afin d'éviter une irradiation prolongée des patients et/ou du personnel de soin. Il faut aussi tenir compte des rayonnements supplémentaires potentiellement émis par l'isotope : on choisira préférentiellement des isotopes dont le rapport d'embranchement (*i.e.* probabilité d'émission) des positons est le plus élevé possible. Enfin, l'énergie des positons doit être aussi faible que possible afin de réduire au maximum leur parcours avant annihilation. Le TABLEAU 1.1 résume les caractéristiques des principaux isotopes utilisés en TEP. Ces isotopes sont dit "purs" car ils n'émettent pas de simples photons en plus des β^+ .

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

Tableau 1.1: Caractéristiques des principaux isotopes utilisés en TEP clinique et pré-clinique [Cherry *et al.* 2005]. Le parcours moyen du β^+ étant l'épaisseur nécessaire pour absorber la moitié des β^+ .

1.3.1 Désintégration du radionucléide : émission du positon

Un radioisotope émetteur de positons est un isotope rendu instable à cause d'un excès de protons. Durant le processus de désintégration, un proton (p) du noyau est converti en un neutron (n) *via* la force nucléaire faible. Un positon (β^+) et un neutrino électronique (ν_e) sont alors émis afin d'équilibrer le processus, comme le montre l'équation (1.1) :



L'émission β^+ n'est pas mono-énergétique : on observe un spectre d'énergie continu des positons résultant d'une distribution aléatoire de l'énergie entre le positon et le neutrino considérés. Les probabilités les plus hautes correspondent alors aux partages énergétiques les plus équitables. Le positon est ainsi émis avec un excès d'énergie cinétique qui lui permet de se déplacer dans le milieu environnant (FIGURE 1.2-1).

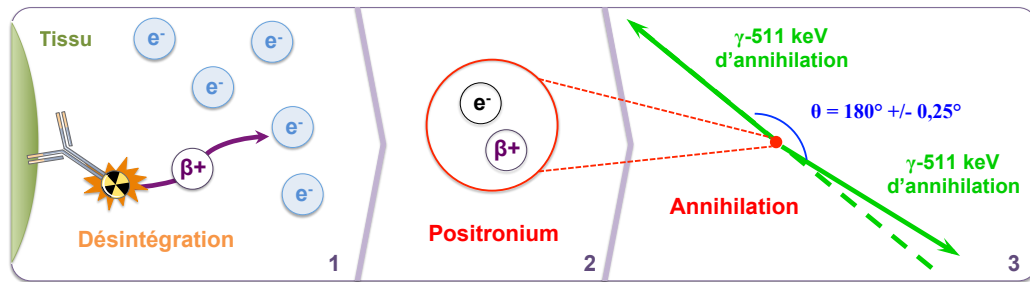


FIGURE 1.2: Schéma représentant les différentes étapes de la désintégration à la génération des photons γ -511 keV : 1) désintégration et parcours du positon jusqu'à la rencontre avec un électron du milieu ; 2) création du positronium ; 3) annihilation du positronium et création des photons γ -511 keV.

1.3.2 Annihilation du positon

Le positon émis va ensuite interagir avec le milieu environnant, en subissant une série de collisions avec les électrons de la matière. Chacune de ces collisions lui fait perdre une partie de son énergie cinétique initiale par ionisation ou excitation. La trajectoire des positons est donc une succession de petits tronçons dont les angles de déviation peuvent être importants. La distance de vol (ou portée) dans la matière, qui

correspond à la distance entre le lieu d'émission et la fin du parcours du positon, est donc toujours très inférieure à la longueur réelle de la trajectoire.

Lorsque le positon a perdu la quasi-totalité de son énergie cinétique, il se combine avec un électron du milieu, formant un système quasi-stable nommé positronium (FIGURE 1.2-2). La demi-vie de cet *atome exotique* est d'une centaine de nanosecondes au maximum, après quoi le positronium s'annihile en laissant place à deux¹ photons γ d'environ 511 keV émis simultanément et en quasi-colinéarité (FIGURE 1.2-3). En effet, avant l'annihilation, le positon possède une énergie cinétique résiduelle et une quantité de mouvement non-nulle. De part le principe de conservation de l'énergie et de la quantité de mouvement, l'énergie des deux photons γ est en réalité légèrement différente de 511 keV, et il existe un effet de non-colinéarité entre eux. La distribution des valeurs que peut prendre l'angle entre les deux photons d'annihilation est estimée par une fonction gaussienne dont la largeur à mi-hauteur ("Full-Width at Half Maximum" en anglais, ou FWHM) est de $0,58^\circ$ [Bailey *et al.* 2005], et on considère en général une déviation moyenne de $\pm 0,25^\circ$. La différence d'énergie entre les deux photons γ est liée à cette non-colinéarité, et est également exprimée par une fonction gaussienne. La relation entre la FWHM de l'angle de non-colinéarité $\Delta\theta$ et la FWHM de la différence d'énergie ΔE des deux photons γ est donnée par l'équation suivante (1.2) :

$$\Delta\theta(rad) = \frac{2\Delta E}{511(keV)} \quad (1.2)$$

Par application de la formule (1.2) avec un angle de $0,25^\circ$, on trouve une différence d'énergie d'environ 2,6 keV entre les deux photons d'annihilation, soit 0,5% de l'énergie moyenne (511 keV). À noter que cette différence d'énergie est complètement négligeable pour les systèmes TEP cliniques et pré-cliniques actuels, dont les résolutions en énergie sont de l'ordre de 10-20% [Iwata *et al.* 1997]. Dans la suite de ce manuscrit, les photons d'annihilation seront appelés photons γ -511 keV.

1.3.3 Interactions rayonnement-matière

Suite à l'annihilation, les photons γ -511 keV se propagent dans le milieu environnant, et subissent eux-mêmes des interactions avec le milieu objet et/ou les éléments de détection de la caméra TEP. Dans les gammes d'énergie concernant l'imagerie TEP, on considère généralement les trois principales interactions suivantes : l'effet photoélectrique, la diffusion Compton et dans une moindre mesure, la diffusion Rayleigh.

L'absorption des photons γ -511 keV au cours de ces interactions suit une loi exponentielle et peut être exprimée sous la forme :

$$I(x) = I_0 \cdot e^{-\int_0^x \mu(E,x)dx} \quad (1.3)$$

où $I(x)$ représente le nombre de photons transmis sans aucune interaction après leur parcours x dans la matière, I_0 le nombre de photons initial considéré et $\mu(E,x)$ (cm^{-1}), la contribution de tous les coefficients d'atténuation linéiques de chaque type d'interactions à une énergie E donnée. On a donc :

$$\mu(E) = \mu_{Photo\acute{e}lectrique}(E) + \mu_{Compton}(E) + \mu_{Rayleigh}(E) \quad (1.4)$$

1. Dans de rares cas ($< 0,003\%$), il peut y avoir plus de deux photons d'annihilation [Phelps 2006].

Chacun de ces coefficients est relié à la section efficace σ_i (en cm^2 par atome), qui traduit la probabilité de chaque interaction i , par la relation suivante :

$$\mu_i(E) = \frac{N_A \rho}{A} \times \sigma_i(E) \quad (1.5)$$

avec N_A (mol^{-1}) la constante d'Avogadro, A (g) la masse atomique du milieu et ρ (g/cm^3) sa masse volumique.

1.3.3.1 Effet photoélectrique

Cet effet correspond à un transfert total de l'énergie du photon γ -511 keV à un électron d'une couche atomique profonde fortement lié à l'atome. Le photon disparaît totalement et l'énergie cinétique perdue est entièrement transférée à l'électron qui est alors éjecté de l'atome. L'énergie du photon γ incident $E_\gamma = h\nu_0$ (avec h la constante de Planck) totalement cédée à l'électron contribue en partie à contrer l'énergie de liaison E_l de cet électron, et l'excédant est récupéré sous forme d'énergie cinétique (FIGURE 1.3).

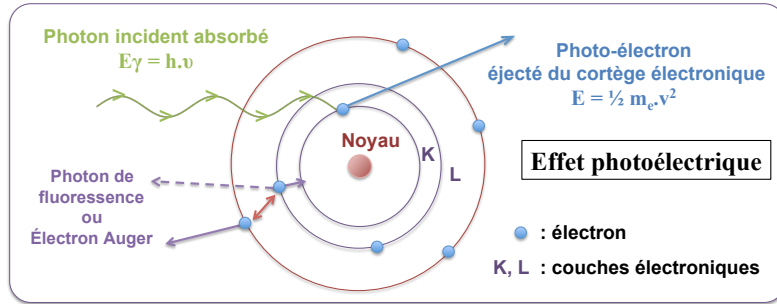


FIGURE 1.3: Schéma représentant le principe de l'effet photoélectrique et les émissions associées.

Dans le domaine énergétique de l'imagerie TEP, la section efficace de l'effet photoélectrique [Knoll 1999] est donnée par la relation suivante :

$$\sigma_{\text{Photoélectrique}} \propto \frac{Z^n}{E^{3,5}} \quad \forall n \in [4; 5] \quad (1.6)$$

On remarque que cet effet est d'autant plus probable que l'énergie du photon est faible et que le numéro atomique Z du milieu est grand. Dans une optique de détection (voir section 1.3.4), il sera intéressant de choisir des matériaux avec un Z élevé.

Suite à l'effet photoélectrique, un réarrangement du cortège électronique s'opère afin de stabiliser l'atome excité. Un électron d'une couche supérieure à l'électron éjecté vient combler la lacune électronique, soit en émettant son excédant d'énergie sous forme de rayonnement X (photon de fluorescence), soit par un échange d'énergie direct avec un électron périphérique qui est éjecté du cortège (électron Auger).

1.3.3.2 Diffusion Compton

La diffusion Compton est un processus incohérent (ou inélastique), ce qui signifie que le photon γ -511 keV incident perd de l'énergie. Au cours de ce processus, un photon γ interagit avec un électron faiblement lié à son noyau (électron des couches électroniques externes) en lui cédant une partie de son énergie initiale

E_γ . Cet électron est arraché du cortège en emportant une énergie E_e , et un photon diffusé est créé avec une énergie E_C (FIGURE 1.4-a).

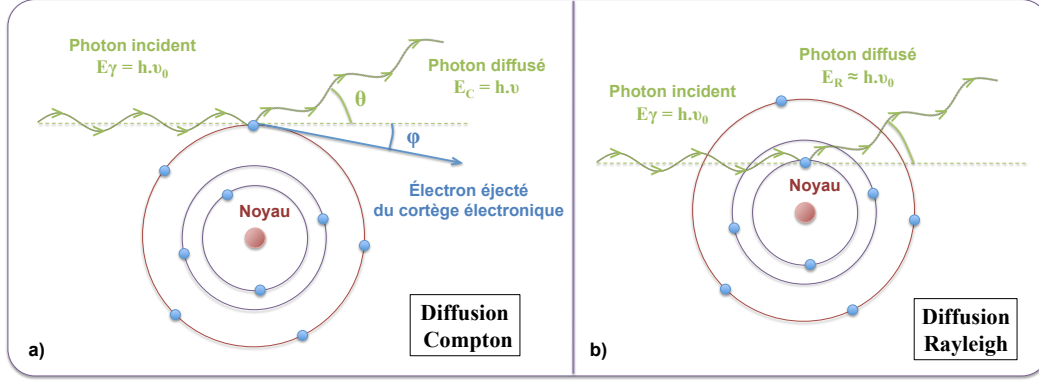


FIGURE 1.4: Schéma représentant a) le principe de la diffusion Compton et b) le principe de la diffusion Rayleigh.

Les lois de conservation de l'énergie et de la quantité de mouvement permettent d'exprimer l'énergie E_C du photon diffusé en fonction de l'angle de diffusion selon la formule suivante :

$$E_C = \frac{E_\gamma}{1 + \frac{E_\gamma}{m_e c^2} (1 - \cos\theta)} \quad (1.7)$$

avec m_e la masse d'un électron au repos ($m_e = 511 \text{ keV}/c^2$), c la célérité de la lumière et θ l'angle de diffusion.

La section efficace de cette interaction est donnée par la relation de Klein-Nishina [Klein and Nishina 1919], et indique que l'effet Compton est d'autant plus probable que le matériau est dense (fonction de ρ) et est inversement proportionnel à E_γ pour des énergies supérieures à 100 keV (équation (1.8)). La diffusion Compton est l'interaction dominante dans les tissus mous (principaux tissus de l'organisme) pour des énergies comprises entre 40 keV et 10 MeV [Gagnon *et al.* 1992].

$$\sigma_{Compton} \propto \frac{\rho}{E_\gamma} \quad \forall \quad E > 100 \text{ keV} \quad (1.8)$$

La distribution angulaire des photons diffusés dans l'angle solide $d\Omega$ autour de θ est aussi donnée par la formule théorique de Klein-Nishina (équation (1.9)) et indique qu'un photon γ a une forte probabilité de n'être que peu dévié de sa trajectoire initiale, et ce d'autant que son énergie est grande. Pour ces énergies, les rétro-diffusions sont donc des phénomènes rares. Dans le cas de l'imagerie TEP, l'équation (1.9) se simplifie puisque l'énergie des photons γ est d'environ 511 keV ($\frac{E_\gamma}{m_e c^2} = 1$).

$$\frac{d\sigma_{Compton}}{d\Omega} = r_e^2 \left[\frac{1}{1 + \frac{E_\gamma}{m_e c^2} (1 - \cos\theta)} \right]^2 \left[\frac{1 + \cos^2\theta}{2} \right] \left[1 + \frac{(\frac{E_\gamma}{m_e c^2})^2 (1 - \cos\theta)^2}{(1 + \cos^2\theta) [1 + \frac{E_\gamma}{m_e c^2} (1 - \cos\theta)]} \right] \quad (1.9)$$

La FIGURE 1.5 donne comme exemple l'ensemble des sections efficaces $d\sigma_{Compton}/d\Omega$ pour une énergie de photon incident égale à 511 keV.

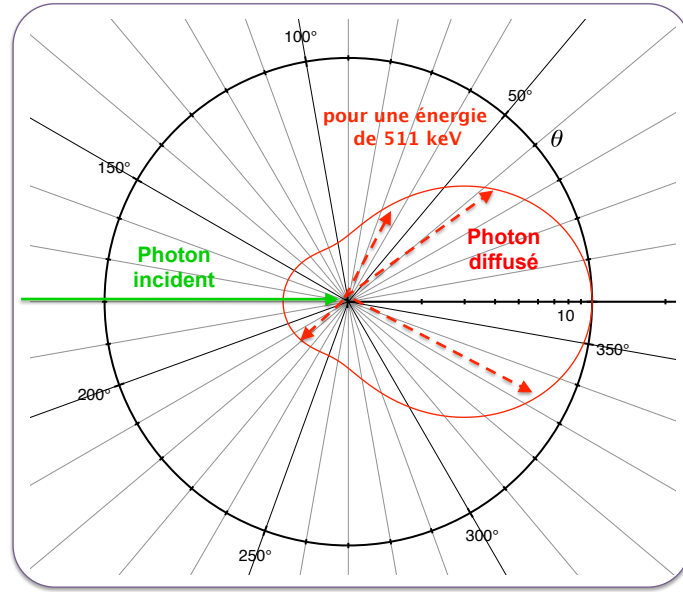


FIGURE 1.5: Courbe représentant la section efficace de diffusion Compton d'un photon incident de 511 keV en fonction de l'angle diffusé θ . Cette section efficace est proportionnelle à la longueur du segment joignant le centre du graphe et le point de la courbe rouge considérée (représentée par les flèches rouges).

1.3.3.3 Diffusion Rayleigh

La diffusion Rayleigh est un processus cohérent (élastique), ce qui signifie que le photon γ incident est dévié sans perte d'énergie. Cet effet concerne les photons de basses énergies qui passent à proximité d'électrons fortement liés à l'atome (FIGURE 1.4-b). Dans ce cas, l'électron n'est pas éjecté du cortège et les transferts énergétiques à l'atome sont négligeables.

La section efficace de cette interaction augmente avec le carré du numéro atomique Z du milieu et est proportionnelle à sa densité. Cependant, elle est inversement proportionnelle à l'énergie du photon incident (équation (1.10)). Dans les gammes d'énergie encadrant les photons γ -511 keV, cet effet est négligeable aussi bien dans les tissus biologiques que dans le système de détection comparé à l'effet photoélectrique et à la diffusion Compton.

$$\sigma_{Rayleigh} \propto \frac{\rho Z^2}{E_\gamma} \quad (1.10)$$

En imagerie TEP, que l'on s'intéresse au milieu à imager ou au système de détection, on considérera alors que les interactions physiques dans les matériaux sont limitées à l'effet photoélectrique et à la diffusion Compton, et on aura :

$$\mu(E) \approx \mu_{Photoélectrique}(E) + \mu_{Compton}(E) \quad (1.11)$$

Le TABLEAU 1.2 donne les coefficients d'atténuation linéique à 511 keV pour chacune de ces deux interactions pour trois des principaux cristaux de détection utilisés en TEP (BGO, LSO, GSO) et pour les principaux tissus biologiques.

Matériaux	Tissus mous	Os	BGO	LSO	GSO
$\mu_{Photoélectrique}$ (cm ⁻¹)	0,00002	0,001	0,40	0,30	0,18
$\mu_{Compton}$ (cm ⁻¹)	0,096	0,169	0,51	0,58	0,46
μ_{Total} (cm ⁻¹)	$\sim 0,096$	0,17	0,96	0,88	0,70

Tableau 1.2: Tableau donnant les coefficients d'atténuation linéique à 511 keV pour chacune des interactions Photoélectriques et Compton pour les principaux tissus biologiques et les trois des principaux cristaux de détection utilisés en TEP : le germanate de bismuth (BGO), l'oxyorthosilicate de lutétium (LSO) et l'oxyorthosilicate de gadolinium (GSO) [Phelps *et al.* 2006, Knoll 1999, Seeram 2008].

1.3.4 Chaîne de détection

La fonction d'un système TEP est de détecter les photons γ -511 keV qui ont quitté le milieu objet. Le matériau utilisé à l'entrée de la chaîne de détection doit donc posséder une forte propension à stopper des photons γ ayant une énergie d'environ 511 keV, soit un coefficient $\mu(511\text{keV})$ élevé. Il est préférable que le rapport $\mu_{Photoélectrique}/\mu_{Compton}$ soit lui aussi le plus élevé possible. En effet, l'effet photoélectrique correspond à un dépôt d'énergie local complet, tandis que la diffusion Compton peut engendrer de multiples interactions avec les éléments de détection voisins, entraînant des difficultés de localisation de l'interaction (cf section 1.5.2.2).

Les autres éléments de la chaîne servent à amplifier et à localiser le plus précisément possible le lieu et l'énergie d'interaction.

La FIGURE 1.6 schématise l'ensemble des éléments qui constituent une chaîne de détection classique utilisée en TEP et qui participent à l'optimisation de la détection.

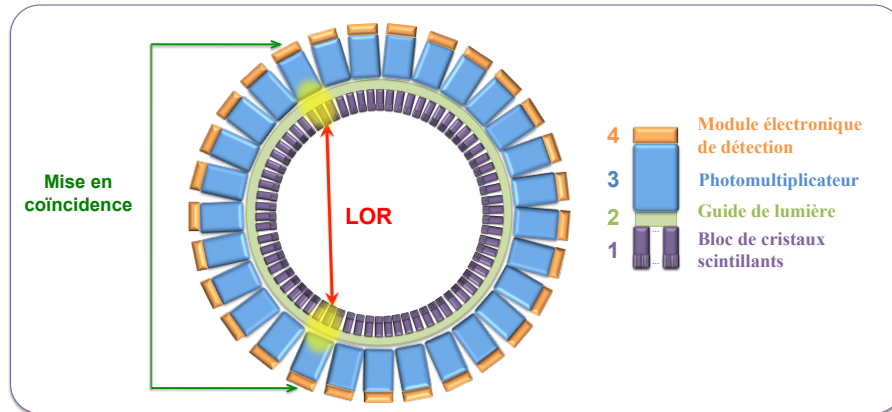


FIGURE 1.6: Schéma représentant une coupe transverse des principaux éléments constituant la chaîne de détection d'une caméra TEP standard.

1.3.4.1 Cristaux de détection : scintillateur

La première étape dans la chaîne de détection est donc l'interaction des photons γ -511 keV avec les scintillateurs (FIGURE 1.6-1). Ces scintillateurs sont généralement arrangés en cristaux de petites dimensions, et ont pour fonction de convertir les photons incidents de hautes énergies en photons lumineux. Ces

photons lumineux, d'énergies plus faibles, sont ainsi compatibles avec le fonctionnement des tubes photomultiplicateurs, autres éléments de la chaîne de détection. L'émission lumineuse est isotrope et directement proportionnelle à la quantité d'énergie déposée par les photons γ -511 keV incidents [Knoll 1999]. La forme d'un cristal est le plus souvent parallélépipédique avec une face d'entrée de section carrée et de petites dimensions (de l'ordre du millimètre en TEP pré-clinique) devant sa longueur (supérieure à une dizaine de millimètres). Ces caractéristiques géométriques ont pour but d'optimiser la sensibilité de détection tout en préservant une bonne résolution spatiale.

Les scintillateurs sont caractérisés principalement par leur densité ρ (directement liée au pouvoir d'arrêt des photons γ -511 keV incidents), leur efficacité de conversion η des photons γ -511 keV en photons lumineux, le temps τ nécessaire à l'émission des photons lumineux après le dépôt énergétique des photons γ -511 keV, la gamme de longueur d'onde de la lumière émise et la transparence du cristal scintillant. Le TABLEAU 1.3 résume les caractéristiques des principaux cristaux actuellement utilisés en imagerie TEP.

Cristaux scintillants	BGO	LSO	GSO
Densité ρ (g.cm ⁻³)	7,13	7,40	6,71
Efficacité η (photons/511 keV)	4 200	13 000	4 600
Décroissance τ (ns)	300	~ 40-50	~ 60
Atténuation linéique μ (511 keV) (cm ⁻¹)	0,96	0,88	0,70
Ratio Photoélectrique/Compton	0,78	0,52	0,35

Tableau 1.3: Tableau donnant les principales caractéristiques ainsi que certains paramètres associés à trois des principaux cristaux scintillants utilisés aujourd'hui en TEP clinique et pré-clinique [Knoll 1999]. Certains paramètres peuvent varier selon la pureté du cristal, les conditions de température et de pression ainsi que de l'hygrométrie ambiante.

1.3.4.2 Guide de lumière

Après interactions au sein des cristaux scintillants, le signal lumineux doit être transporté jusqu'aux tubes photomultiplicateurs (TPM), prochaine étape de la chaîne de détection (cf section 1.3.4.3). Un guide optique d'indice de réfraction proche de celui des cristaux est interposé entre ceux-ci et le TPM concerné (FIGURE 1.6-2). Les dimensions de ce guide sont soigneusement choisies afin d'être adaptées à la forme de l'interface d'entrée des TPM.

Ce guide permet également une augmentation de l'efficacité de collection de la lumière sur les TPM, en comblant les espaces morts existants entre chaque TPM.

1.3.4.3 Tubes photomultiplicateurs

La majorité des systèmes TEP utilise des tubes photomultiplicateurs (TPM) (FIGURE 1.6-3) comme convertisseur de photons lumineux en courant électrique [Hamamatsu 1994], bien qu'il existe aujourd'hui d'autres systèmes, comme les modules SiPM issus des technologies APD ("Avalanche PhotoDiode", [Renker 2002]) [Schaart *et al.* 2008]. La lumière provenant du guide optique est transmise au travers de la fenêtre d'entrée (FIGURE 1.7-1) du TPM et vient exciter la photocathode (FIGURE 1.7-2). La photocathode est

constituée d'un matériau très fin capable de libérer le maximum d'électrons par effet photoélectrique à partir de l'énergie lumineuse incidente. La probabilité qu'un photon lumineux libère un électron, appelée *efficacité quantique*, est liée à la sensibilité globale du TPM.

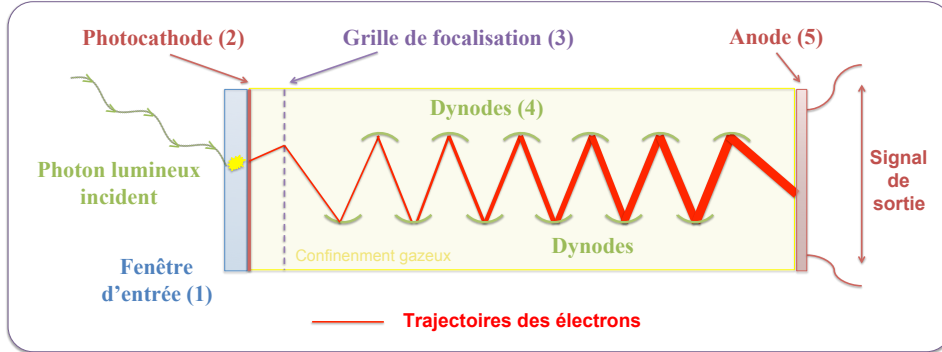


FIGURE 1.7: Schéma de principe en coupe d'un tube photomultiplicateur (TPM).

Une forte différence de potentiel accélère les électrons ainsi formés sur la photocathode et les dirige vers la première dynode (FIGURE 1.7-4) après focalisation (FIGURE 1.7-3). Les électrons déposent leur énergie sur cette dynode qui à son tour génère quelques électrons (de 3 à 5 électrons secondaires par électron incident). Le rapport entre le nombre d'électrons secondaires émis et le nombre d'électrons incidents est appelé *coefficient d'émission secondaire* ρ . Ces électrons secondaires sont dirigés vers une autre dynode, où ils génèrent à leur tour de nouveaux électrons secondaires (FIGURE 1.7-5). Le processus se poursuit grâce à l'application d'un potentiel électrique croissant entre les dynodes suivantes. Généralement, les TPM sont constitués de 10 à 15 dynodes, cette dernière étape étant alors répétée 10 à 15 fois.

L'ensemble des électrons en sortie de la dernière dynode est collecté par l'anode (FIGURE 1.7-6), et un signal électrique mesurable proportionnel au nombre de photons lumineux incidents est ainsi créé. Le *gain* G (ou amplification) du TPM est donné par la relation suivante (1.12) :

$$G = \rho^n \quad (1.12)$$

où n est le nombre de dynodes. Typiquement, le gain d'un TPM est compris entre 10^5 et 10^8 .

En pratique, plusieurs cristaux de détection sont associés au même TPM, ce qui se traduit par une perte d'information sur la localisation de l'interaction du photon incident avec les cristaux. Ce phénomène affecte particulièrement l'imagerie TEP du petit animal, où l'on cherche à visualiser des zones millimétriques. Pour s'affranchir au maximum de ce biais, les TPM employés dans les systèmes actuels sont sensibles à la position de détection, grâce à la juxtaposition de plusieurs canaux de dynodes selon la surface d'entrée. L'anode est quant à elle pixelisée afin de discriminer la position finale de détection.

1.3.4.4 Électronique de détection

Le signal analogique en sortie du TPM est récupéré par un module électronique et subit différents traitements avant d'être stocké pour utilisation.

Première discrimination énergétique

Une première sélection est appliquée afin d'éliminer les photons incidents ayant une énergie faible. Ceci permet de retirer les photons provenant du rayonnement ambiant (rayonnement cosmique et rayonnement environnant dû à d'autres systèmes électroniques) et les photons d'annihilation ayant fortement diffusé et donc d'énergies très inférieures à 511 keV. Ce premier seuil de faible énergie permet aussi d'éliminer une partie du bruit de fond qui sature l'électronique et dégrade le signal.

Conversion analogique-numérique

Suite à la discrimination énergétique, le signal analogique restant est converti en signal numérique, afin d'être stocké et traité. Le temps de détection de cette impulsion est échantillonné et transposé dans le référentiel du système TEP commun à tous les modules de détection. L'énergie enregistrée et associée à la détection est définie en fonction du pic de l'impulsion.

Calcul de l'énergie et de la position du photon incident

Chaque TPM est relié à un nombre de cristaux supérieur au nombre de canaux de dynodes. De plus, les photons incidents peuvent diffuser au sein des cristaux et déposer des fractions d'énergie à plusieurs endroits de la fenêtre d'entrée du TPM. Afin de remonter à la position moyenne de détection d'un photon donné, le barycentre des dépôts énergétiques au sein des différents TPM est calculé grâce aux équations suivantes (1.13) :

$$X_G(\gamma) = \frac{\sum_i X_i E_i}{\sum_i E_i} \quad ; \quad Y_G(\gamma) = \frac{\sum_i Y_i E_i}{\sum_i E_i} \quad ; \quad E_{Totale}(\gamma) = \sum_i E_i \quad (1.13)$$

où X_i et Y_i sont les coordonnées transverses des différentes interactions au sein des TPM, E_i les dépôts d'énergie locaux associés et $X_G(\gamma)$, $Y_G(\gamma)$, $E_{Totale}(\gamma)$ les coordonnées transverses du barycentre et l'énergie totale considérée.

L'énergie totale est quant à elle calculée comme étant la somme de tous les dépôts d'énergie ayant lieu dans tous les TPM au même instant.

Corrections en ligne du signal

En pratique, la réponse impulsionnelle d'un TPM n'est pas homogène sur toute sa fenêtre d'entrée, avec notamment une réponse maximale au centre et minimale aux bords. De plus, chaque TPM est légèrement différent des autres dans sa construction et il existe des "zones mortes" entre chacun d'eux où aucun signal n'est enregistré. L'ensemble de ces effets induisent des erreurs dans le calcul des localisations et des énergies des événements détectés.

Des corrections sont donc implémentées directement au niveau des modules électroniques afin de compenser l'ensemble de ces phénomènes, *via* la mesure préalable d'une distribution uniforme de radioactivité.

Mise en coïncidence

La première étape consiste à appliquer une nouvelle fenêtre en énergie avec un seuil bas et un seuil haut afin d'éliminer le maximum de photons diffusés et de photons de hautes énergies (dans le cas d'isotopes "non-purs"). Le seuil haut permet également d'éliminer les effets "d'empilement" (ou "pile-up" en anglais) lors desquels plusieurs photons déposent quasi-simultanément de l'énergie dans un même bloc de cristaux, conduisant à une détection supérieure à 511 keV.

Chacun des photons- γ ainsi discriminé est appelé *événement simple* (ou "single" en anglais).

La mise en coïncidence temporelle consiste ensuite à apparier les photons- γ détectés. Lorsqu'un photon (1^{er} *événement simple*) est enregistré par le système, une fenêtre temporelle de quelques nano-secondes est ouverte. Si un photon est détecté dans cet intervalle de temps (2nd *événement simple*), on considère qu'il s'agit du second photon lié à l'annihilation, et on enregistre ainsi une *coïncidence* au sein de la LOR associée au couple de cristal mis en jeu.

Certains systèmes TEP possèdent des résolutions temporelles suffisantes permettant d'estimer la localisation du lieu d'annihilation sur la LOR en fonction du décalage temporel de détection entre les deux photons. Les systèmes possédant cette technologie sont appelés *TEP à temps de vol* [Mullani *et al.* 1980] (ou "Time Of Flight" (TOF) en anglais). Cependant, la localisation reste imprécise et ne permet pas à l'heure actuelle de s'affranchir d'une étape de reconstruction d'images.

Cette mise en coïncidence constitue une *collimation électronique*, par opposition à la *collimation mécanique* employée sur les systèmes TEMP.

1.4 Stockage des données

Après avoir franchi la chaîne de détection, les événements détectés en coïncidence sont enregistrés en format binaire (plus léger que le format texte "ASCII" classique) sur un ordinateur relié au système TEP. Il existe trois façons de stocker ces événements, équivalentes à trois formats de stockage : le mode-liste, l'histogramme complet et le sinogramme.

1.4.1 Mode-liste des coïncidences

Le format *mode-liste* est le plus complet : il contient l'ensemble des informations accessibles à partir de la chaîne de détection, sans aucune compression. Il s'agit généralement des énergies, des temps et des indices des cristaux de détection associés aux deux photons γ relatifs à la LOR considérée. Chaque ligne de ce fichier binaire contient les informations relatives à un événement détecté en coïncidence. La taille de ce type de fichier est donc variable et s'agrandit au fur et à mesure des détections. Il peut en pratique dépasser plusieurs dizaines de Giga Octets (Go) pour des acquisitions à très hautes statistiques.

L'intérêt de ce format réside dans sa souplesse d'utilisation lors des reconstructions d'image. En effet, l'utilisateur possède toutes les informations accessibles depuis la mesure, et peut ainsi exploiter tous les types de reconstructions proposés par la machine, voire utiliser ses propres algorithmes de reconstruction.

1.4.2 Histogramme complet

Le format *histogramme complet* est un format compressé qui s'affranchit de toutes les informations relatives à une détection en coïncidence : seul le nombre de coïncidences détectées par LOR est enregistré (si aucune coïncidence n'est détectée dans une LOR, la valeur 0 est enregistrée). En pratique, le fichier binaire associé à ce format est de taille constante et dépend uniquement du nombre total de LOR théoriques possibles du système TEP considéré.

Ce format peut être plus lourd ou plus léger que le *mode-liste* associé selon le nombre de coïncidences détectées. Sa taille ne dépasse généralement pas quelques Go. Par exemple, pour un système composé de 25600 cristaux de détection et un écart minimum de 80 cristaux² pour former une coïncidence, on obtient un fichier d'environ 1,3 Go (stockage en 32-bit).

Lorsque les processus de reconstruction envisagés ne nécessitent pas de connaître les temps et les énergies de détection, ce format permet de stocker l'ensemble des coïncidences pour l'ensemble des LOR sans compression de ces dernières.

1.4.3 Sinogramme

Le format *sinogramme* est un format compressé qui permet une visualisation de l'ensemble des coïncidences enregistrées sous forme de matrices images (2D ou 3D). Il s'agit d'un échantillonnage régulier de l'espace selon un système de coordonnées dépendant de l'angle et de la distance des LOR par rapport au centre du tomographe.

Considérons une distribution d'activité $f(x, y)$ dans un objet bidimensionnel (FIGURE 1.8) et le sinogramme 2D $s(u, \Phi)$ associé au plan transverse perpendiculaire à l'axe du détecteur, appelé *coupe*. Pour localiser une LOR dans ce plan, on utilise les coordonnées cylindriques u et Φ correspondant respectivement à la distance de la LOR par rapport au centre du tomographe et à l'angle d'inclinaison par rapport à l'axe horizontal x (angle azimutal).

Le changement de coordonnées de la distribution d'activité $f(x, y)$ suivant une droite infinie de coordonnées (u, Φ) s'expriment selon l'opérateur (1.14) :

$$\begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos\Phi & -\sin\Phi \\ \sin\Phi & \cos\Phi \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} \quad (1.14)$$

et les projections monodimensionnelles $p(u, \Phi_0)$ sous l'angle azimutal Φ_0 s'exprime alors d'après l'équation (1.15) :

$$p(u, \Phi_0) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) dv = \int_{-\infty}^{+\infty} f(u \cdot \cos\Phi_0 - v \cdot \sin\Phi_0, u \cdot \sin\Phi_0 + v \cdot \cos\Phi_0) dv \quad (1.15)$$

Chaque ligne d'un sinogramme représente ainsi l'ensemble des LOR associées au même angle azimutal Φ , et la position sur cette ligne correspond à la distance u de la LOR considérée. La totalité des projections selon l'ensemble des angles Φ représente alors le sinogramme $s(u, \Phi)$ de la coupe considérée. L'angle azimutal

². Cet écart permet d'éliminer une partie des coïncidences diffusées ou fortuites qui conduisent à des détections hors de la zone d'émission.

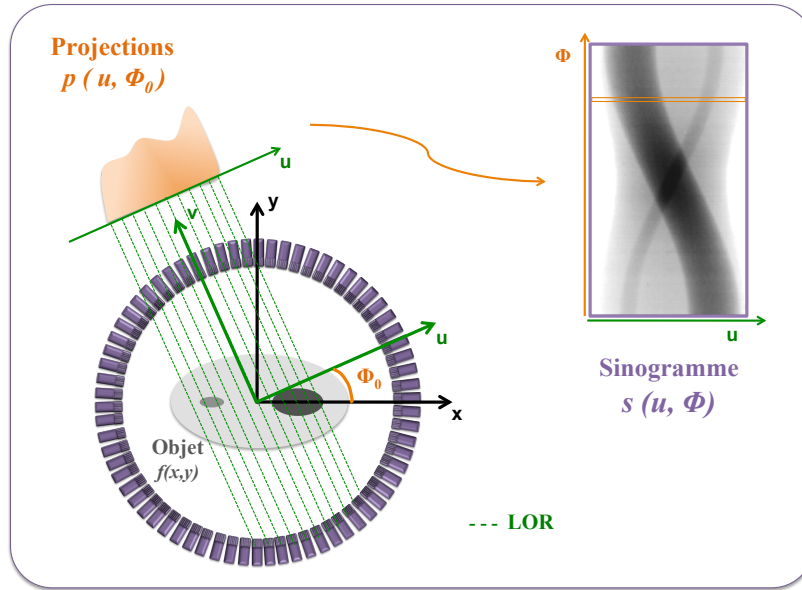


FIGURE 1.8: Schéma représentant les systèmes de coordonnées relatifs aux éléments d'un sinogramme avec le sinogramme associé. L'exemple est donné ici pour un anneau de détection, et donc pour une coupe.

Φ est limité à une demi-révolution (compris entre 0 et π par exemple). Le reste de la révolution (entre π et 2π) étant équivalent par symétrie cylindrique à la première moitié. Le sinogramme possède ainsi autant de lignes que d'angles de mesure, et autant de colonnes que d'éléments de projection pour une position angulaire donnée. Afin d'améliorer l'échantillonnage spatial selon u , la technique d'entrelaçage permet de doubler le nombre de projections p sur une ligne, tout en diminuant d'autant le nombre d'angles Φ , en intercalant les données des angles Φ consécutifs. On peut exploiter cette technique en regroupant davantage de LOR d'angles de projections adjacents en une seule projection. Notons que cette compression, appelée *mashing*, n'est pas sans effet sur la qualité de l'image reconstruite, et dégrade en particulier la résolution spatiale.

Un pixel du sinogramme correspond donc à une ligne de réponse entre deux ou plusieurs paires (compression) de détecteurs élémentaires, et chaque évènement détecté en coïncidence incrémente d'une unité la valeur de ce pixel.

Pour représenter une distribution d'activité tridimensionnelle $f(x, y, z)$, on tient compte de l'ensemble des anneaux de détection, et donc de l'ensemble des coupes. Un sinogramme 3D correspond à l'ensemble des sinogrammes 2D associés à chaque couple d'anneaux de détection $\{Z_i, Z_j\}$ (FIGURE 1.9).

Chaque couple d'anneaux est repéré selon deux paramètres : la position moyenne selon l'axe z , donnée par la formule $(Z_i + Z_j)/2$, et l'écart $(Z_i - Z_j)$, représentatif de la valeur de l'angle θ entre le sinogramme et l'axe du tomographe (angle polaire). On définit alors trois types de sinogrammes, en fonction de l'écart entre les deux anneaux qui le constitue :

- si $|\Delta Z| = 0$: *sinogramme droit*, confondu avec la coupe associée à l'anneau considéré ;
- si $|\Delta Z| = 1$: *sinogramme quasi-droit*, relié à la coupe interceptée sur l'axe z ;
- si $|\Delta Z| > 1$: *sinogramme oblique*, relié à la coupe interceptée sur l'axe z .

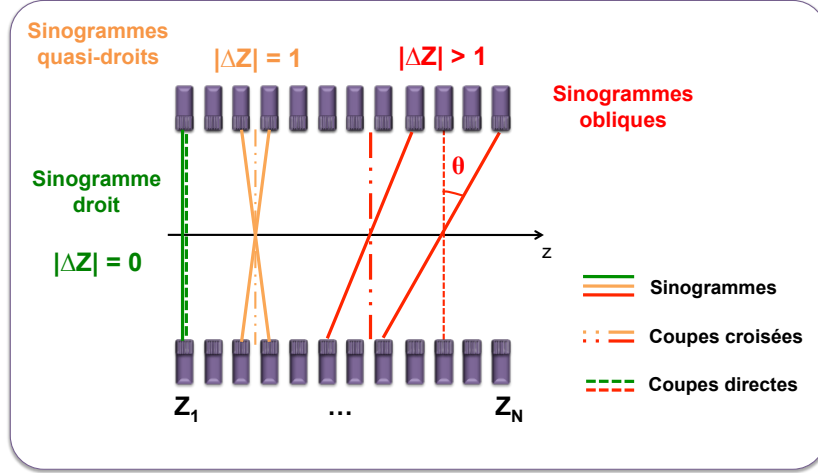


FIGURE 1.9: Schéma représentant les différents types de sinogrammes avec leurs coupes associées. Visualisation selon l'axe z du tomographe, en coupe coronale. Pour le sinogramme droit, la coupe est confondue avec le sinogramme.

On parle de mode d'acquisition 2D lorsqu'on limite $|\Delta Z| \leq 1$, et de mode d'acquisition 3D dès que l'on autorise $|\Delta Z| > 1$.

Un système TEP de N anneaux de détection peut générer N sinogrammes directs en mode 2D, soit un sinogramme pour chaque anneau ($|\Delta Z| = 0$) et N^2 sinogrammes en mode 3D. En mode 2D, il est possible d'améliorer l'échantillonnage axial de l'objet en intercalant des *coupes croisées* entre les coupes directes, constituées à partir de détecteurs appartenant à deux anneaux adjacents ($|\Delta Z| = 1$). Cette technique permet de définir virtuellement $(2 \times N - 1)$ coupes directes, dont N *réellement* directes et $(N - 1)$ coupes croisées. En mode 3D, une réduction du nombre de sinogrammes est possible en limitant le paramètre RD ("ring difference" en anglais), qui correspond à la différence maximale d'anneaux autorisée entre les deux cristaux impliqués dans une coïncidence.

On peut aussi regrouper plusieurs sinogrammes en un seul selon l'axe z . La réduction ainsi obtenue est paramétrée par le *span*, qui donne le nombre de sinogrammes d'angles polaires θ voisins regroupés en un seul pour les coupes directes et croisées. Ce paramètre est également appliqué en mode 2D afin d'augmenter la sensibilité des $(2 \times N - 1)$ coupes reconstruites.

Pour un échantillonnage de l'espace, un RD , un *mashing* et un *span* donnés, la taille du sinogramme est identique quelque soit la coupe considérée : seul le nombre total de sinogrammes en mode d'acquisition 3D est dépendant du RD et du *span*.

En pratique, le stockage sous forme de sinogramme est le plus répandu en routine clinique et en pré-clinique, car compact et permettant une visualisation simplifiée des données avant l'étape de reconstruction. Cependant, son utilisation est moins souple que celle du format mode-liste ou de l'histogramme complet, car des approximations irréversibles sont effectuées pré-reconstruction.

L'étape suivante consiste à passer de ces informations stockées à une image médicale exploitable, encore appelée *image reconstruite* : c'est le processus de *reconstruction tomographique*, qui sera détaillé dans le second chapitre de ce manuscrit.

1.5 Limites physiques de quantification en TEP

Nous exposons dans cette partie l'ensemble des limites physiques inhérentes à la mesure d'activité en imagerie TEP. Les principes mis en jeu ainsi que les conséquences des différents effets sont expliqués ici, tandis que les éventuelles méthodes de corrections ou de prises en compte de ces phénomènes seront détaillées dans le Chapitre 2 de ce manuscrit. Les limites physiologiques, comme les mouvements cardiaques et respiratoires, ne sont pas évoquées ici.

1.5.1 Les différents types de coïncidences enregistrées

La fenêtre de mise en coïncidence temporelle (section 1.3.4.4) permet d'apparier deux événements simples potentiellement issus d'une même annihilation, afin de former une *coïncidence*.

Nous détaillons dans cette partie les différents types de coïncidences associées à cette discrimination temporelle.

Coïncidences vraies

Une *coïncidence vraie* correspond à la détection des deux photons- γ d'une annihilation n'ayant subi aucune diffusion dans le milieu objet (FIGURE 1.10). La LOR est confondue avec la direction des photons- γ d'annihilation et donne ainsi une information pertinente sur la localisation du radiopharmaceutique. Les coïncidences vraies constituent le signal à reconstruire.

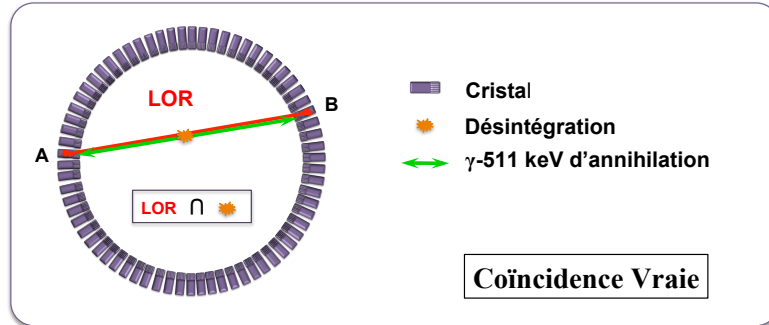


FIGURE 1.10: Schéma en coupe transverse d'un anneau TEP représentant la détection des coïncidences vraies.

Pour tous les couples de détecteurs A et B d'efficacités respectives ϵ_A et ϵ_B et d'angle solide de détection Ω_A et Ω_B , le nombre de coïncidences vraies N_{Vraies} est proportionnel à l'activité A_0 de la source :

$$N_{Vraies}(A, B) \propto A_0 \quad (1.16)$$

Coïncidences diffusées

Une *coïncidence diffusée* correspond à une mise en coïncidence des deux photons- γ d'une annihilation dont l'un au moins a subi une ou plusieurs diffusions Compton successives dans le milieu objet (FIGURE 1.11). L'énergie de ces photons est donc inférieure à 511 keV et leur trajectoire est modifiée. Le taux de coïncidences diffusées enregistré lors d'une acquisition est proportionnel à l'activité et dépend de la résolution en énergie des détecteurs (section 1.7.4), de la fenêtre en énergie ainsi que du blindage externe du système TEP, qui limite la détection d'événements diffusés hors du champ de vue.

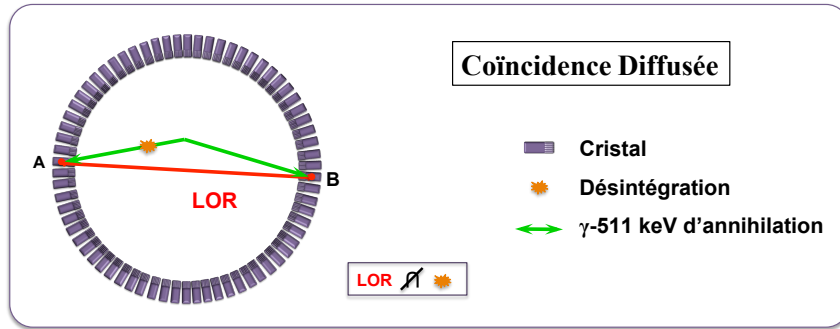


FIGURE 1.11: Schéma en coupe transverse d'un anneau TEP représentant la détection des coïncidences diffusées.

Dans ce cas, la LOR n'est plus confondue avec le lieu d'annihilation et l'information de localisation du radiopharmaceutique est erronée. On observe ainsi une surestimation de l'activité dans les volumes imagés (notamment dans les régions sans ou de faibles activités), une diminution du contraste dans l'image et une dégradation de la résolution spatiale.

Des méthodes de corrections de l'effet de diffusion existent et seront abordées dans le Chapitre 2 (section 2.6.2.2) de ce manuscrit.

Coïncidences fortuites

Une *coïncidence fortuite* correspond à une mise en coïncidence de photons- γ provenant de deux annihilations différentes (FIGURE 1.12), sans tenir compte des diffusions éventuelles.

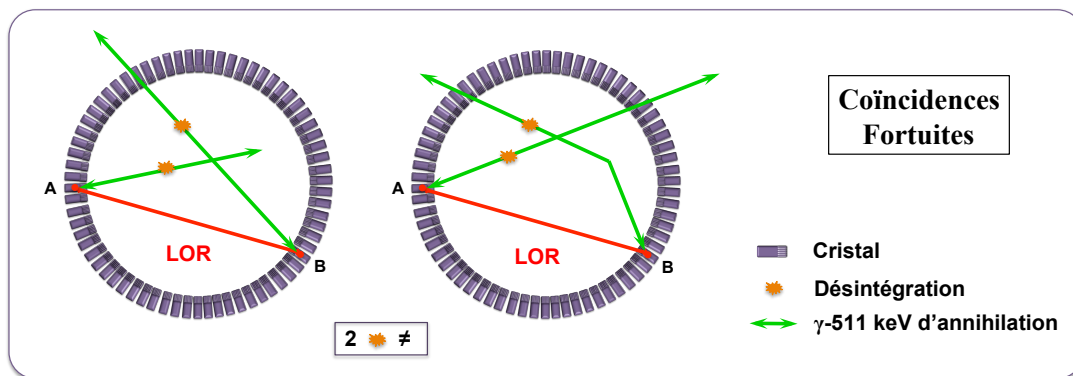


FIGURE 1.12: Schéma en coupe transverse d'un anneau TEP représentant la détection des coïncidences fortuites.

Dans ce cas, il existe deux désintégrations distinctes et la LOR associée n'a aucun lien avec le lieu réel

de l'annihilation. L'information de localisation du radiopharmaceutique est ici aussi erronée, entraînant une augmentation du bruit de fond générale qui dégrade la restitution des différents contrastes.

En considérant les mêmes détecteurs que ceux définis pour les coïncidences vraies, et les nombres d'événements simples N_{Simple}^A et N_{Simple}^B enregistrés dans les détecteurs A et B , le nombre de coïncidences fortuites $N_{Fortuites}$ pour une activité source A_0 est estimé par la relation :

$$N_{Fortuites} = 2\tau \times (N_{Simple}^A \cdot N_{Simple}^B) = 2\tau \times (A_0 \cdot \Omega_A \cdot \epsilon_A) \times (A_0 \cdot \Omega_B \cdot \epsilon_B) \propto A_0^2 \quad (1.17)$$

avec 2τ la durée en secondes de la fenêtre temporelle. Le taux de coïncidences fortuites détecté est donc proportionnel au carré de l'activité de la source. Afin de minimiser le taux de coïncidences fortuites, on cherche à diminuer la taille de la fenêtre temporelle. En pratique, on cherchera aussi à minimiser l'activité du radiopharmaceutique tout en préservant l'information métabolique.

Ici encore, des méthodes de corrections existent pour compenser l'impact de ce phénomène, et seront également abordées dans le Chapitre 2 (section 2.6.3) de ce manuscrit.

Coïncidences multiples

Une *coïncidence multiple* correspond à une mise en coïncidence de plus de deux photons- γ d'annihilation (FIGURE 1.13). Il existe donc au moins deux désintégrations distinctes et aucune LOR ne peut être déduite directement.

Une première solution pour traiter ce type de coïncidences consiste à ne prendre en compte aucune des détections, et donc ne pas considérer ce type d'événements. À l'inverse, toutes les détections peuvent être prises en compte afin de former toutes les coïncidences possibles. Dans le cas d'une détection à trois photons comme dans notre exemple, il y a aura trois coïncidences distinctes, dont deux au moins seront associées à des coïncidences fortuites. Enfin, il est aussi possible de ne garder que les deux détections associées aux rayonnements les plus énergétiques, et former ainsi une seule coïncidence.

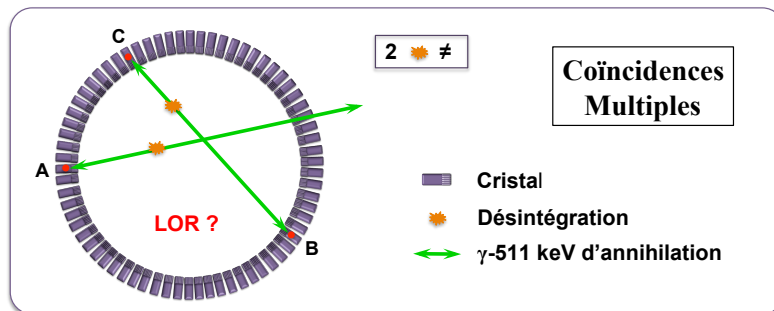


FIGURE 1.13: Schéma en coupe transverse d'un anneau TEP représentant la détection des coïncidences multiples.

1.5.2 Effets physiques au sein de la caméra TEP

1.5.2.1 Profondeur d'interaction dans le cristal et pénétration

Les performances du système TEP vont dépendre en grande partie de la taille des cristaux de détection. En effet, la majorité des détecteurs à scintillation ne permet pas d'estimer la profondeur d'interaction des particules dans le cristal. La localisation du dépôt d'énergie est donc toujours assimilée à un même point du volume de détection (généralement le centre), et donc du cristal, quelque soit le lieu réel de l'interaction. Pour un rayonnement γ en incidence normale sur un cristal, dans le cas de sources proches du centre du champ de vue ("Field Of View" en anglais, ou FOV), les conséquences sont négligeables car la LOR assignée reste confondue avec l'alignement réel des photons d'annihilation (cas de la LOR [A-B] de la FIGURE 1.14). Au contraire, lorsque l'on s'éloigne du centre du FOV, la direction donnée par les positions réelles d'absorption dans les cristaux n'est plus confondue avec la LOR associée (cas de la LOR [A'-B'] de la FIGURE 1.14). À noter que certains tomographes possèdent des blocs de détection composés de plusieurs couches de cristaux moins épais ayant des temps de réponse (temps de décroissance du scintillateur) différents (approche *phoswich*, pour "phosphorescent sandwich") : la discrimination de ces temps de réponse permet une localisation approximative de la profondeur d'interaction [Wienhard *et al.* 2002]. Depuis quelques années, l'exploitation des technologies de détection SiPM permet également des mesures de profondeur d'interaction dans les cristaux [Schaart *et al.* 2009].

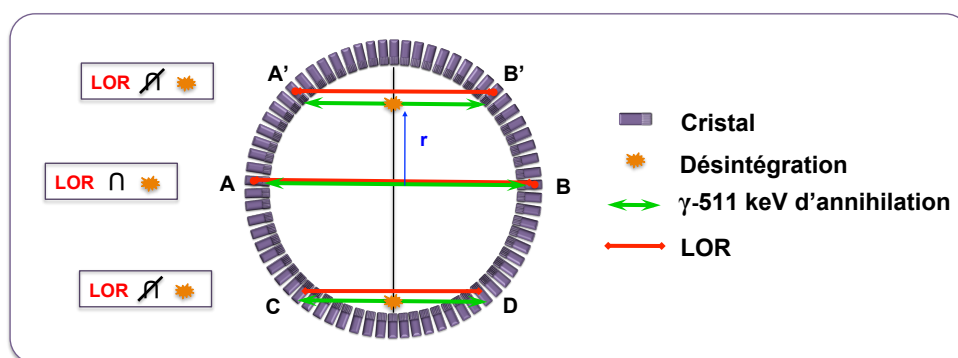


FIGURE 1.14: Schéma en coupe transverse représentant le phénomène de parallaxe lié à la profondeur d'interaction non stationnaire au sein des cristaux de détection (LOR [A-B] et [A'-B']) ainsi qu'à la pénétration inter-cristaux (LOR [C-D]).

La longueur moyenne d'atténuation d'un photon de 511 keV au sein des cristaux de détection classiquement utilisés en TEP étant de l'ordre de 10 à 15 mm, il est possible pour certains d'entre eux de traverser plusieurs cristaux avant de déposer complètement leur énergie. Il en résulte une erreur sur la localisation de l'annihilation. Cet effet intervient en particulier lorsque les photons d'annihilation interagissent en incidence oblique sur les cristaux, lorsque la source est éloignée du centre du FOV.

En pratique, la combinaison de ces effets dégrade la résolution spatiale du système, et ce d'autant que l'on s'éloigne du centre du FOV. Pour une caméra TEP, l'erreur produite est d'autant plus importante que le rayon R des anneaux de détection et l'épaisseur l des cristaux sont grands.

La dégradation de la résolution spatiale engendrée par cet effet peut être modélisée en première approximation par une fonction gaussienne dont la FWHM, pour des cristaux de BGO ou de LSO, est donnée par [Moses 2011] :

$$FWHM_{Pénétration}[mm] = \frac{12,5r}{\sqrt{r^2 + R^2}} \quad (1.18)$$

1.5.2.2 Diffusion des photons dans les cristaux de détection

Lorsqu'un photon pénètre dans un cristal de détection, il peut subir une diffusion Compton (ou une diffusion Rayleigh) et ne déposer qu'une partie de son énergie au lieu d'être absorbé entièrement par effet photoélectrique [Levin *et al.* 1997]. Le reste de son énergie peut alors être déposé dans le même cristal mais aussi dans un cristal voisin. Dans ce second cas, la LOR assignée à cette détection n'intercepte pas la position d'annihilation, et l'information sur la localisation de la source radioactive est erronée, comme le montre la FIGURE 1.15.

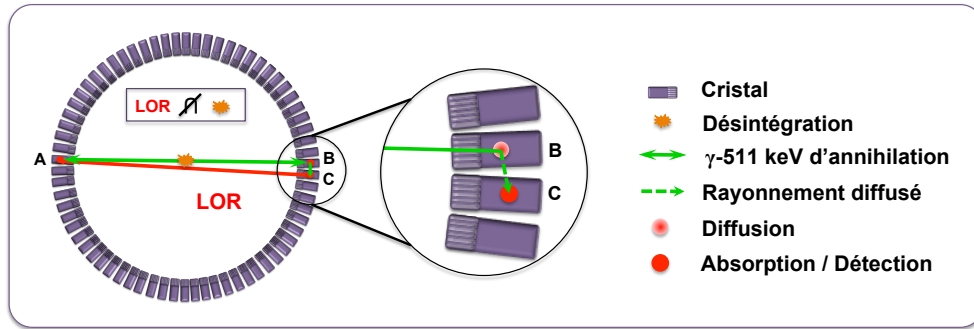


FIGURE 1.15: Schéma en coupe transverse représentant le phénomène de diffusion au sein de cristaux de détection : un photon incident arrive dans le cristal B, diffuse puis dépose le restant de son énergie par effet photoélectrique dans le cristal C. La LOR enregistrée est donc la LOR [A-C] et non la LOR [A-B].

1.5.2.3 Temps mort

Pour un système de détection idéal, la détection de coïncidences vraies est directement proportionnelle à l'activité présente dans le champ de vue (cf section 1.5.1). En pratique cependant, une saturation de l'électronique de détection vient diminuer le nombre de coïncidences réellement traitées lorsque l'activité injectée augmente (FIGURE 1.16).

La principale raison de ce temps mort est le temps de traitement de chaque évènement reçu sur les cristaux de scintillation, notamment *via* le temps d'intégration nécessaire à la discrimination énergétique et la localisation de l'interaction dans le module de détection. Le temps d'intégration est quant à lui dicté par le temps de décroissance de la scintillation, de l'ordre de quelques dizaines de nanosecondes dans le cas de cristaux de LSO. Le temps d'intégration est typiquement de 3 à 4 fois le temps de décroissance (soit environ 120 à 160 ns pour le LSO). La façon la plus courante de modéliser le temps mort est d'ajuster la réponse du tomographe aux coïncidences vraies en utilisant soit un modèle paralysable, soit un modèle non-paralysable, que l'on peut décrire par les équations suivantes :

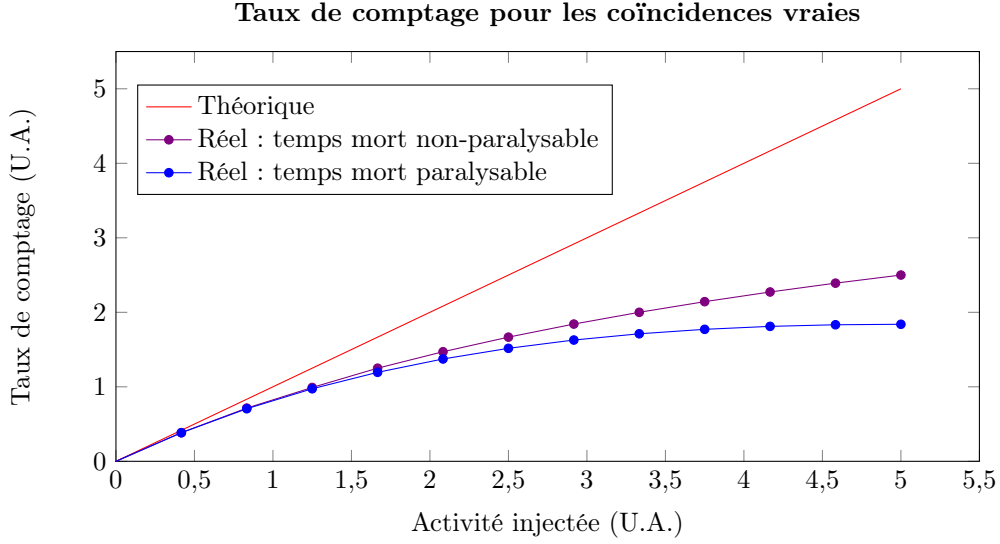


FIGURE 1.16: Graphique représentant l'évolution du taux de comptage de coïncidences vraies en fonction de l'activité présente dans le champ de vue (en unités arbitraires (U.A.)) dans le cas idéal et dans les cas réels selon les deux modèles mathématiques.

$$\text{Modèle paralysable : } N_{\text{Mesurées}}^{\text{Vraies}} = N_{\text{Réelles}}^{\text{Vraies}} \times e^{(-N_{\text{Réelles}}^{\text{Vraies}} \times \tau)}$$

$$\text{Modèle non-paralysable : } N_{\text{Mesurées}}^{\text{Vraies}} = \frac{N_{\text{Réelles}}^{\text{Vraies}}}{1 + (N_{\text{Réelles}}^{\text{Vraies}} \times \tau)} \quad (1.19)$$

avec N^{Vraies} les taux de coïncidences vraies et τ le temps de décroissance du scintillateur qui, en pratique, correspond au temps d'intégration du signal.

D'autres contributions viennent allonger ce temps mort, comme le temps de mise en coïncidence des évènements simples ou encore le transfert des données [Erickson *et al.* 1994].

1.5.2.4 Variation de réponse du détecteur

Au-delà de leur localisation par rapport à la source de radioactivité, tous les cristaux n'ont pas la même probabilité de détecter un photon incident lorsqu'ils sont soumis à un flux de photons identique. En effet, au sein d'un bloc de détection relié à un TPM, tous les cristaux n'ont pas exactement la même efficacité de détection, la même taille, et leur alignement n'est pas strictement parallèle. De plus, la réponse du guide de lumière à l'excitation des photons ainsi que le gain du TPM ne sont pas parfaitement uniformes.

Ces perturbations intrinsèques à la chaîne de détection entraînent une hétérogénéité de la réponse globale de la caméra TEP lorsque celle-ci est soumise à une irradiation parfaitement homogène, et donc viennent impacter la qualité de l'image reconstruite [Pépin *et al.* 2011].

1.5.3 Effets physiques au sein de l'objet

1.5.3.1 Parcours du positon

Le positon émis lors d'une désintégration de type β^+ se déplace dans la matière avant de s'annihiler. Du fait du trajet erratique de ces particules chargées, la distance totale parcourue par le positon avant

annihilation est beaucoup plus grande que son parcours, que l'on définit comme la distance entre la position d'annihilation et le lieu de désintégration (FIGURE 1.17-1). Or, les systèmes TEP détectent les lieux d'annihilation, et non les lieux de désintégration. Ainsi, le parcours du positon dans la matière implique une erreur de localisation de la source radioactive, définie par la distance perpendiculaire à la LOR considérée rejoignant le point de désintégration. En imagerie du petit animal, où les résolutions spatiales sont de l'ordre du millimètre, ce parcours est une des principales limites physiques intrinsèques à la quantification [Palmer *et al.* 2005].

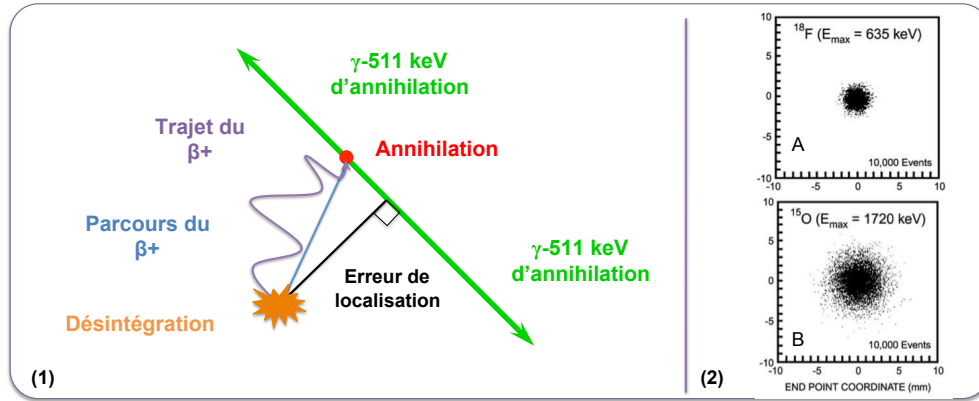


FIGURE 1.17: (1) : Schéma représentant l'erreur de localisation liée au parcours du positon dans la matière. (2) : Distribution des lieux d'annihilation par rapport à la position de la source (0,0) dans le cas du fluor-18 (A) et de l'oxygène-15 (B) [Levin et Hoffman 1999].

L'énergie des positons émis dépend du radioisotope considéré. Ainsi, les parcours des positons d'un radioisotope sont d'autant plus grands que leurs spectres énergétiques sont composés de hautes énergies (FIGURE 1.17-2 A et B). La distribution du lieu d'annihilation autour du point d'émission ne peut pas être modélisée par une simple fonction gaussienne à une énergie donnée [Levin et Hoffman 1999], mais plus justement par des fonctions multi-exponentielles. Cependant, les mesures, calculs, et simulations Monte Carlo de différents groupes [Derenzo 1979, Palmer *et al.* 1992, Levin et Hoffman 1999, Cal-Gonzales *et al.* 2011] montrent que malgré des allures de distributions similaires, il existe des désaccords entre les différentes estimations des distributions des principaux radioisotopes utilisés en imagerie TEP. On notera par exemple pour le fluor 18 des écarts de respectivement 23% et 38% pour les FWHM et les FWTM ("Full-Width at Tenth Maximum") des distributions des lieux d'annihilation, entre l'étude de référence de Derenzo et celle de Levin et Hauffman.

Néanmoins, l'impact de ce parcours se traduit toujours par un flou de l'image finale reconstruite, dégradant la résolution spatiale et les contrastes. Le biais quantitatif est d'autant plus important que l'énergie maximale des positons considérés est grande.

1.5.3.2 Non-colinéarité des photons d'annihilation

Comme nous l'avons mentionné en début de chapitre, le positon et l'électron ne sont pas totalement au repos lors du processus d'annihilation. Il résulte de cet excès d'énergie une déviation d'un angle $\Delta\theta$ de $\pm 0,25^\circ$ entre les deux photons de 511 keV. Cet effet est indépendant du radioisotope et l'erreur engendrée sur la

résolution spatiale du système TEP suit une loi gaussienne de dispersion $FWHM_{NonColinéarité} = 0,0044R$, avec R le rayon de la caméra TEP. Comme le montre la FIGURE 1.18, ce phénomène implique un mauvais positionnement du lieu d'annihilation, entraînant une dégradation possible de la résolution spatiale.

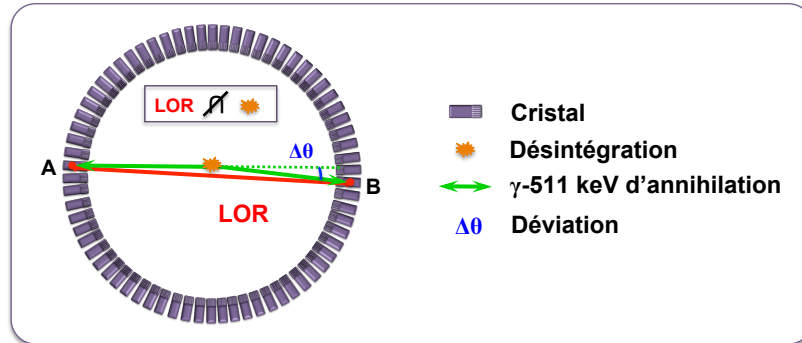


FIGURE 1.18: Schéma en coupe transverse représentant l'impact de la non-colinéarité des γ -511 keV sur le lieu de détection.

L'erreur engendrée par cet effet croît linéairement avec le rayon de la caméra. Dans le cas de systèmes TEP dédiés au petit animal, où le rayon R est généralement inférieur à 80 mm, cet effet a un impact relativement faible sur la dégradation de la résolution spatiale.

1.5.3.3 Atténuation des photons

L'atténuation des photons d'annihilation dans le milieu objet est considérée comme le principal facteur de dégradation de l'image reconstruite s'il n'est pas corrigé en clinique [Montandon *et al.* 2005]. L'effet d'atténuation se traduit par une perte de sensibilité d'autant plus importante que la source se trouve en profondeur. L'impact de cette perte d'information non-uniforme dépend largement de la taille de l'objet à imager, et sera donc beaucoup moins important en TEP dédié au petit animal qu'en TEP clinique.

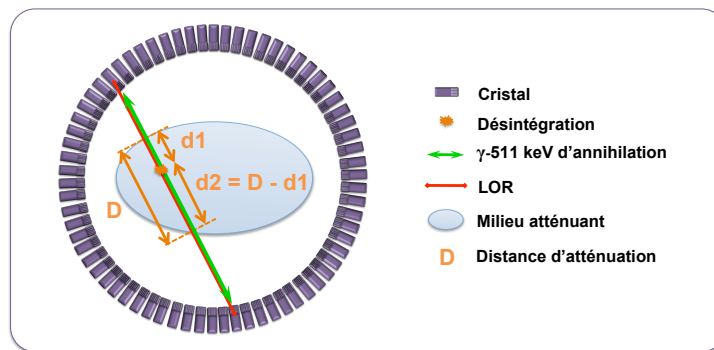


FIGURE 1.19: Schéma représentant le phénomène d'atténuation dans un milieu uniforme. On considère ici une annihilation qui ne subit que les effets de l'atténuation.

En imagerie TEP, cet effet peut être parfaitement modélisé. Considérons un objet de densité uniforme (exemple : de l'eau) comme sur la FIGURE 1.19. Le premier photon d'annihilation parcourt la distance d_1 dans l'objet avant d'en sortir, puis il est détecté. De même, le second photon d'annihilation parcourt la

distance d_2 . L'absorption des photons γ -511 keV suit une loi exponentielle (cf équation 1.3) et peut être exprimée sous la forme :

$$I(x) = I(0) \cdot e^{-\int_0^x \mu(511keV,x)dx} \quad (1.20)$$

avec $\mu(511keV, x)$ (cm^{-1}) le coefficient d'atténuation linéique du milieu à 511 keV, $I(x)$ l'intensité du flux de photons en sortie de l'objet et $I(0)$ l'intensité initiale de la source. La probabilité de détection de chaque photon d'annihilation est proportionnelle à la probabilité de transmission $\frac{I(x)}{I(0)}$. On trouve ainsi, pour chacun des deux photons, les probabilités P_1 et P_2 suivantes :

$$P_1 \propto \frac{I(x)}{I(0)} = e^{-\mu \times d_1} \quad ; \quad P_2 \propto \frac{I(x)}{I(0)} = e^{-\mu \times d_2} \quad (1.21)$$

La probabilité totale de détection P de la LOR est donc donnée par la relation :

$$P = P_1 \times P_2 = e^{-\mu \times (d_1 + d_2)} = e^{-\mu \times D} \quad (1.22)$$

On remarque que la probabilité de détection ne dépend pas du lieu exact d'annihilation sur la LOR, mais uniquement de la longueur D de la LOR considérée. Ceci reste valable dans n'importe quel milieu, même hétérogène, dès lors que l'on adapte les coefficients d'atténuation linéiques.

Cette propriété permet d'appréhender des corrections de l'effet d'atténuation sans aucun *a priori* sur la distribution de la source radioactive : seule une connaissance de la carte de densité du milieu est nécessaire. Ainsi, ce phénomène est facilement corrigé en imagerie TEP, comme nous le verrons dans le Chapitre 2 de ce manuscrit.

Si on considère des couples de photons d'annihilation traversant une souris de 3 cm de diamètre, la probabilité maximale qu'au moins un photon soit atténué dans le plan transverse est d'environ 25% (cf équation (1.22)), soit une perte d'information de 25%. Dans le cas de l'imagerie TEP de souris de diamètres inférieurs à 3 cm, simulations et mesures ont montré que les erreurs de quantifications associées à cet effet sont comprises entre 14% et 30% selon les contrastes d'activité et les régions étudiées [Konik *et al.* 2011]. Dans le cas de l'imagerie TEP clinique, seulement 5% des paires de photons d'annihilation émises au centre du thorax émergent du patient (environ 30 cm à traverser), et la quantification du signal est alors impossible si aucune correction n'est appliquée.

1.5.3.4 Diffusion des photons

La diffusion des photons d'annihilation dans le milieu objet est à l'origine de la détection des coïncidences diffusées que nous avons décrites dans la section 1.5.1 de ce chapitre. Il s'agit principalement de diffusion Compton, qui se traduit par un changement de direction et une diminution d'énergie du photon diffusé. Si certains photons ont perdu suffisamment d'énergie pour être discriminés par la chaîne de détection, la plupart sont enregistrés compte-tenu des résolutions en énergies médiocres des systèmes TEP actuels (entre 10% et 20%). On estime ainsi que la part des coïncidences diffusées détectées en TEP 3D clinique peut excéder 50% du total des coïncidences [Konik *et al.* 2010], alors qu'elle se situe entre 4% et 18% du total des

coïncidences en TEP pré-clinique [Konik 2010]. Dans le cas d'imagerie TEP de souris de diamètre inférieur à 4 cm, l'erreur de quantification est estimée à 6% maximum sur une image non corrigée de la diffusion [Konik *et al.* 2011].

Au niveau des images reconstruites, cet effet se traduit par une diminution des contrastes et de la résolution spatiale, une augmentation du bruit et des détections en dehors du champ de vue.

Cet effet est l'un des plus difficiles à corriger en TEP car il n'existe pas de formulation théorique de sa distribution sans *a priori* sur la localisation de l'activité. Les principales approches de correction de la diffusion seront évoquées dans le Chapitre 2 de ce manuscrit.

1.5.4 Effet de volume partiel

L'effet de volume partiel (EVP) est la combinaison de deux phénomènes entraînant l'étalement de l'intensité d'une source radioactive [Hoffman *et al.* 1979].

La première composante de l'EVP est due à la résolution spatiale limitée de l'ensemble du système de détection, qui peut être modélisée par une fonction gaussienne tridimensionnelle (cf section 2.8.2). Celle-ci représente la *fonction de réponse* du système, dont la convolution avec la distribution d'activité réelle donne une image mesurée floue de cette dernière (FIGURE 1.20). Cet étalement signifie qu'une partie de l'activité dans une structure d'intérêt est détectée à l'extérieur de cette structure ("spill-out"), et de façon similaire, une partie de l'activité extérieure à la structure est détectée à l'intérieur de celle-ci ("spill-in"). Lorsqu'il existe un contraste d'activité entre la structure d'intérêt et le fond de l'image, les deux phénomènes ne se compensent pas, et on observe des biais quantitatifs sur les valeurs réelles d'activité ainsi qu'une déformation des structures pouvant entraîner des effets de superpositions.

L'impact de cette composante de l'EVP est d'autant plus grand que la structure est petite, et on considère généralement que les biais sont significatifs dès lors que la source à imager est de dimensions inférieures à deux ou trois fois la résolution spatiale du système TEP.

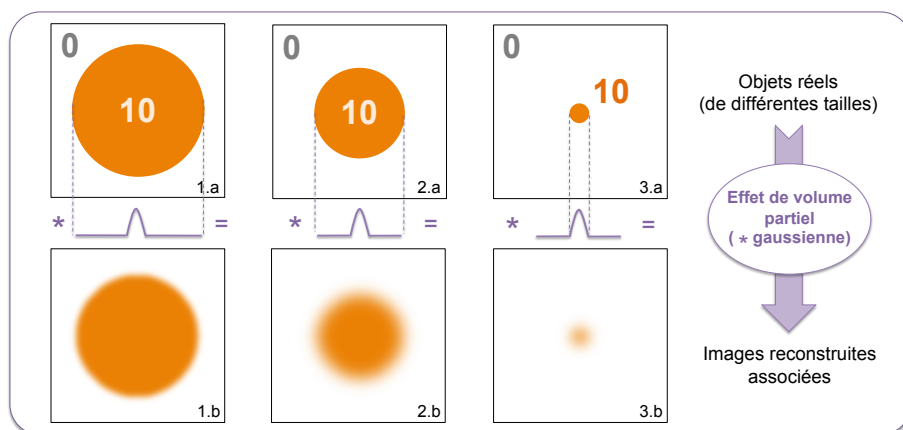


FIGURE 1.20: Schéma représentant l'impact de l'effet de volume partiel dû à la résolution spatiale limitée des systèmes TEP pour des objets d'intensité 10 dans un fond d'intensité nulle (en unité arbitraire). Les figures (1) à (3) montrent l'impact de la dimension de l'objet considéré comparé à la largeur de la fonction gaussienne (courbes violettes) représentative de la résolution spatiale.

L'autre composante de l'EVP est due à l'échantillonnage de l'image reconstruite. En effet, l'image finale

est affichée sur une matrice de pixels de forme généralement parallélépipédique et de dimensions finies, et chacun d'entre eux ne peut prendre qu'une seule valeur. Si des structures d'activités différentes chevauchent un même pixel, la valeur de celui-ci sera la moyenne (pondérée par la distribution spatiale de chaque structure dans ce pixel) des activités de ces structures (FIGURE 1.21) [Soret *et al.* 2007].

L'impact de cette composante de l'EVP est lui aussi d'autant plus grand que la structure est petite.

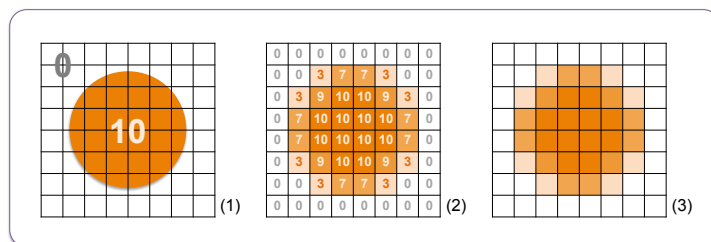


FIGURE 1.21: Schéma représentant l'impact de l'effet de volume partiel dû à l'échantillonnage des images reconstruites sur des voxels parallélépipédiques pour des objets d'intensité 10 dans un fond d'intensité nulle (en unité arbitraire) : image théorique (1) et image finale (3).

Il existe de nombreuses méthodes de corrections de l'EVP, décrites pour la plupart d'entre elles dans les articles de revue de Soret *et al.* et de Erlandsson *et al.* [Soret *et al.* 2007, Erlandsson *et al.* 2012].

1.6 Initiation aux isotopes complexes : exemple de l'iode-124

1.6.1 Isotopes "non-purs" et iode-124

Certaines études cliniques et pré-cliniques nécessitent l'emploi de radiopharmaceutiques originaux composés d'isotopes différents de ceux classiquement utilisés [Pagani *et al.* 1997]. Ces radioisotopes sont choisis principalement pour leur durée de vie plus longue que celle des isotopes purs traditionnels (cf TABLEAU 1.1) et/ou pour leurs propriétés chimiques. Cependant, ces radioéléments ont souvent une probabilité d'émission de positons faible, parfois de hautes énergies, et émettent des rayonnements γ parasites en simultané. Le tableau de la FIGURE 1.22 donne les principales caractéristiques de quelques-uns de ces radioisotopes dits "non-purs" (ou non conventionnels).

Dans le contexte du travail de thèse dont ce document est issu, l'iode-124 est utilisé en tant que substitut de l'astate-211 pour des raisons de stabilité chimique proche [Walte *et al.* 2007] et pour sa grande période physique permettant des études de biodistribution sur plusieurs jours. Des études montrent en effet que l'imagerie monophonique TEMP exploitant directement l'astate-211 est difficile compte-tenu des émissions de rayonnements X de faible énergie et de la faible proportion de rayonnement γ de haute énergie [Turkington *et al.* 1993, Zalutsky *et al.* 2008].

Un schéma de désintégration simplifié de l'iode-124 proposé FIGURE 1.23 met en évidence les principales caractéristiques des rayonnements responsables de la dégradation de la qualité des images reconstruites en clinique [Herzog *et al.* 2002] et en pré-clinique [Yao *et al.* 2005].

Radioisotopes	Période	Perte de résolution spatiale intrinsèque (mm)	Principales émissions β^+		Principales émissions γ	
			Rapport (%) d'embranchement	Énergie cinétique moyenne (keV)	Rapport (%) d'embranchement	Énergie cinétique moyenne (keV)
^{64}Cu	12,7 heures	0,73	17,6	278	35,2	511
^{76}Br	16,2 heures	5,3	6,3	375	109,0	511
			25,8	1532	74,0	559
					15,9	657
					14,7	1854
^{86}Y	14,7 heures	1,8	11,9	535	16,9	443
			5,6	681	64,0	511
					32,6	628
					15,4	703
					22,4	777
					82,5	1077
^{124}I	4,18 jours	2,3	11,7	687	46,0	511
			10,8	974	62,9	602
					10,4	722
					10,8	1691

FIGURE 1.22: Tableau donnant les caractéristiques d'intérêt des principaux radioisotopes non-purs utilisés en imagerie TEP [Anizan 2010, Pagani *et al.* 1997].

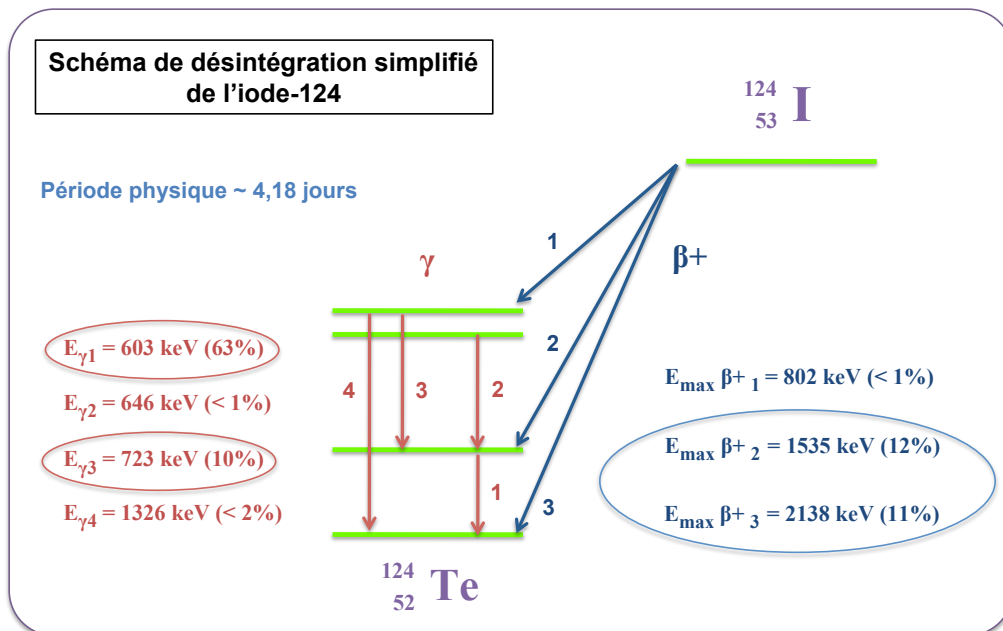


FIGURE 1.23: Schéma de désintégration simplifié de l'iode-124. Seuls les rayonnements d'intensité proche ou supérieure à 1% sont représentés. Les rayonnements encadrés sont ceux responsables de la dégradation des images reconstruites lors de l'utilisation de cet isotope.

L'utilisation de l'iode-124 soulève donc les deux problèmes suivants :

- l'émission de β^+ de hautes énergies entraînant un long parcours avant annihilation (particulièrement problématique dans le cas de l'imagerie du petit animal) ;
- l'émission simultanée de plus de 70% de photons γ d'énergies proches de 511 keV.

Ces deux problématiques sont développées dans les sections suivantes.

1.6.2 Parcours des positons de hautes énergies

La problématique du long parcours du positon avant annihilation a été exposée dans la section 1.5.3.1 de ce chapitre. Il s'agit d'une des principales limites intrinsèques de la résolution spatiale globale des systèmes TEP pré-cliniques, en compétition avec la taille des cristaux de détection. Dans le cas d'isotopes non-purs émettant des positons d'énergies cinétiques moyennes dépassant 500 keV, on constate que la dégradation de résolution spatiale engendrée est souvent supérieure à la taille des cristaux de détection, et devient ainsi la cause majeure de cette dégradation.

Dans le cas de l'iode-124, les énergies moyennes des deux positons d'intérêt sont respectivement 687 keV et 974 keV, avec des énergies maximales associées dépassant 1 MeV et 2 MeV. Une étude de comparaison entre le fluor-18 et l'iode-124 a été effectuée par l'équipe de Disselhorst [Disselhorst *et al.* 2010] sur le système TEP Inveon Siemens dédié au petit animal. Les estimations des résolutions spatiales pour ces deux isotopes, dans les mêmes conditions de mesures et de reconstructions d'images, montrent que l'on passe de 1,8 mm pour le fluor-18 à 2,4 mm dans le cas de l'iode-124 (estimations calculées à partir des ajustements des profils des lignes sources mesurées). Une autre étude [Sauerzaft *et al.* 2011] montre l'impact de cette dégradation dans le cas de simulations Monte Carlo sur un modèle murin (FIGURE 1.24).

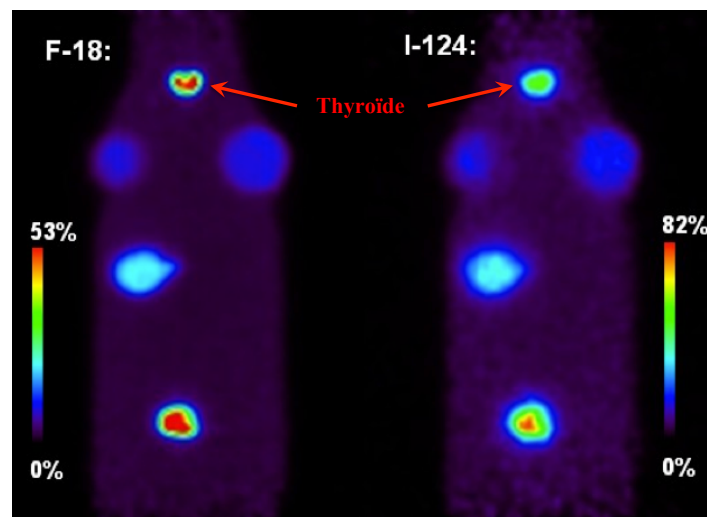


FIGURE 1.24: Images obtenues par simulations Monte Carlo (logiciel GATE) du fantôme voxélisé standard murin MOBY. Les inserts sont remplis avec la même activité dans les deux cas, dans un milieu homogène de densité équivalente aux tissus mous [Sauerzaft *et al.* 2011]. On notera en particulier les deux lobes thyroïdiens sur l'image au fluor-18 que l'on ne distingue pas sur l'image à l'iode-124.

Comme nous l'avons mentionné dans la section 1.5.3.1, la distribution des lieux d'annihilation des posi-

tons n'est pas triviale à modéliser. Dans le cas de ce type d'isotopes complexes, la difficulté est majorée, que ce soit dans des milieux homogènes ou hétérogènes [Lehnert *et al.* 2011]. L'équipe de Kemerink [Kemerink *et al.* 2011] montre notamment la difficulté de quantifier la fixation d'iode-124 dans le cas de tumeurs pulmonaires, que ce soit en TEP clinique ou pré-clinique. De plus, une étude récente rapporte que le comportement des positons de l'iode-124 est particulièrement complexe à décrire [Jødal *et al.* 2012].

Les méthodes de corrections associées à ces modélisations seront détaillées dans le Chapitre 2 de ce manuscrit.

1.6.3 Photons γ émis en cascade : autres types de coïncidences

Les émissions de la plupart des isotopes non-purs s'accompagnent de rayonnements γ supplémentaires émis en simultané avec le positon. On parle d'émissions *en cascades*, et les rayonnements γ associés à ces radiations seront appelés γ_{simple} dans la suite de ce manuscrit. Lorsque ces photons γ_{simple} ont des énergies proches de 511 keV, ils sont difficilement éliminés par la fenêtre énergétique du système. Ainsi, une grande proportion de ces γ_{simple} peut entrer en coïncidence avec un photon d'annihilation. Les différents types de *coïncidences- γ_{simple}* possibles sont détaillés sur la FIGURE 1.25 dans le cas de l'iode-124.

La détection de ces coïncidences introduit un biais dans les images reconstruites qui n'est pas corrigé pour les systèmes TEP standards [Martin *et al.* 1995, Kohlmyer *et al.* 1999, Lubberink *et al.* 1999, Pentlow *et al.* 2000, Lubberink *et al.* 2002] et une augmentation des effets de temps mort par détection d'événements fortuits supplémentaires. On constate en particulier une augmentation du bruit de fond plus ou moins uniforme dépendant de la position et de la distribution de la source dans le champ de vue [Laforest et Liu 2009]. Les photons γ_{simple} peuvent également diffuser par effet Compton dans la matière, augmentant ainsi la proportion de diffusé dans les images de façon non uniforme. L'étude de Disselhorst sur des acquisitions effectuées avec la TEP Inveon montre notamment que la présence des photons γ_{simple} de l'iode-124 peut perturber les corrections de diffusion implémentées en routine pré-clinique [Disselhorst *et al.* 2010]. Enfin, des simulations Monte Carlo ont montré que la proportion de ces coïncidences- γ_{simple} s'élevait à environ 16% du signal total, soit 60% du mauvais signal, dans le cadre d'acquisitions TEP sur la caméra Inveon (Siemens) dédiée au petit animal [Anizan 2010].

Des méthodes de corrections associées à ces rayonnements γ_{simple} seront exposées dans le Chapitre 2 de ce manuscrit.

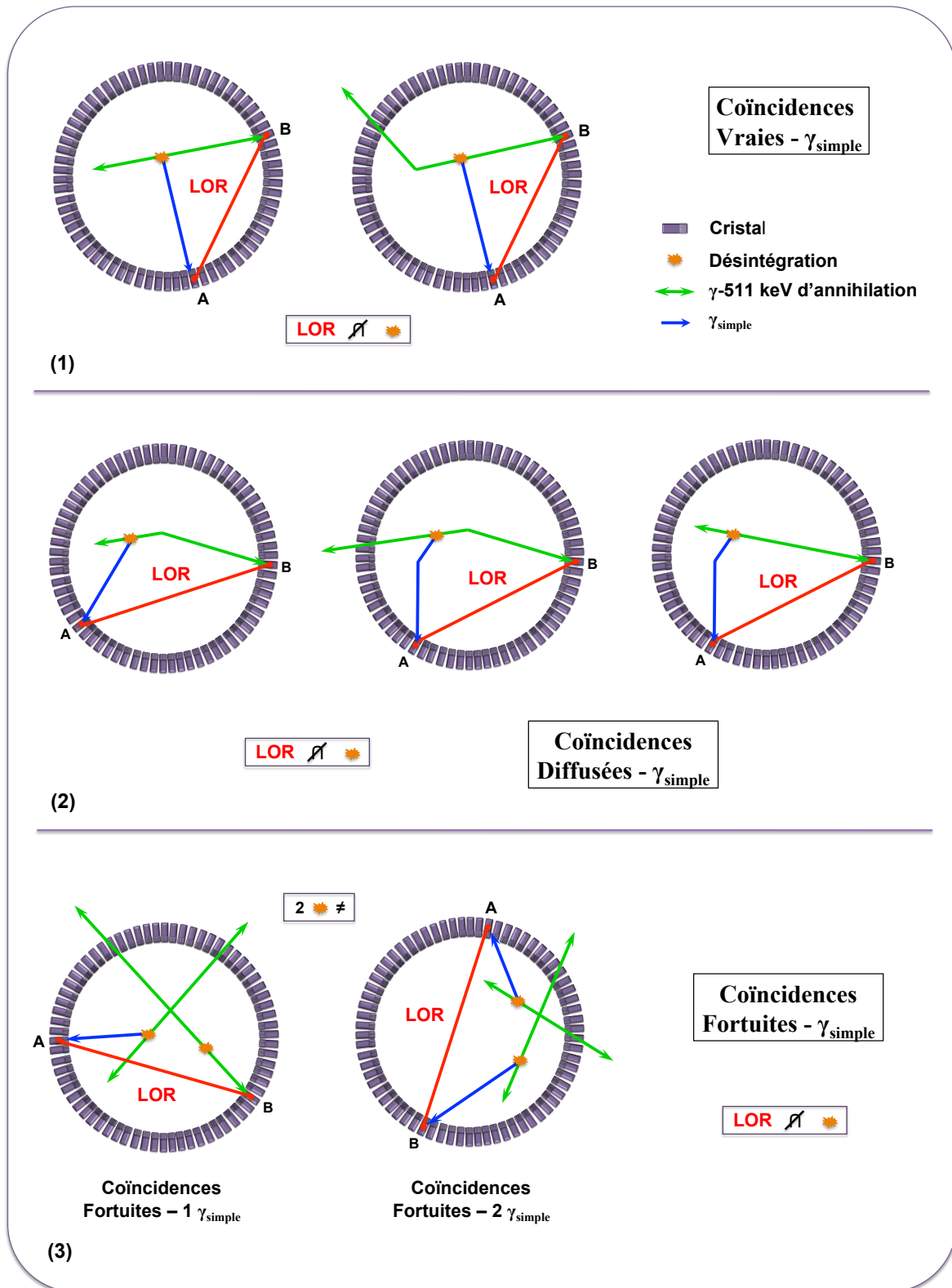


FIGURE 1.25: Schémas en coupes transverses d'un anneau TEP représentant la détection des différents types de coïncidences γ_{simple} liées à l'utilisation de l'iode-124 : coïncidences vraies- γ_{simple} (1), coïncidences diffusées- γ_{simple} (2) et coïncidences fortuites- γ_{simple} (3).

1.7 Évaluation d'un système TEP

Cette partie expose certains critères de performances intrinsèques d'un système TEP directement liés à sa géométrie et aux éléments de la chaîne de détection en se référant principalement au protocole NEMA NU 4-2008.

1.7.1 Résolution spatiale

La résolution spatiale d'un système TEP correspond à la plus petite distance pour laquelle il est possible de distinguer deux sources ponctuelles sur une image reconstruite. Elle décrit notamment la dégradation du signal acquis par les différentes limites physiques que nous avons exposées dans la section 1.5 de ce manuscrit ainsi que par les limites géométriques du système TEP :

- au sein de l'objet : le parcours du positon et la non-colinéarité des photons d'annihilation ;
- au sein de la caméra : la distance entre les détecteurs, la taille des cristaux, la diffusion dans les cristaux et la profondeur d'interaction des photons ;
- ainsi que d'autres facteurs liés à la reconstruction (cf Chapitre 2).

La résolution spatiale varie également avec la position de la source au sein du FOV. On définit alors la résolution spatiale radiale à une distance r du centre du FOV (dans la direction donnée par le centre du FOV et la position r de la source), la résolution spatiale tangentielle (dans la direction perpendiculaire à celle de la résolution spatiale radiale) et enfin la résolution spatiale axiale, selon l'axe principal du système TEP (FIGURE 1.26).

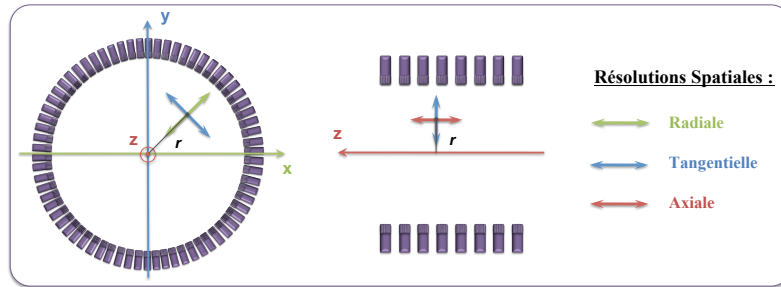


FIGURE 1.26: Schéma en coupe transverse et sagittale d'un tomographe montrant les trois axes de mesures de résolution spatiale en un point donné à une distance r du centre du champ de vue.

Bien que certains des effets responsables de la dégradation de la résolution spatiale ne puissent être décrits exactement par une fonction gaussienne, on considère généralement que leurs impacts sont additionnés en quadrature. Ainsi, la résolution spatiale radiale intrinsèque à une distance r du centre du FOV est estimée par une fonction gaussienne appelée *fonction de dispersion ponctuelle* ("Point Spread Function" en anglais, ou PSF), ou plus généralement *fonction de réponse* du système, dont la FWHM est donnée par la relation empirique suivante [Derenzo et Moses 1993] :

$$FWHM_{R.S.}(mm) = a \sqrt{\left(\frac{d}{2}\right)^2 + s^2 + (0,0044R)^2 + b^2 + \frac{(12,5r)^2}{r^2 + R^2}} \quad (1.23)$$

avec R le rayon des anneaux de détection (en mm), d la largeur des cristaux (en mm), s la dimension effective de la source prenant en compte le parcours du positon (en mm), b l'erreur sur la détermination de la localisation de l'interaction du photon dans le cristal (en mm) et a un facteur de dégradation dû à la reconstruction compris entre 1 et 1,3 selon l'algorithme choisi.

En pratique, on estime les trois composantes de la résolution spatiale d'une caméra en déplaçant des lignes ou des points sources dans le FOV. Dans le cas de l'imagerie TEP dédiée au petit animal, le protocole NEMA NU-2008 propose d'évaluer les trois composantes à l'aide de sources ponctuelles de sodium-22 (^{22}Na) de moins de 0,3 mm de diamètre, avec une activité permettant de limiter à un maximum de 5% la détection de coïncidences fortuites et les pertes de détections dues au temps mort. Pour des raisons pratiques, notamment lors d'études comparatives de performances de différents radioisotopes, des lignes sources peuvent être utilisées. Les diamètres sont généralement plus grands et la source choisie correspond aux radioisotopes étudiés [Disselhorst *et al.* 2010].

1.7.2 Taux de comptage

La mesure des taux de comptage correspond à la détermination du nombre de coïncidences de chaque type, détectées en fonction de l'activité de la source considérée. On peut ainsi évaluer les taux de coïncidences vraies, diffusées et fortuites et les comparer les uns aux autres pour un milieu objet donné et des conditions d'acquisitions données. L'étude des taux de comptage permet notamment de déterminer la réponse du détecteur pour de hautes activités et de connaître les effets de saturation du système électronique.

Le taux de coïncidences diffusées est estimé à partir d'une mesure ou d'une simulation. On effectue généralement l'acquisition d'une ligne source placée dans un cylindre de polyéthylène (densité $0,96 \pm 0,1 \text{ g.cm}^{-3}$) ou rempli d'eau, de dimensions et de densité proches des objets à imager. Dans le cas de l'imagerie TEP dédiée au petit animal, le protocole NEMA NU-2008 propose différents fantômes pour effectuer cette mesure. Le fantôme associé à l'acquisition d'une souris est un cylindre de polyéthylène mesurant environ 70 mm de long et 25 mm de diamètre. La ligne source de moins de 3 mm de diamètre est excentrée de 10 mm dans le plan transverse. L'activité de la source est choisie de telle sorte à rendre négligeable le taux de coïncidences fortuites ainsi que les pertes de comptage dues au temps mort. L'idée est de comptabiliser le nombre d'évènements qui contribuent aux LOR ne croisant pas la ligne source, et de les associer à des coïncidences diffusées. On définit alors la *fraction de diffusées (FD)* comme le rapport entre le nombre de coïncidences diffusées et le total des coïncidences :

$$FD = \frac{N_{\text{Diffusées}}}{N_{\text{Totales}}} \quad (1.24)$$

Cette grandeur est ainsi pré-calculée dans des conditions fixes, et utilisée comme valeur de référence de la proportion de coïncidences diffusées pour toutes les acquisitions de souris sur le même système TEP.

Le taux de coïncidences fortuites est quant à lui calculé directement à partir de l'acquisition de l'objet considéré, soit *via* la formule (1.17), soit *via* l'estimation par une ligne à retard (cf Chapitre 2, section 2.6.3).

Les taux de coïncidences vraies N_{Vraies} et diffusées $N_{Diffusées}$ évoluent linéairement avec l'activité de la source tandis que le taux de coïncidences fortuites $N_{Fortuites}$ évolue avec le carré de l'activité de la source. Un index a donc été défini afin de déterminer la gamme d'activité pour laquelle la détection de coïncidences vraies (signal utile) est la plus favorable. Il s'agit du *Noise Equivalent Count Rate* ou *NECR* [Strother *et al.* 1990] qui peut s'écrire sous la forme :

$$NECR = \frac{(N_{Vraies})^2}{N_{Vraies} + N_{Diffusées} + k \cdot N_{Fortuites}} \quad (1.25)$$

avec k un facteur égal à 1 ou 2 selon la méthode d'estimation et de correction des coïncidences fortuites ($k=1$ pour une estimation à partir des taux d'événements simples et $k=2$ pour une estimation à partir d'une ligne à retard).

Cet index est équivalent à un rapport *signal sur bruit* pré-reconstruction, où le *signal* correspond ici aux coïncidences vraies. Cependant, il est important de noter que le *NECR* n'est pas, *a priori*, directement corrélé à la qualité de l'image reconstruite [Chang *et al.* 2012].

En pratique, on utilise le fantôme d'estimation de la fraction de diffusé pour l'évaluation du *NECR*. Le taux de coïncidences fortuites est directement estimé lors de l'acquisition tandis que le taux de coïncidences diffusées est déterminé à partir de la fraction de coïncidences diffusées *FD* pré-calculée. Le taux de coïncidences vraies est calculé comme étant la différence entre le taux de coïncidences totales et la somme des taux de coïncidences fortuites et diffusées.

1.7.3 Sensibilité

La sensibilité S représente l'efficacité de détection globale du système, soit le nombre de coïncidences vraies détectées pour une activité donnée distribuée dans le champ de vue de la caméra TEP. La sensibilité absolue tient compte quant à elle du rapport d'embranchement I (en %) des positons de la source utilisée. Elle détermine alors la proportion de coïncidences vraies détectées sur le nombre de positons émis. Ces sensibilités sont déterminées par les équations (1.26) :

$$S = \frac{N_{vraies}}{A_{source}} \quad ; \quad S_A = S \times I_{positons} \quad (1.26)$$

avec N_{vraies} le taux de coïncidences vraies mesuré, S la sensibilité (coups/Bq.mL⁻¹) et S_A la sensibilité absolue (événements/Bq.mL⁻¹).

La sensibilité dépend de la nature, de la taille et de l'arrangement des cristaux de détection. Elle est inversement proportionnelle au diamètre des anneaux de détection et dépend de l'angle d'acceptance entre ceux-ci (*span* et *RD*).

En pratique, la mesure de la sensibilité s'effectue en retirant de la mesure brute du taux de coïncidences vraies la mesure du bruit de fond. Elle peut être mesurée en plaçant des sources ponctuelles au centre du FOV [Weber *et al.* 2000] comme dans le protocole NEMA NU-2008 ou dans des conditions proches d'un examen standard, avec des milieux atténuants [Watanabe *et al.* 1997]. En TEP pré-clinique, il est souvent

plus commode d'utiliser des lignes sources placées le long du FOV axial du système à la place des sources ponctuelles, et d'utiliser des milieux atténuants pour permettre l'annihilation du positon [Ziegler *et al.* 2001].

1.7.4 Résolution en énergie

La résolution en énergie R_E correspond à la capacité du système de détection à distinguer précisément les photons issus des désintégrations en fonction de leur énergie. Elle est estimée par le rapport de la $FWHM_E$ de la réponse en énergie du système sur l'énergie moyenne de cette réponse (équation (1.27)).

$$R_E(\%) = \frac{FWHM_E}{E_{moyenne}} \quad (1.27)$$

La résolution en énergie R_E est d'autant meilleure que la conversion des photons incidents en photo-électrons est efficace et que la réponse des TPM est homogène.

1.8 Conclusion

Ce premier chapitre nous a permis de définir les concepts et les principales applications de l'imagerie Tomographique par Émission de Positons (TEP). Nous avons exposé le fonctionnement d'une caméra TEP en détaillant notamment les principes physiques de bases associés au transport des particules au sein d'un milieu objet (patient, souris, fantôme) et au sein du système de détection. Les limites physiques inhérentes à tout système d'imagerie TEP ont ainsi pu être mises en évidence.

Le cas particulier de l'iode-124 a ensuite été étudié afin de définir les nouvelles problématiques de quantification qui lui sont associées. Nous avons ainsi évoqué l'impact des positons de hautes énergies et des rayonnements γ_{simple} émis en cascade sur la qualité des images reconstruites ainsi que la difficulté de modélisation de ces phénomènes, sur lesquels nous reviendrons dans la suite de ce manuscrit.

Nous exposons dans le chapitre suivant les différentes manières d'appréhender l'étape de *reconstruction tomographique*, qui permet de passer de la mesure de projections à une image médicale interprétable.

Chapitre 2

Reconstruction tomographique et corrections des effets physiques en TEP

L'objectif de la reconstruction tomographique en médecine nucléaire est de fournir des images quantitatives en coupes de la distribution du radiopharmaceutique dans l'objet, la souris ou le patient imagé. Cette étape de *reconstruction d'images* est nécessaire puisque les données brutes acquises lors d'un examen TEP nous donnent uniquement accès à la localisation des lieux d'annihilation le long de *lignes* de réponses (LOR), et non une localisation directe des *points* d'émission.

Ce second chapitre présente dans un premier temps les différents formats d'acquisitions des données avec les méthodes de ré-échantillonnage pré-reconstruction associées. Nous présentons dans un second temps le problème de reconstruction tomographique ainsi que les méthodes courantes de résolution associées. Ensuite, les principales méthodes de corrections des effets physiques dégradant l'image (évoqués dans le Chapitre 1, section 1.5) sont exposées avant de détailler les solutions liées à la modélisation des matrices systèmes. Enfin, quelques figures de mérite ("Figure Of Merit" en anglais, ou FOM) permettant la caractérisation des images reconstruites sont définies.

2.1 Mode d'acquisition des données : 2D ou 3D

Historiquement, les premiers systèmes TEP corps entier ne permettaient pas d'effectuer des acquisitions réellement 3D : des anneaux de tungstène (appelés *septa*) absorbant les photons d'annihilation étaient intercalés entre chaque anneau de détection afin de limiter *physiquement* les détections aux LOR perpendiculaires ou quasi-perpendiculaires à l'axe du tomographe (cf FIGURE 2.1-(1)). Ce mode d'acquisition 2D permettait ainsi d'éliminer une grande partie du rayonnement diffusé et des coïncidences fortuites, et les jeux de données obtenus étaient plus légers et donc plus rapides à traiter et à reconstruire.

Cependant, l'utilisation de septa entraîne une forte diminution de la sensibilité du système, puisque la majorité des LOR est interdite. L'augmentation des puissances de calculs informatiques a permis de rendre le mode d'acquisition 3D (cf FIGURE 2.1-(2)) performant en bénéficiant d'une sensibilité maximale.

Aujourd'hui, l'ensemble des systèmes TEP et TEP-TDM sont dépourvus de septa et les modes d'acqui-

sition sont 3D par défaut. Il est toutefois possible de limiter l'acceptance des LOR en modifiant le *span* ou le *RD*, comme nous l'avons expliqué dans la section 1.4.3.

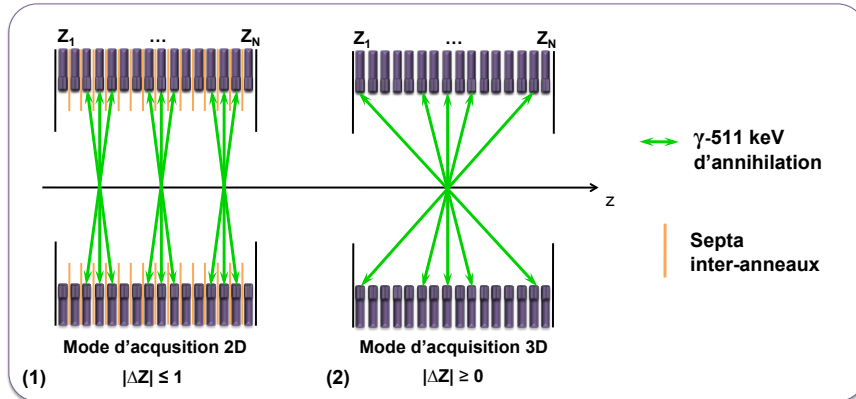


FIGURE 2.1: Schémas représentant le mode d'acquisition d'un système TEP 2D (1) et d'un système TEP 3D (2) en coupe axiale.

Dans la suite de ce manuscrit, nous considérerons toujours des systèmes TEP 3D, où seul le mode d'acquisition 3D est possible. La section suivante expose brièvement comment il est possible d'exploiter des méthodes de reconstruction 2D à partir de systèmes TEP exclusivement 3D.

2.2 Ré-échantillonnage des données 3D en 2D

Les acquisitions en mode 3D génèrent une quantité importante de données dont la reconstruction nécessite beaucoup de temps et de capacité de mémoire informatique. Comme nous l'avons décrit dans la section 1.4.3, un système TEP composé de N anneaux de détection peut générer jusqu'à N^2 sinogrammes en mode 3D, tandis qu'une acquisition 2D n'en génère que $(2N - 1)$.

L'idée du ré-échantillonnage des données 3D est de pouvoir utiliser les avantages des algorithmes de reconstruction 2D sur des données acquises en 3D. Si on considère un nombre $(2N - 1)$ de sinogrammes 2D après ré-échantillonnage (sinogrammes droits et quasi-droits), on a alors un facteur de compression des données à reconstruire de l'ordre de $N/2$.

Nous exposons brièvement ci-dessous les trois algorithmes de ré-échantillonnage les plus répandus sur les systèmes TEP actuels.

2.2.1 Méthode SSRB

L'algorithme SSRB ("Single Slice ReBinning") [Daube-Witherspoon et Muehllehner *et al.* 1987] est la méthode de ré-échantillonnage la plus simple, pour laquelle une LOR oblique est affectée au sinogramme lié à la coupe directe ou croisée interceptant la LOR considérée au niveau de l'axe du tomographe (cf FIGURE 2.2-(1)). Avec cette technique, l'angle θ entre la LOR traitée et le plan transverse est complètement négligé, et l'erreur de positionnement axial engendrée augmente proportionnellement à la distance entre le lieu d'annihilation et l'axe du système TEP. On peut toutefois limiter l'angle d'acceptance θ à une valeur maximale pour éviter le traitement de LOR trop inclinées. La sensibilité est alors réduite mais les erreurs de

positionnement à distance de l'axe sont plus faibles. Un choix judicieux de l'angle d'acceptance θ doit être effectué afin d'obtenir un compromis acceptable entre sensibilité et résolution spatiale à distance de l'axe.

2.2.2 Méthode MSRB

L'algorithme MSRB ("Multi Slice ReBinning") a été développé afin de contourner les limites de la méthode SSRB. Dans ce cas, une LOR oblique sera affectée à l'ensemble des sinogrammes associés aux coupes transverses qui la traverse (cf FIGURE 2.2-(2)). Cet algorithme est rapide et conduit à une meilleure approximation que l'algorithme SSRB. Cependant, un flou 1D dans les images reconstruites est introduit dans la direction axiale et la correction de ce flou par un filtrage 1D augmente le bruit comparé à la méthode SSRB [Lewitt *et al.* 1994].

2.2.3 Méthode FORE

L'algorithme FORE ("Fourier ReBinning") [Defrise *et al.* 1997] exploite quant à lui la relation fréquence-distance [Edholm *et al.* 1986] : une transformée de Fourier 2D est appliquée aux sinogrammes obliques afin de les ré-échantillonner dans l'espace de Fourier, puis pour chaque fréquence dans l'espace de Fourier, le plan associé dans l'espace image est calculé et la position de la source dans ce plan est déterminée. Ainsi, chaque LOR est associée à un sinogramme droit ou quasi-droit.

Contrairement aux algorithmes SSRB et MSRB, l'algorithme FORE ne peut être appliqué *en ligne* (i.e., pendant l'acquisition) car il nécessite l'ensemble des données 3D acquises. La méthode FORE est plus précise que les méthodes SSRB et MSRB, permettant une bonne restitution des positions d'annihilation pour des angles d'obliquité θ allant jusqu'à 20° [Defrise *et al.* 2003].

Cet algorithme est aujourd'hui le plus utilisé car il offre de meilleures performances que SSRB et MSRB, bien qu'il soit légèrement plus long à appliquer que ces derniers et qu'il amplifie le bruit dans les images reconstruites.

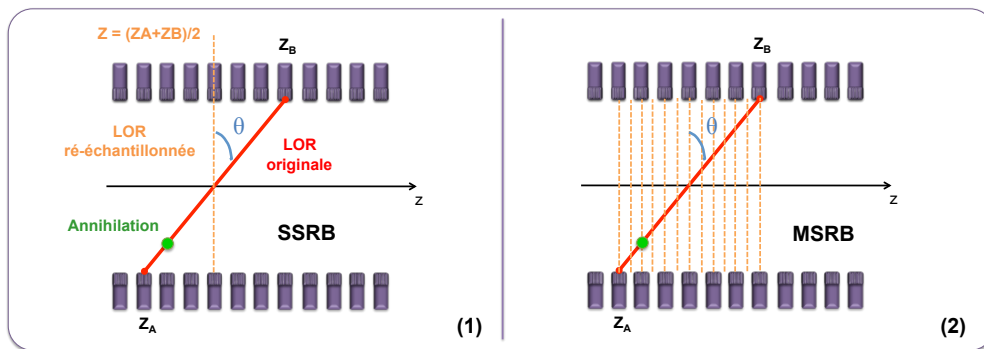


FIGURE 2.2: Schéma représentant l'échantillonnage d'une LOR oblique sur les coupes directes et croisées pour les algorithmes SSRB (1) et MSRB (2).

2.3 Transformée de Radon

Cette partie décrit l'opérateur mathématique à la genèse de la reconstruction tomographique dans le domaine médical : la transformée de Radon [Radon 1917].

Bien que la distribution d'activité dans un patient, une souris ou un fantôme soit de nature tridimensionnelle (3D), nous limiterons les démonstrations suivantes à un espace bi-dimensionnel (2D) pour plus de clarté, tout en conservant la logique du raisonnement transposable à un volume 3D.

La transformée de Radon 2D peut être définie de la façon suivante (cf FIGURE 2.3) :

Soit $f(x, y)$ une fonction continue sur $\mathbb{R}^2$. La transformée de Radon $R[f(x, y)]$ de $f(x, y)$ est définie par les intégrales curvilignes le long de droites L telle que :

$$R[f(x, y)] = \int_L f(x, y) dl \quad (2.1)$$

avec une droite L définie par l'équation $u = x \cdot \cos(\Phi) + y \cdot \sin(\Phi) \quad \forall u \in \mathbb{R}^2, \Phi \in [0, \pi]$.

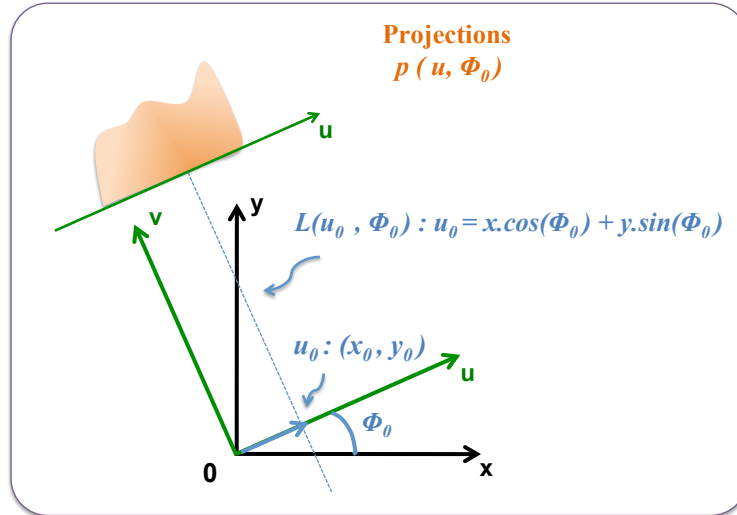


FIGURE 2.3: Schéma représentant les différents systèmes d'axes orthonormés pour les deux espaces définis par la transformée de Radon. L'exemple est donné ici pour une distance u_0 et un angle Φ_0 , et pour une projection complète selon l'angle Φ_0 .

D'après cette définition, le passage dans l'espace (u, Φ) permet d'écrire les équations paramétriques suivantes (2.2) :

$$\begin{cases} x &= u \cdot \cos(\Phi) - v \cdot \sin(\Phi) \\ y &= u \cdot \sin(\Phi) + v \cdot \cos(\Phi) \end{cases} \quad (2.2)$$

Ainsi, les intégrales curvilignes peuvent s'écrire en fonction des équations paramétriques (2.2) et on a :

$$R[f(x, y)](u, \Phi) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(u \cdot \cos \Phi_0 - v \cdot \sin \Phi_0, u \cdot \sin \Phi_0 + v \cdot \cos \Phi_0) dv \quad (2.3)$$

Nous avons vu dans la section 1.4.3 du Chapitre 1 de ce manuscrit que les projections d'une distribution d'activité $f(x, y)$ peuvent s'exprimer suivant une droite infinie de coordonnées (u, Φ) selon le même opérateur

que (2.2) et que les projections mono-dimensionnelles associées $p(u, \Phi_0)$ sous l'angle azimutal Φ_0 s'expriment d'après l'équation (2.4) :

$$p(u, \Phi_0) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) dv = \int_{-\infty}^{+\infty} f(u.\cos\Phi_0 - v.\sin\Phi_0, u.\sin\Phi_0 + v.\cos\Phi_0) dv \quad (2.4)$$

D'après l'équation (2.3), il découle que pour l'ensemble des directions, la transformée de Radon $R[f(x, y)](u, \Phi)$ de la distribution d'activité $f(x, y)$ est équivalente aux projections de cette distribution d'activité selon les mêmes directions, et on a (2.5) :

$$R[f(x, y)](u, \Phi) = p(u, \Phi) \quad (2.5)$$

Le problème de reconstruction tomographique consiste alors à inverser la transformée de Radon pour obtenir la distribution d'activité $f(x, y)$ à partir des mesures de $p(u, \Phi_0)$:

$$f(x, y) = R^{-1}[p(u, \Phi)](x, y) \quad (2.6)$$

L'inversion de la transformée de Radon est un problème de type *inverse mal posé* :

- *inverse* car on dispose des mesures et il faut trouver ce qui a produit ces mesures ;
- *mal posé* car la solution f ne dépend pas des données p de façon continue : une petite différence sur les projections peut conduire à des images reconstruites très différentes (solution instable) [Bertero et Boccacci 1998] :

De part sa définition, inverser exactement la transformée de Radon n'est possible que pour une infinité de projections puisqu'elle est définie pour des fonctions continues. Or, le nombre de LOR en TEP est fini : les projections sont échantillonnées par nature, impliquant une non-unicité de la solution. De plus, les projections acquises étant nécessairement bruitées, elles ne contiennent pas l'information *exacte* de la distribution $f(x, y)$. Ainsi, la résolution de ce problème théorique appliqué à des projections réelles n'aboutira pas à une restitution exacte de l'activité.

Il existe ainsi deux approches de base pour aborder la reconstruction des images : la première qui exploite directement les mesures des projections $p(u, \Phi)$ en cherchant à inverser analytiquement la transformée de Radon, et la seconde qui considère le problème sous sa forme itérative, pour laquelle une modélisation plus ou moins précise du processus d'acquisition des données est possible. Ces deux approches sont exposées ci-dessous.

2.4 Méthodes de reconstructions analytiques

Pour cette première approche de reconstruction tomographique, nous développons les méthodes de rétro-projection filtrées, ou FBP ("Filtered Back Projection" en anglais), qui sont directement issues de la résolution de l'équation (2.6) démontrée précédemment.

2.4.1 Rétro-projection et rétro-projection filtrée 2D

Il est possible d'estimer simplement la distribution d'activité $f(x, y)$, notée $f^*(x, y)$, en rétro-projetant les projections $p(u, \Phi)$ sur tous les angles Φ :

$$f^*(x, y) = \int_0^\pi p(u, \Phi) d\Phi = \int_0^\pi p(x \cos \Phi - y \sin \Phi, \Phi) d\Phi \quad (2.7)$$

Cette rétro-projection n'inverse pas exactement la transformée de Radon, et les images reconstruites sont caractérisées par des artefacts d'épandage en étoile : tous les voxels des images reconstruites contiennent une activité non-nulle même lorsque la distribution originale $f(x, y)$ n'en contient pas.

Les images obtenues par simple rétro-projection sont le résultat d'une convolution de la distribution initiale $f(x, y)$ par une fonction en $1/\sqrt{x^2 + y^2}$: il en résulte un "flou" sur toutes les images et une quantification absolue précise de l'activité est impossible.

L'ajout d'un filtre de déconvolution adapté permet ainsi d'inverser exactement la transformée de Radon. Ce filtre peut être dérivé théoriquement en vertu du *théorème de la coupe centrale 2D*, qui stipule que la transformée de Fourier **TF** mono-dimensionnelle d'une projection $p(u, \Phi)$ selon u pour un angle Φ donné est égale à la transformée de Fourier **TF**^{2D} bi-dimensionnelle de la distribution $f(x, y)$ selon le même angle Φ .

De ce théorème découle la relation suivante :

$$P(\rho, \Phi) = F(\rho_x, \rho_y), \text{ avec } P(\rho, \Phi) = TF[p(u, \Phi)](\rho, \Phi) \text{ et } F(\rho_x, \rho_y) = TF^{2D}[f(x, y)](\rho_x, \rho_y) \quad (2.8)$$

où ρ_x et ρ_y sont respectivement les coordonnées fréquentielles de x et y dans l'espace de Fourier.

Le calcul de la transformée de Fourier de la projection $p(u, \Phi)$ s'écrit :

$$P(\rho, \Phi) = \int_{-\infty}^{+\infty} p(u, \Phi) e^{-i2\pi\rho u} du \quad (2.9)$$

avec $\rho = \sqrt{\rho_x^2 + \rho_y^2}$ la coordonnée fréquentielle associée à u dans l'espace de Fourier.

Si on a $P(\rho, \Phi)$ pour tous les angles de projections entre 0 et π , on peut reconstruire la transformée de Fourier de l'objet, et donc l'objet lui-même.

En effet, la distribution d'activité $f(x, y)$ peut s'exprimer en fonction de sa transformée de Fourier et de sa transformée de Fourier inverse **TF**⁻¹ telle que :

$$f(x, y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} F(\rho_x, \rho_y) e^{i2\pi(x\rho_x + y\rho_y)} d\rho_x d\rho_y \quad (2.10)$$

D'après la relation (2.8), l'équation (2.10) peut s'écrire :

$$f(x, y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} P(\rho, \Phi) e^{i2\pi(x\rho_x + y\rho_y)} d\rho_x d\rho_y \quad (2.11)$$

En considérant $\rho = \sqrt{\rho_x^2 + \rho_y^2}$ et l'équation paramétrique $u = x \cos(\Phi) + y \sin(\Phi)$ définie précédemment, nous pouvons opérer un changement de variables en remplaçant $d\rho_x d\rho_y$ par son équivalent $|\rho| d\rho d\Phi$, où $|\rho|$ est le jacobien de ce changement de variables. On obtient ainsi l'intégrale :

$$f(x, y) = \int_0^\pi \left[\int_{-\infty}^{+\infty} P(\rho, \Phi) e^{i2\pi\rho u} |\rho| d\rho \right] d\Phi \quad (2.12)$$

L'intégrale bornée sur l'infinie dans l'équation (2.12) correspond à la transformée de Fourier inverse de la transformée de Fourier de la projection $p(u, \Phi)$, multipliée par $|\rho|$. La variable $|\rho|$ correspond au filtre de déconvolution recherché et cette intégrale définit la projection filtrée $p'(u, \Phi)$:

$$p'(u, \Phi) = \int_{-\infty}^{+\infty} |\rho| P(\rho, \Phi) e^{i2\pi\rho u} d\rho \quad (2.13)$$

Ainsi, on retrouve la distribution d'activité $f(x, y)$ en effectuant la rétro-projection des projections filtrées :

$$f(x, y) = \int_0^\pi p'(u, \Phi) d\Phi \quad (2.14)$$

Pour une infinité de projections non bruitées, donc dans un contexte purement théorique, la rétro-projection filtrée (FBP) inverse exactement la transformée de Radon, et permet ainsi d'obtenir la distribution $f(x, y)$.

Le filtre $|\rho|$, appelé *filtre rampe*, met à zéro la composante constante de l'intégrale (2.13), ce qui a pour effet d'introduire des valeurs négatives dans les projections, qui réduisent progressivement les artefacts d'épandage en étoile. Ce filtre permet également une amplification des hautes fréquences et donc une résolution spatiale plus élevée.

Cependant, nous rappelons qu'en pratique les projections sont bruitées et en nombre fini. Le bruit faisant partie du domaine des hautes fréquences spatiales, une reconstruction à partir de l'algorithme FBP standard amplifie également le bruit dans les images reconstruites. Le fait que le nombre de LOR, et donc le nombre de projections, soit fini limite également la restitution de certaines fréquences. On définit ainsi la valeur ρ_{max} qui correspond à la fréquence maximale accessible à la reconstruction. Cette fréquence maximale est reliée au pas d'échantillonnage Δr des sinogrammes 2D par le théorème de Nyquist-Shannon, et on a :

$$\rho_{max} = \frac{1}{2\Delta r} \quad (2.15)$$

En pratique, on peut contraindre la fréquence du filtre rampe à une valeur inférieure à ρ_{max} afin de limiter l'amplification du bruit. La fréquence choisie est alors appelée *fréquence de coupure* ρ_c du filtre. Cependant, une fréquence de coupure trop faible entraîne une dégradation de la résolution spatiale en supprimant l'information liée aux structures fines de l'image. C'est pourquoi d'autres filtres peuvent être ajoutés afin de modifier le comportement du filtre rampe pour les hautes fréquences et trouver le meilleur compromis entre bruit et résolution spatiale. Le filtre ainsi que sa fréquence de coupure doivent être judicieusement choisis afin de tenir compte de la statistique de comptage de l'acquisition ainsi que de la finalité des images à reconstruire (détection et/ou quantification). Les plus utilisés en imagerie TEP sont les filtres de Hamming, Hann, Butterworth et Gauss.

Bien que cette méthode de reconstruction soit rapide, on retiendra que son utilisation est limitée pour les quatre principales raisons suivantes :

- les projections sont en nombre fini ;
- les projections ne sont pas réellement des intégrales de lignes, car les cristaux de détection ne sont pas ponctuels ;
- aucune modélisation poussée des différents phénomènes physiques dégradant l'image ne peut être effectuée pendant la reconstruction ;
- les propriétés statistiques des données acquises ne sont pas nativement prises en compte et doivent ainsi être contrôlées à l'aide de filtre, au détriment de la résolution spatiale.

L'algorithme FBP décrit ici est une méthode de reconstruction 2D (2D-FBP) : elle nécessite soit une acquisition TEP 2D, soit un ré-échantillonnage 2D d'une acquisition TEP 3D (cf section 2.2). Il existe également des algorithmes de rétro-projection filtrée 3D qui peuvent reconstruire les images directement à partir d'acquisitions 3D.

2.4.2 Rétro-projection filtrée 3D

La rétro-projection filtrée 3D (3D-FBP) est définie en ajoutant simplement la dimension θ (angle polaire) dans le calcul des projections. Cependant, les méthodes analytiques nécessitent des données complètes pour tous les angles. Si cette condition est respectée en 2D selon l'angle azimutal Φ , elle ne l'est pas en 3D pour l'angle θ , et le *théorème de la coupe centrale 3D* est inapplicable. Comme le montre la FIGURE 2.4, la quantité d'informations contenues dans chaque ensemble de projections est fonction de l'angle θ : plus il augmente, moins il y a de projections. On dit alors que les données sont *tronquées*, et l'application directe d'une méthode 3D-FBP introduit des artefacts prépondérants dont il est impossible de s'affranchir [Defrise *et al.* 1998].

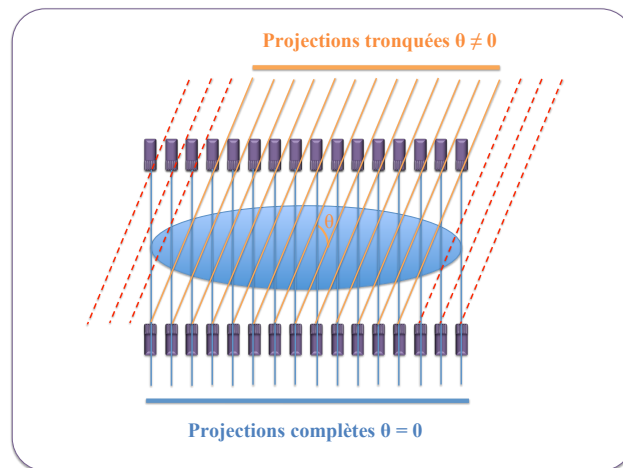


FIGURE 2.4: Schéma représentant le problème des données tronquées le long de l'axe du tomographe, en coupe axiale. Les projections en pointillés rouges ne sont pas mesurées, et seules les projections oranges sont accessibles pour l'angle θ considéré.

Des algorithmes ont alors été développés afin de reconstruire des données 3D *via* des méthodes analytiques. En 1989, Kinahan et Rogers [Kinahan et Rogers 1989] proposent l'algorithme 3DRP ("3D-Reprojection") pour reconstruire des données tronquées. Celui-ci consiste à estimer dans un premier temps la distribution

3D de l'activité en effectuant une reconstruction 2D-FBP coupe par coupe de l'objet. Ensuite, cette estimation sert de base au calcul des projections manquantes : l'objet est projeté dans toutes les directions (Φ, θ) , permettant la reconstitution des parties tronquées des projections. Enfin, l'algorithme 3D-FBP est appliqué sur les projections complètes. La FIGURE 2.5 résume les étapes de l'algorithme 3DRP.

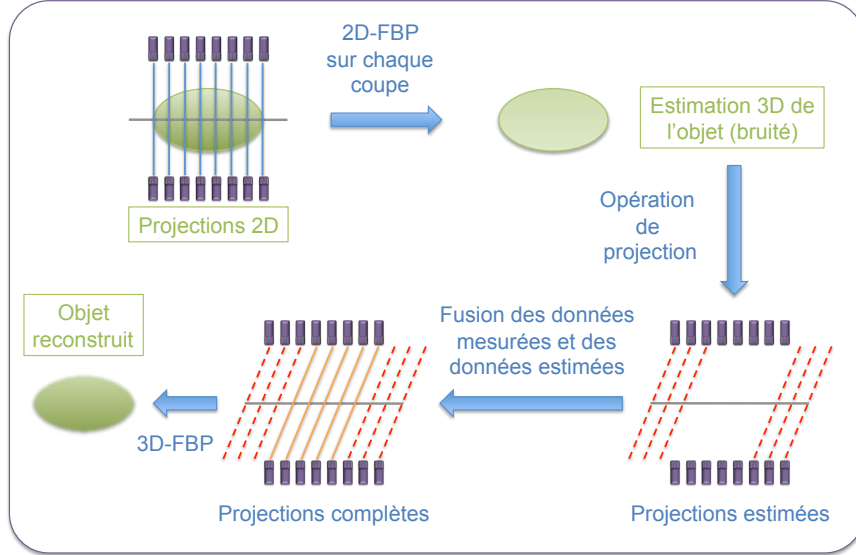


FIGURE 2.5: Schéma représentant les différentes étapes de l'algorithme 3DRP. Les projections manquantes estimées sont en pointillés rouges, tandis que les projections mesurées pour $\theta \neq 0$ sont en orange [Janeiro 2007].

Plus récemment, Bouallegue *et al.* ont proposé une solution qui permet d'estimer directement les projections tronquées et d'appliquer une méthode 3D-FBP [Bouallegue *et al.* 2007].

2.5 Méthodes de reconstruction itératives

Pour palier aux limites de l'approche de reconstruction directe comme la FBP, des méthodes itératives ont également été développées pour répondre à la question de ce problème inverse mal posé. Une description de ce type de méthode est proposée dans cette partie.

2.5.1 Introduction aux matrices systèmes et reconstructions associées

Les méthodes itératives exploitent une expression discrète matricielle du problème de reconstruction tomographique. Soit f le vecteur contenant la distribution d'activité à reconstruire, échantillonné sur J voxels (équivalent d'un pixel sur un volume objet 3D) et soit p le vecteur contenant les I projections (l'ensemble des LOR dans notre cas). On peut alors écrire :

$$p = R \times f + n \quad \text{avec} \quad p_i = \sum_{j=0}^J R_{ij} f_j + n_i \Leftrightarrow \bar{p}_i = \sum_{j=0}^J R_{ij} f_j \quad (2.16)$$

avec R l'opérateur permettant de passer des mesures à l'image, appelé *matrice système* ou *projecteur*, f_j l'activité dans le voxel image j , p_i et $\bar{p}_i$ respectivement le nombre d'événements et le nombre d'événements moyen détectés dans la LOR i et n_i le bruit statistique associé à la projection p_i . Chaque élément R_{ij} de

cette matrice correspond à la probabilité qu'une désintégration radioactive ayant lieu dans le voxel j soit enregistrée dans la LOR i . On considère ici que les projections acquises diffèrent de leurs valeurs théoriques par le seul effet du bruit statistique n_i , et que les phénomènes physiques perturbateurs sont inclus dans R .

Les LOR p_i mesurées correspondent ainsi à la combinaison linéaire des valeurs d'activité dans les voxels j via les éléments R_{ij} du projecteur R . Le projecteur R contient donc autant de lignes que de LOR possibles, et autant de colonnes que de voxels définis pour échantillonner le volume objet. Ainsi, pour plusieurs dizaines de milliers de voxels et plusieurs dizaines (voire centaines) de millions de LOR, la taille et donc le poids en mémoire de stockage d'une telle matrice peuvent être gigantesques, pouvant dépasser en théorie plusieurs dizaines de téra-octets¹(To) selon le modèle de matrice système exploité (cf section 2.7).

La matrice système R peut être modélisée via différentes méthodes et avec différents niveaux de précision. Il est théoriquement possible d'incorporer la plupart des effets physiques dégradant l'image, comme l'atténuation, la diffusion, le parcours du positon ou encore la fonction de réponse de la caméra (cf section 1.5 Chapitre 1). Seuls les effets n'évoluant pas linéairement avec l'activité, comme les coïncidences fortuites et les pertes dues au temps mort, ne peuvent être inclus. Le schéma de la FIGURE 2.6 montre également que pour une modélisation simple de la matrice système, sans modélisation d'effets physiques, peu de voxels contribuent à chacune des LOR. Dans ce cas, la majorité des éléments de R est nulle, et on dit que R est une matrice *creuse*. Les différentes approches de modélisation de R ainsi que l'exploitation de son caractère creux seront détaillées dans la section 2.7 de ce chapitre.

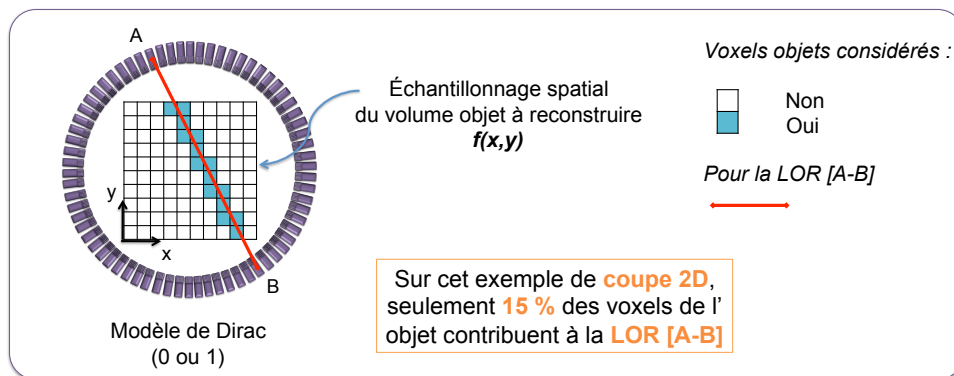


FIGURE 2.6: Schéma représentant la proportion de voxels contribuant à une LOR donnée pour un modèle simple de R , sur une coupe transverse du volume objet à reconstruire.

Lorsqu'un modèle de R est choisi et calculé, l'objectif est alors de déterminer f connaissant R et p . Dans un cas idéal où les données ne sont pas bruitées ($n = 0$), la relation (2.16) peut s'inverser et on obtient :

$$f = R^{-1} \times p \quad (2.17)$$

Cependant, cette opération d'inversion directe de la matrice système R est infaisable en pratique de part la taille gigantesque de R d'une part, et parce que R n'est généralement pas une matrice carrée. Il s'agit ici encore d'un problème mal conditionné (ou mal posé) pour lequel une petite perturbation dans les données de

1. 1 téra-octet = 1 000 giga-octets = 10^{12} octets

projections peut entraîner des erreurs importantes dans les images reconstruites. De plus, et comme dans le cas de la transformée de Radon, le problème est inverse puisque que l'on cherche la distribution d'activité f connaissant les mesures p , soit la probabilité $P(f|p)$. Les méthodes de reconstructions itératives permettent alors de contourner ces problèmes en ne calculant pas directement R^{-1} , mais en cherchant à déterminer $P(p|f)$ (probabilité d'obtenir les projections p à partir d'une image f), comme nous le détaillerons par la suite. Dans ce type de reconstruction, les projections d'une image initiale (uniforme ou pré-calculée par une autre méthode de reconstruction telle que la FBP) sont calculées théoriquement, puis sont comparées aux projections réelles à reconstruire. L'écart entre les projections calculées et mesurées sert de mise à jour et modifie l'image initiale. L'opération est répétée avec la nouvelle image ainsi obtenue jusqu'à convergence vers la solution lorsque cela est possible. Ce processus itératif sera détaillé dans la section 2.5.4 de ce chapitre.

Ces méthodes sont appelées *méthodes de reconstruction algébriques itératives*, ou plus simplement *méthodes de reconstruction itératives*.

La section suivante définit les cinq composantes fondamentales d'une méthode de reconstruction itérative [Fessler 2002].

2.5.2 Les cinq composantes d'une méthode de reconstruction itérative

2.5.2.1 Paramétrisation de l'image

L'espace objet doit être discrétisé en sous-volumes définis par l'utilisateur. L'approche la plus répandue consiste à diviser le volume objet en voxels parallélépipédiques de mêmes dimensions et sans recouvrement les uns par rapport aux autres, comme nous l'avons supposé dans l'introduction de cette partie. Il existe néanmoins d'autres fonctions pour décrire le milieu objet, en le discrétisant sous forme d'éléments sphériques dont le chevauchement est autorisé (appelés "blobs") [Matej et Lewitt 1996]. Une revue de la plupart des approches d'échantillonnage est proposée par Fessler [Fessler 2002]. Nous admettons dans la suite de ce manuscrit que le voxel parallélépipédique est le modèle de paramétrisation choisi.

Notons que la taille du voxel a un impact important sur la reconstruction tomographique algébrique : des voxels trop grands introduisent des artefacts ainsi qu'une perte d'informations importante dans les images, tandis que des voxels trop petits multiplient la complexité et l'instabilité du processus de reconstruction [Fessler 1994].

2.5.2.2 Choix du modèle de R

Comme mentionné en introduction de cette partie, la relation entre l'objet et les données acquises est modélisée *via* la matrice système R , dont les éléments définissent la probabilité des différents couples LOR-voxels.

La qualité de la reconstruction dépend largement de la qualité de R , *via* le choix des processus physiques pris en compte et la précision de leur modélisation. Une description des différentes approches de calcul de R sera exposée dans la section 2.7 de ce chapitre.

2.5.2.3 Choix du modèle d'incertitude sur les mesures

Le choix d'un modèle d'incertitude sur les mesures, c'est-à-dire un modèle du bruit associé à ces mesures, permet d'établir la relation entre la valeur mesurée dans une LOR et la valeur moyenne attendue dans cette LOR.

Il est possible de ne pas définir un modèle d'incertitude, et de considérer que la valeur mesurée n'est entachée d'aucun bruit statistique. On parle alors de *reconstructions itératives déterministes* (cf section 2.5.3), par opposition aux *reconstructions itératives statistiques* (cf section 2.5.4) pour lesquelles un bruit est modélisé.

Nous considérons ici que le bruit présent dans les projections $\bar{p}_i$ est modélisé et qu'il obéit *a priori* à la loi de probabilité discrète de Poisson. En effet, cette loi décrit le comportement d'événements ayant lieu dans un intervalle de temps fixé lorsque ces événements se produisent avec une fréquence moyenne connue et indépendamment du temps écoulé depuis l'événement précédent. C'est le cas du processus aléatoire de désintégration radioactive. Ainsi, en considérant la loi de Poisson, la relation entre la valeur p_i effectivement mesurée dans la LOR_i et la valeur moyenne attendue $\bar{p}_i$ est donnée par la probabilité $P(p_i)$:

$$P(p_i) = \frac{\bar{p}_i^{p_i} e^{-\bar{p}_i}}{p_i!} \quad (2.18)$$

On dit alors que le bruit dans les projections $\bar{p}_i$ est de nature *poissonnienne*. L'écart type associé à ce type de mesure est alors $\sqrt{\bar{p}_i}$.

2.5.2.4 Détermination de la fonction objectif

L'objectif est alors de déterminer f avec la plus grande précision possible. Il faut pour cela établir une *fonction objectif*² qui nous garantisse une bonne estimation de f . L'approche la plus répandue consiste à maximiser la fonction de *vraisemblance* $L(f) = P(p|f)$ [Rockmore et Macovski 1976]. Ce critère de maximum de vraisemblance (ML, pour "Maximum-Likelihood" en anglais) permet d'identifier la solution $\bar{f}$ qui a statistiquement la plus grande cohérence avec la mesure p . Il se résume de façon générale par l'expression suivante :

$$\bar{f} = \operatorname{argmax}[P(p|f)] \quad \forall f \geq 0 \quad (2.19)$$

En imagerie TEP, le nombre d'événements enregistrés pour chaque LOR lors d'une acquisition est indépendant des autres LOR. Ainsi, en considérant un modèle de Poisson pour tenir compte du bruit dans les projections, la probabilité $P(p|f)$ d'observer le vecteur des projections p connaissant le vecteur distribution radioactive f est donnée par la relation :

$$L(f) = P(p|f) = \prod_{i=0}^I \frac{\bar{p}_i^{p_i} e^{-\bar{p}_i}}{p_i!} = \prod_{i=0}^I \frac{\left(\sum_{j=0}^J R_{ij} f_j\right)^{p_i} e^{-\left(\sum_{j=0}^J R_{ij} f_j\right)}}{p_i!} \quad (2.20)$$

2. Le terme *fonction objectif*, ou *fonction coût*, est utilisé en optimisation mathématique pour désigner une fonction qui sert de critère pour déterminer la meilleure solution à un problème d'optimisation. Le but du problème d'optimisation est alors de minimiser ou de maximiser cette fonction jusqu'à l'optimum.

Comme la transformation par une fonction strictement croissante ne change pas un maximum, on peut considérer le logarithme népérien de la fonction de vraisemblance à maximiser, et l'équation (2.20) devient :

$$\ln(L(f)) = \sum_{i=0}^I \left(- \sum_{j=0}^J R_{ij} f_j + p_i \ln \left(\sum_{j=0}^J R_{ij} f_j \right) - \ln(p_i!) \right) \quad (2.21)$$

L'objectif est alors de maximiser cette fonction de *log-vraisemblance* afin d'obtenir le vecteur f qui a généré les projections p .

2.5.2.5 Choix de l'algorithme itératif

Lorsqu'un modèle d'incertitude sur les mesures est choisi, un algorithme numérique statistique est employé pour déterminer le vecteur image f pour lequel la fonction objectif est maximisée (ou minimisée). Dans la plupart des cas, il s'agit d'un algorithme itératif qui produit une succession d'estimations des coefficients f_j (i.e., les valeurs d'activité dans les voxels j) et qui converge vers la solution maximisant (ou minimisant) la fonction objectif. Il existe différents outils, appelés estimateurs, pouvant servir à maximiser cette fonction objectif au sein de l'algorithme.

En considérant la vraisemblance comme fonction objectif, un estimateur possible est l'espérance. On obtient ainsi l'algorithme MLEM, pour "Maximum Likelihood - Expectation Maximisation". La fonction objectif à maximiser est donc la vraisemblance, et l'estimateur pour la maximiser est l'espérance. Dans ce cas, l'algorithme a pour mission de maximiser l'espérance du maximum de vraisemblance. Nous reviendrons plus en détail sur cet algorithme dans la section 2.5.4.1.

À noter que cet estimateur peut être employé pour maximiser ou minimiser d'autres fonctions objectifs, et il existe également d'autres types d'estimateurs [Kaufman 1993].

Lorsqu'aucun modèle de bruit dans les projections n'est déterminé, on définit alors un algorithme itératif déterministe.

2.5.3 Algorithmes itératifs déterministes

Ces méthodes consistent à résoudre un système d'équations linéaires, sans modélisation des propriétés statistiques des mesures. Dans ce cas, on ne considère aucune modélisation du bruit et l'approximation $n = 0$ est gardée. Ainsi, les valeurs $\bar{p}_i$ sont assimilées aux valeurs p_i .

On peut mentionner les méthodes ART ("Algebraic Reconstruction Technique") [Gordon *et al.* 1970], SIRT ("Simultaneous Iterative Reconstruction Technique") [Gilbert 1972], ILIST ("Iterative Least-Squares Technique") [Goitein 1972] qui sont les plus connues. Ces méthodes étant devenues marginales, elles ne sont pas détaillées dans ce document, mais le lecteur peut trouver une description de ces différents algorithmes dans la publication de Xu et son équipe [Xu *et al.* 1993].

2.5.4 Algorithmes itératifs statistiques

Contrairement aux méthodes déterministes, les méthodes statistiques considèrent le bruit dans les projections acquises. Un modèle d'incertitude sur les mesures est donc choisi afin de caractériser le bruit

d'acquisition (cf section 2.5.2.3).

Nous exposons dans la suite les trois algorithmes itératifs présents sur la station de reconstruction *I*AW (pour "Inveon Acquisition Workplace") de l'Inveon, et qui sont couramment utilisés en routine clinique.

2.5.4.1 Algorithme MLEM

La méthode MLEM, pour *Maximum Likelihood Expectation-Maximisation*, a été décrite pour la première fois pour des approches de tomographie d'émission par Shepp et Vardi en 1982 [Shepp et Vardi 1982]. Chaque itération de l'algorithme consiste pour l'essentiel à appliquer deux étapes successives :

- une étape d'**évaluation de l'espérance** (étape E de MLEM), où l'on calcule l'espérance de la vraisemblance compte tenu des dernières variables observées,
- une étape de **maximisation** (étape M de MLEM), où l'on estime le maximum de vraisemblance des paramètres en maximisant la vraisemblance trouvée à l'étape E.

L'algorithme MLEM suppose que les projections p suivent une loi de Poisson. L'expression de la log-vraisemblance, déterminée dans la section 2.5.2.4, est donnée par l'équation :

$$\ln(L(f)) = \sum_{i=0}^I \left(- \sum_{j=0}^J R_{ij} f_j + p_i \ln \left(\sum_{j=0}^J R_{ij} f_j \right) - \ln(p_i!) \right) \quad (2.22)$$

L'étape E de l'algorithme MLEM permet de calculer l'espérance E du log-vraisemblance par rapport à une estimation f^n au rang n , et on obtient :

$$E[\ln(L(f))|f^n] = \sum_{i=0}^I \sum_{j=0}^J \left(\frac{R_{ij} f_j^n}{\sum_{j'=0}^J R_{ij'} f_{j'}^n} p_i \ln(R_{ij} f_j) - R_{ij} f_j \right) \quad (2.23)$$

L'étape M consiste alors à annuler les dérivées partielles de l'espérance pour chaque voxel j , et on a :

$$\frac{\partial E[\ln(L(f))|f^n]}{\partial f_j} = \frac{1}{f_j} \sum_{i=0}^I \frac{R_{ij'} f_{j'}^n}{\sum_{j'=0}^J R_{ij'} f_{j'}^n} - \sum_{i=0}^I R_{ij} = 0, \quad \forall j \in [0; J] \quad (2.24)$$

Après simplification et en multipliant chaque membre de l'équation (2.24) par f_j , on peut appliquer un processus itératif et on obtient l'équation de l'algorithme MLEM :

$$f_j^{n+1} = f_j^n \frac{1}{\sum_{i=0}^I R_{ij}} \sum_{i=0}^I R_{ij} \frac{p_i}{\sum_{j'=0}^J R_{ij'} f_{j'}^n} \quad (2.25)$$

avec f_j^n une estimation du voxel j à l'itération n . Appliqué à tous les voxels de l'objet, on obtient ainsi une estimation du vecteur f par itérations successives, où chaque itération vient corriger les différentes valeurs f_j^n .

La FIGURE 2.7 donne une vision schématique des différentes étapes de l'algorithme MLEM. L'algorithme MLEM consiste ainsi à effectuer une première série d'opérations de *projection* des éléments de matrice sur les

voxels images, à comparer ces valeurs de projections obtenues avec les projections mesurées puis à calculer les opérations de *rétro-projection*. Ensuite, le tout est divisé par le terme dit de *sensibilité* S_j , avec :

$$S_j = \sum_{i=0}^I R_{ij} \quad (2.26)$$

Le terme de sensibilité S_j (2.26) associé à chaque voxel image représente la probabilité qu'une désintégration ayant lieu dans le voxel j soit détectée, quelque soit la LOR i associée.

Enfin, le résultat associé à l'ensemble de ces opérations successives, appelé *terme de correction*, est appliqué sur l'estimation de l'image f^n à l'itération précédente n pour obtenir l'estimation de l'image f^{n+1} à l'itération actuelle $n + 1$, pour l'ensemble des voxels.

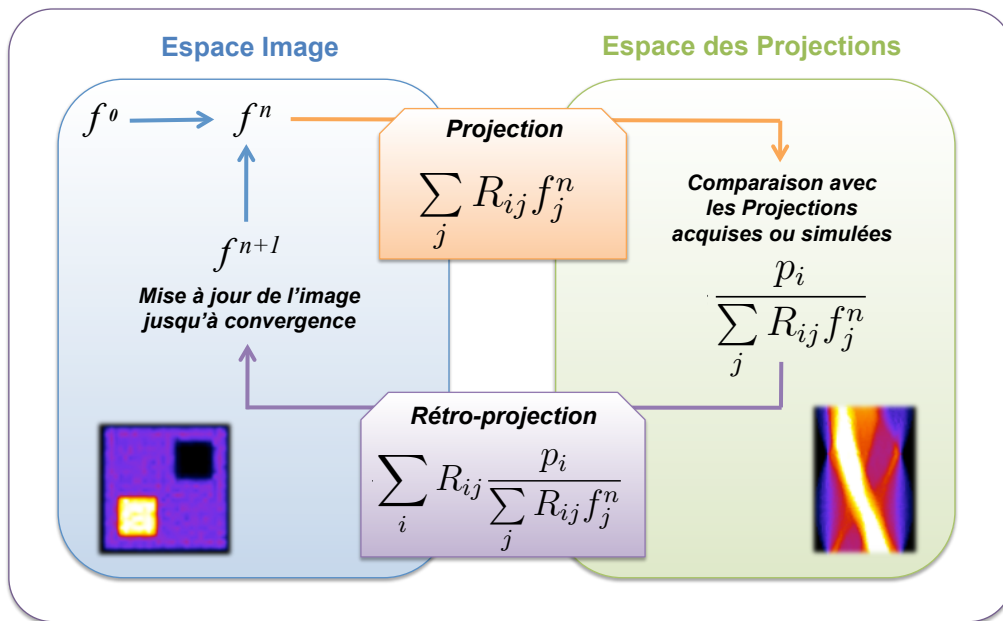


FIGURE 2.7: Schéma représentant les différentes étapes du processus itératif de l'algorithme MLEM, dans l'espace image et dans l'espace des projections (représenté ici par un sinogramme).

L'image initiale, qui ne doit pas contenir d'éléments nuls, est généralement choisie unitaire. Il est aussi possible d'initialiser MLEM à partir d'une image reconstruite avec un algorithme plus rapide, comme le FBP, qui donnera comme image initiale une estimation plus proche de la distribution réelle. Dans ce cas, seule la vitesse de convergence de MLEM est modifiée.

L'algorithme MLEM possède les propriétés suivantes :

- le nombre total d'évènements restitués à chaque itération se conserve ;
- l'algorithme converge lentement , spécialement pour les régions froides ;
- le critère de maximisation de la vraisemblance introduit du bruit dans les images. La variance de l'image estimée augmente à mesure que l'algorithme s'approche de la solution.

2.5.4.2 Algorithme OSEM

La méthode OSEM, pour "Ordered-Subsets Expectation-Maximisation" [Hudson et Larkin 1994], a été créée afin d'accélérer la convergence de MLEM en exploitant un arrangement des projections. L'algorithme OSEM consiste à regrouper les projections, donc les LOR, en différents sous-ensembles ordonnés et à appliquer l'algorithme MLEM sur chaque sous-ensemble de façons successives. On obtient ainsi les équations suivantes :

$$f_j^{n, s+1} = f_j^{n, s} \frac{1}{\sum_{i \in s} R_{ij}} \sum_{i \in s} R_{ij} \frac{p_i}{\sum_{j'=0}^J R_{ij'} f_{j'}^{n, s}}, \quad \forall s \in [0; (N_S - 1)[\quad (2.27)$$

$$f_j^{n+1, 0} = f_j^{n, s} \frac{1}{\sum_{i \in s} R_{ij}} \sum_{i \in s} R_{ij} \frac{p_i}{\sum_{j'=0}^J R_{ij'} f_{j'}^{n, s}}, \quad \forall s = (N_S - 1) \quad (2.28)$$

avec s le sous-ensemble considéré parmi les N_S sous-ensembles définis. Cet algorithme suppose que tous les sous-ensembles reconstruits séparément conduisent à des solutions proches. L'algorithme MLEM est tout d'abord appliqué uniquement aux LOR du premier sous-ensemble s . Le sous-ensemble suivant est ensuite utilisé pour ajuster l'estimation, et ainsi de suite jusqu'à l'itération suivante. Une itération OSEM complète est définie par l'application de MLEM sur tous les ensembles.

Contrairement à MLEM, il est impossible de prouver que cet algorithme converge. Cependant, si la définition des sous-ensembles ainsi que leur nombre sont rigoureusement choisis, il conduit à une solution proche de celle obtenue par MLEM et d'autant plus rapidement qu'il y a de sous-ensembles N_S . Dans ce cas, la solution de OSEM après N_i itérations exploitant N_S sous-ensembles est très proche de la solution de MLEM après $N_i \times N_S$ itérations. Notons également que pour un seul sous-ensemble, OSEM est strictement équivalent à MLEM.

Pour obtenir un algorithme OSEM performant et comparable à MLEM en terme de qualité d'image, il faut veiller à choisir rigoureusement les trois paramètres intrinsèques liés à l'utilisation de sous-ensembles :

- le nombre de sous-ensembles ;
- la sélection des projections associées à chaque sous-ensemble ;
- l'ordre dans lequel les sous-ensembles sont parcourus lors d'une itération complète OSEM.

Les auteurs de cette méthode préconisent de définir les sous-ensembles de telle sorte que chacun d'entre eux contienne l'ensemble des informations du champ de vue. Pour un système TEP, la solution la plus courante est de trier les LOR en fonction de l'angle azimutal Φ_0 . Chaque sous-ensemble contient alors toutes les LOR de mêmes angles azimutaux, avec un nombre d'angles par sous-ensemble dépendant du nombre total de sous-ensembles exploités. Une autre solution consiste à attribuer de façon totalement aléatoire les LOR aux différents sous-ensembles, avec un nombre de sous-ensembles largement inférieur au nombre de LOR.

Dans ces deux cas, des informations sur l'ensemble du champ de vue sont contenues dans chaque sous-ensemble.

Le nombre de sous-ensembles doit quant à lui tenir compte de l'échantillonnage angulaire du système TEP et de la qualité statistique des données acquises, de façon à conserver suffisamment d'informations dans chacun d'eux. En effet, augmenter le nombre de sous-ensembles diminue la statistique de chaque sous-itération et augmente le nombre de sous-itérations, pouvant entraîner une augmentation du bruit de reconstruction. Une récente publication [Morey et Kadrmas 2013] rappelle à ce propos que l'on peut observer en pratique une diminution de la détection de certaines lésions de petites dimensions lorsque le nombre de sous-ensembles OSEM est trop important.

Enfin, l'ordre d'accession aux différents sous-ensembles a son importance : lorsque cela est possible, la différence d'informations entre deux sous-ensembles successifs doit être la plus grande possible, afin d'augmenter la vitesse de convergence. Par exemple, lorsque ceux-ci sont définis par rapport aux angles azimutaux, l'écart entre ces angles d'une sous-itération à la suivante doit être le plus orthogonal possible.

2.5.4.3 Les algorithmes de type MAP

Les méthodes de reconstruction statistiques telles que MLEM et OSEM ne sont pas totalement satisfaisantes en raison de l'amplification du bruit quand le nombre d'itérations augmente. Des techniques de *régularisation* peuvent alors être employées afin de contraindre l'algorithme à améliorer la convergence initiale en incorporant des connaissances *a priori* sur l'image f (distribution d'activité et/ou informations anatomiques). Les algorithmes exploitant ces techniques sont appelés *Maximum A Posteriori (MAP) Algorithms*, la fonction objectif étant désormais une fonction MAP.

On considère alors une approche de type *bayésienne* pour laquelle une contrainte *a priori* est insérée dans l'algorithme de reconstruction. On a alors :

$$P(f|p) = \frac{P(p|f)P(f)}{P(p)} \quad (2.29)$$

où $P(p)$ sert de normalisation et $P(f)$ est la probabilité *a priori* d'obtenir l'image f . En appliquant le logarithme népérien sur l'équation (2.29), on obtient l'expression suivante :

$$\ln(P(p|f)) = \ln(P(f|p)) - \ln(P(f)) + \ln(P(p)) \quad (2.30)$$

Dans notre cas, $P(p) = 1$ car les projections sont connues et $P(f)$ est à déterminer. Le terme $\ln(P(p))$ est donc égal à zéro. Cette approche consiste ainsi à introduire un *a priori* dans la reconstruction, dans le but de prévenir la détérioration de l'image lorsque l'on cherche uniquement à maximiser $P(p|f)$ sans aucune contrainte supplémentaire. Cette information est portée par le terme $P(f)$ qui traduit la manière dont l'image reconstruite est supposée être selon cette contrainte. Dans ce cas, la fonction objectif contient deux informations : une concernant la vraisemblance, comme dans les algorithmes MLEM et OSEM, et une autre concernant l'*a priori* fixé.

Par exemple, German et McClure [German et McClure 1985, 1986] proposent d'utiliser la contrainte *a priori* de Gibbs qui pénalise les fortes variations de distribution d'activité pour des pixels voisins de la distribution f (excepté pour les contours). La probabilité associée à cet *a priori* s'exprime sous la forme :

$$P(f) = Ce^{-\beta U(f)} \quad (2.31)$$

avec C une constante, $U(f)$ la fonction d'énergie de f et β le poids de la contrainte. Cette fonction d'énergie doit traduire la régularité de densité des différents milieux ainsi que les fortes variations d'activité entre différentes structures. Le critère de maximum de vraisemblance ML³ est alors combiné à cet *a priori*, et la solution la plus probable $\bar{f}$ est donnée par l'expression :

$$\bar{f} = \operatorname{argmax}[\ln[P(p|f)] - \beta U(f)] \quad \forall \quad f \geq 0 \quad (2.32)$$

On obtient ainsi l'algorithme MAPEM-OSL (*MAPEM-One Step Late*) [Green 1990] décrit par l'expression suivante :

$$f_j^{n+1} = f_j^n \frac{1}{\sum_{i=0}^I R_{ij} + \beta \frac{\partial}{\partial f_j^n} U(f_j^n)} \sum_{i=0}^I R_{ij} \frac{p_i}{\sum_{j'=0}^J R_{ij'} f_{j'}^n} \quad (2.33)$$

La dérivée partielle $\frac{\partial}{\partial f_j^n} U(f_j^n)$ est positive ou négative, selon le voisinage du voxel j considéré : pour un voisinage d'intensité plus faible, la dérivée partielle est positive afin de réduire l'intensité du voxel j par rapport à la solution MLEM, et inversement. Le paramètre β , supérieur à 0, est quant à lui choisi par l'opérateur lors de la reconstruction. Les algorithmes MAP de ce type sont donc fortement opérateur-dépendants, et peuvent dégrader la quantification de l'image s'ils sont mal employés.

L'algorithme MAPEM-OSL permet une réduction nette du bruit de reconstruction, mais ce lissage de l'image introduit des "flous" au niveau des bords des structures où la distribution d'activité est très contrastée, voire des valeurs négatives. C'est pourquoi de nombreuses autres contraintes ont été développées comme la connaissance *a priori* des contours anatomiques grâce aux acquisitions TDM et IRM notamment [Chen *et al.* 1991, Ouyang *et al.* 1994].

2.5.5 Conclusion

De façon générale, les algorithmes itératifs statistiques offrent des performances nettement supérieures face aux algorithmes analytiques ou itératifs déterministes. C'est pourquoi en routine clinique, MLEM (dans sa version accélérée OSEM) est l'une des principales méthodes utilisées pour reconstruire les images tomographiques TEP. Les algorithmes régularisés, comme MAP, sont également employés. Ces algorithmes peuvent exploiter des acquisitions 2D ou 3D, et sont compatibles avec les formats mode-liste, mode-liste histogrammé et sinogramme après quelques adaptations.

Cependant, il faut noter que dans la majorité des cas, le modèle de matrice système R employé est extrêmement simpliste, n'incluant que des considérations géométriques relatives au système TEP.

3. Dans le cas de l'algorithme MLEM (et donc d'OSEM), on considère en fait la même approche bayésienne, mais pour laquelle l'*a priori* $P(f)$ est uniforme. On exploite ainsi le cas particulier où $P(p|f) \sim P(f|p)$.

2.6 Corrections des effets physiques

Cette partie expose les méthodes classiques de correction de certains effets physiques dégradant l'image reconstruite parmi ceux décrits dans le Chapitre 1 de ce manuscrit, et compatibles avec les algorithmes de reconstruction statistique. En effet, la modélisation trop simpliste de la matrice système ne permet pas de restituer directement avec précision la distribution d'activité f . Des corrections avant, pendant ou après reconstruction sont donc nécessaires à une meilleure quantification.

Les solutions associées à une modélisation plus précise de la matrice système seront quant à elles décrites dans la section suivante (cf section 2.7).

2.6.1 Effets physiques au sein de la caméra TEP

2.6.1.1 Temps mort

La méthode la plus commune pour corriger les données mesurées des phénomènes de temps morts consiste à appliquer une correction globale sur l'ensemble des projections, en exploitant l'équation analytique qui convient parmi celles déterminées en (1.19). Selon le modèle de temps mort global, on relie $N_{Réelles}$ à $N_{Mesurées}$ via l'une des expressions suivantes :

$$\begin{aligned} \text{Modèle paralysable : } N_{Réelles} &= N_{Mesurées} \times e^{(N_{Réelles} \times \tau)} \\ \text{Modèle non-paralysable : } N_{Réelles} &= N_{Mesurées} \times (1 + (N_{Réelles} \times \tau)) \end{aligned} \quad (2.34)$$

La correction du temps mort peut également se faire bloc par bloc, et sur le taux d'événements simples.

2.6.1.2 Variation de réponse du détecteur : normalisation

Comme nous l'avons décrit dans le Chapitre 1, un système de détection TEP soumis à un flux de photons uniforme n'entraîne pas une réponse uniforme des cristaux de détection.

Pour corriger ce phénomène, la solution la plus directe consiste à irradier de façon homogène l'ensemble des cristaux, à l'aide d'un cylindre radioactif uniforme placé au centre du champ de vue, ou encore à l'aide d'une source radioactive planaire, parallèle à l'axe du système et perpendiculaire à son rayon, décrivant une rotation. Ce type d'acquisition *à blanc* ("blank scan" en anglais) est réalisé pendant plusieurs heures afin d'enregistrer le plus grand nombre de coïncidences possible et ainsi réduire la variance statistique de détection. Pour chaque LOR i , on enregistre le nombre de coïncidences détectées p_i à la fin de l'acquisition, et le nombre moyen de coïncidences par LOR $\bar{p}$ est déterminé à partir de l'ensemble des mesures. Comme chaque LOR devrait détecter le même nombre de coïncidences, défini ici par $\bar{p}$, un facteur de correction multiplicatif $N(p_i) = \bar{p}/p_i$ est calculé pour toutes les LOR.

Les facteurs de normalisation peuvent être appliqués directement sur les mesures (avant reconstruction), et on a : $p_i^* = p_i \times N(p_i)$, avec p_i^* la projection i corrigée. L'algorithme MLEM est alors appliqué sur p_i^* et non sur p_i .

Cependant, la modification des données mesurées p_i détruit leur nature poissonienne. On préfère alors pondérer l'effet de la normalisation sur le facteur de sensibilité [Michel *et al.* 1998], et appliquer l'algorithme MLEM sur les données brutes p_i afin de conserver le plus possible les propriétés statistiques des données. On obtient ainsi l'algorithme NW-MLEM ("Normalisation Weighted MLEM") :

$$f_j^{n+1} = f_j^n \frac{1}{\sum_{i=0}^I \frac{R_{ij}}{N(p_i)}} \sum_{i=0}^I R_{ij} \frac{p_i}{\sum_{j'=0}^J R_{ij'} f_{j'}^n} \quad (2.35)$$

Une autre approche consiste à décomposer le calcul de la normalisation en différentes composantes traitées chacune individuellement. L'idée de ce type de normalisation, appelé "component-based" [Casey et Hoffman 1986, Casey *et al.* 1995, Bai *et al.* 2002], est d'exprimer la normalisation globale du système sous la forme d'un produit de facteurs, chacun étant caractéristique d'un effet particulier. Dans cette optique, l'équipe de Badawi [Badawi *et al.* 1999] propose le modèle factorisé suivant :

$$N_{uivj} = \epsilon_{ui} \epsilon_{vj} b_u b_v c_{uimodD} c_{vjmodD} d_{uvrk} f_{uv} g_{uvr} h_{uivj} \quad (2.36)$$

avec N_{uivj} le facteur de normalisation associé à la LOR d'indices i, j, u, v , où i et j sont les indices des cristaux sur les anneaux, u et v les indices des anneaux, et D le nombre de cristaux le long d'un bloc de détection. L'indice r donne la position radiale de la LOR tandis que k donne la position relative de la LOR dans le bloc de détection. On a alors :

- $\epsilon_{ui}, \epsilon_{vj}$: efficacités intrinsèques des cristaux prenant en compte les variations axiales et transaxiales ;
- b_u, b_v : variations systématiques d'efficacités axiales le long d'un bloc ;
- c_{uimodD}, c_{vjmodD} : variations d'efficacités transaxiales le long d'un bloc ;
- d_{uvrk} : facteur d'interférence des cristaux, qui traduit la modulation du facteur géométrique radial selon la position du cristal dans le bloc ;
- f_{uv} : facteur géométrique axial, qui traduit l'efficacité relative moyenne des LOR dans un sinogramme par rapport aux autres, après application des facteurs b_u et b_v ;
- g_{uvr} : facteur géométrique radial, qui traduit la variation systématique de sensibilité dans la direction radiale d'une projection particulière ;
- h_{uivj} : facteur de correction des fenêtres temporelles pour chaque couple de cristaux.

Ce type de factorisation permet de réduire la variance des mesures associées à la détermination de chaque facteur, et ainsi obtenir une meilleure estimation de la carte de normalisation. Les différentes approches de mesure de ces facteurs ne sont pas détaillées dans le cadre de ce travail.

2.6.1.3 Profondeur d'interaction, pénétration et diffusion dans les cristaux

Comme nous l'avons évoqué dans la section 1.5.2.1, il est possible d'estimer directement la profondeur d'interaction du photon dans un cristal, à l'aide de montages type *phoswich* ou encore *via* l'association de détecteurs SiPM de part et d'autre des cristaux. Ainsi, une meilleure attribution des LOR est réalisable.

Pour pallier à la diffusion inter-cristaux, il est possible d'ajouter des couches de matériaux réflecteurs entre tous les cristaux [Levin *et al.* 1995], mais l'espace inter-cristal, zone morte d'un point de vue de la détection, est augmenté.

Au-delà des méthodes basées sur la technologie des éléments de détection, il est également possible de modéliser ces phénomènes physiques dégradant la résolution spatiale du système. L'estimation de la fonction de réponse associée à ces phénomènes, ou PSF (cf section 2.8.2), permet en effet de traduire l'étalement du signal dû aux différentes interactions, au sein de la caméra notamment.

Les détails sur la détermination de ces PSF ainsi que sur leur implémentation au sein des algorithmes de reconstruction seront exposés dans la section 2.7, puisque directement liés à une modélisation précise de la matrice système.

2.6.1.4 Non-colinéarité des photons d'annihilation

La non-colinéarité des photons d'annihilation peut être modélisée simplement (cf section 1.5.3.2), et son impact en TEP pré-clinique est considéré comme négligeable. En pratique, comme pour les effets de diffusion et de pénétration inter-cristaux, cet effet peut tout de même être pris en compte lors de la modélisation de la PSF de la caméra, notamment pour les systèmes cliniques.

2.6.2 Effets physiques au sein de l'objet

2.6.2.1 Correction d'atténuation des photons

Nous avons vu dans le Chapitre 1 que l'effet d'atténuation est facilement modélisable dans le cas d'examen TEP. Il faut cependant déterminer en amont l'ensemble des coefficients d'atténuation μ associé à chacune des LOR. Pour cela, une source de photons externe au patient est nécessaire. Cette source, de position connue, tourne autour du patient afin de réaliser un ensemble de mesures par transmission et ainsi établir la carte d'atténuation associée.

Il existe deux types de sources pour obtenir cette carte d'atténuation : les sources radioactives externes, et les sources de rayons X d'un TDM.

2.6.2.1.1 Acquisition des coefficients d'atténuation à partir d'une source radioactive

Pour les systèmes TEP-2D, il était possible d'utiliser des émetteurs de positons à temps de demi-vies longues placés dans la caméra TEP au niveau des anneaux de détection [Bailey 1998]. Les photons d'annihilation étaient alors détectés après avoir traversé le patient ou l'objet. L'avantage de cette méthode est que l'énergie des photons exploités est la même que lors de l'examen d'émission : on obtient ainsi directement la carte d'atténuation $\mu(511 \text{ keV})$. Cependant, la proximité de la source de transmission avec les détecteurs ne permet pas une application de cette technique en TEP-3D : le taux de coïncidences détectées n'ayant pas traversées l'objet est trop élevé, et la saturation électronique ainsi que le bruit engendré empêchent la détermination des coefficients μ .

Pour les systèmes TEP-3D, seules des sources radioactives émettrices de rayonnement γ peuvent être utilisées afin de diminuer suffisamment le bruit et éviter la saturation. On emploie ainsi des sources de rayonnement γ monoénergétiques comme le césium-137 ($E_\gamma = 662 \text{ keV}$) ou le cobalt-57 ($E_\gamma = 122 \text{ keV}$) [Karp *et al.* 1995]. Le problème ici est que les énergies mises en jeu sont différentes de 511 keV. Il est alors nécessaire d'appliquer une correction pour mettre à l'échelle les valeurs des coefficients μ à 511 keV [Watson *et al.* 1999]. Enfin, on notera que ces méthodes nécessitent la présence et le renouvellement de sources radioactives au sein des appareils, ce qui n'est pas favorable d'un point de vue radioprotection. Avec l'avènement des systèmes hybrides TEP-TDM, ces méthodes ne sont plus utilisées aujourd'hui en routine clinique et pré-clinique.

2.6.2.1.2 Acquisition des coefficients d'atténuation à partir d'un TDM

Aujourd'hui, que ce soit en clinique ou pré-clinique, les systèmes TEP sont couplés à un TDM afin d'obtenir des informations anatomiques précises en distinguant les organes et les os selon leur densité. Ce dernier permet ainsi d'estimer directement l'atténuation selon différents angles de projections autour du patient ou de l'objet. Cependant, les systèmes TDM fonctionnent avec des énergies ne dépassant généralement pas 200 keV. Il faut ici aussi effectuer une mise à l'échelle à 511 keV des coefficients d'atténuation mesurés. L'émission spectrale d'énergies inférieures à 511 keV ainsi que le durcissement⁴ du faisceau compliquent la conversion, mais plusieurs méthodes ont été développées afin de compenser ces effets. La plus simple consiste en une mise à l'échelle directe du type :

$$\mu_{tissu}(511 \text{ keV}) = \mu_{tissu}(E_{Eff}) \times \frac{\mu_{eau}(511 \text{ keV})}{\mu_{eau}(E_{Eff})} \quad (2.37)$$

avec E_{Eff} l'énergie effective représentative du spectre énergétique de la source de rayons X. Ici, les valeurs mesurées dans l'eau sont prises comme référence pour la mise à l'échelle. $\mu_{tissu}(E_{Eff})$ correspond à la mesure effectuée et $\mu_{tissu}(511 \text{ keV})$ est la valeur recherchée, pour tous les tissus. Bien que cette interpolation linéaire soit précise pour les tissus de faibles densités (tissus mous, air et bien sûr l'eau), elle entraîne des écarts allant de -20% à -30% dans le cas des os [Lacroix *et al.* 1994] dus à la contribution plus importante de l'effet photoélectrique dans l'os, qui n'est pas du tout pris en compte par cette interpolation.

C'est pourquoi des méthodes d'interpolation bi-linéaires sont plus généralement utilisées [Kinahan *et al.* 1998], en découplant les matériaux de faibles et de fortes densités, la valeur de l'eau étant la limite entre les deux domaines de densité. Les mesures dans l'air et l'eau définissent la première droite d'interpolation, tandis que les mesures dans l'os et dans l'eau définissent la seconde interpolation linéaire.

On obtient ainsi, pour chaque LOR_i , les coefficients d'atténuation $A(p_i)$ relatifs à chaque mesure p_i .

2.6.2.1.3 Application de la correction d'atténuation

De façon analogue à la normalisation, les facteurs d'atténuation $A(p_i)$ peuvent être appliqués directement sur les mesures, et on a : $p_i^* = p_i \times A(p_i)$. L'algorithme MLEM est alors appliqué sur les données corrigées

4. Traduit le fait que l'énergie moyenne du faisceau X augmente avec la profondeur d'interaction car les basses énergies du spectre sont atténuées en premier.

p_i^* et non sur p_i . La correction a lieu dans ce cas avant la reconstruction, et peut également s'appliquer aux reconstructions analytiques de type FBP.

Ici encore, la modification des données mesurées p_i détruit leur nature poissonienne. On préfère alors pondérer l'effet de l'atténuation sur le facteur de sensibilité [Hebert et Leahy 1986] avec le facteur de normalisation, et appliquer l'algorithme MLEM sur les données brutes p_i . On obtient ainsi l'algorithme ANW-MLEM ("Attenuation Weighted MLEM") :

$$f_j^{n+1} = f_j^n \frac{1}{\sum_{i=0}^I \frac{R_{ij}}{N(p_i) \times A(p_i)}} \sum_{i=0}^I R_{ij} \frac{p_i}{\sum_{j'=0}^J R_{ij'} f_{j'}^n} \quad (2.38)$$

Bien que la nature statistique des données acquises soit également modifiée dans ce cas, il a été montré que cet algorithme produit des images moins biaisées comparé à l'application des facteurs d'atténuation sur les données brutes [Comtat *et al.* 1998].

En pré-clinique, des simulations numériques ainsi que des mesures ont montré que dans le cas d'imagerie de souris de diamètre inférieur à 4 cm, une simple correction d'atténuation considérant un volume d'eau uniforme est suffisante si l'on souhaite limiter les erreurs de quantification à 6% maximum [Konik *et al.* 2011].

2.6.2.2 Correction de diffusion des photons

La diffusion est l'un des phénomènes physiques dégradant l'image le plus difficile à corriger en TEP, car il n'existe pas de manière simple d'estimer précisément la répartition des coïncidences diffusées sur une image reconstruite. C'est pourquoi il est important de minimiser en amont, lors de l'acquisition, le taux de coïncidences diffusées détectées. L'ajustement des seuils haut et bas de la fenêtre énergétique du système peut permettre une réduction importante de ce type de détection, mais les faibles performances des cristaux en terme de résolution énergétique ne permettent pas d'éliminer l'ensemble de ces coïncidences parasites. De plus, une réduction trop importante de cette fenêtre se fait au détriment de la sensibilité du système. C'est pourquoi les seuils sont généralement maintenus entre 350 keV et 650 keV pour les systèmes pré-cliniques et entre 425 keV et 650 keV pour les systèmes cliniques, dans le cas d'acquisitions standards au fluor-18.

Ainsi, une large fraction de coïncidences diffusées est enregistrée lors d'une acquisition, ce qui implique l'utilisation de corrections *a posteriori* afin de mieux restituer les contrastes et obtenir une quantification la moins biaisée possible.

Les méthodes de correction de la diffusion peuvent se diviser en trois catégories : les méthodes analytiques, par multi-fenêtrage et par modélisation.

2.6.2.2.1 Méthodes d'estimations analytiques

Une première approche consiste à estimer directement la proportion de diffusé à partir des sinogrammes mesurés. En l'absence de coïncidences fortuites (à faible activité ou après correction de ces dernières), on fait l'hypothèse que tous les événements mesurés en dehors de l'objet sont des coïncidences diffusées. Ainsi,

en considérant les événements aux extrémités du sinogramme, on peut ajuster une fonction gaussienne de faible amplitude et de FWHM très large sur ces points de mesures, et en déduire une estimation du diffusé à l'intérieur de l'objet [Karp *et al.* 1990, Cherry et Huang 1995]. L'estimée $D(p_i)$ sur chacune des LOR peut alors être déduite directement. Cette méthode est simple et rapide à mettre en oeuvre, mais elle ne tient pas compte de la distribution d'activité au sein de l'objet. Si cette distribution est très hétérogène et/ou très contrastée, une estimation par une distribution gaussienne plate n'est plus représentative de la proportion de diffusé au sein de l'objet.

Une autre approche suppose que la distribution des coïncidences diffusées est une convolution de la distribution des coïncidences vraies par un noyau de convolution particulier. Deux acquisitions de lignes sources sont réalisées, une avec et une sans milieu diffusant autour. Celles-ci sont corrigées de tous les effets possibles, hormis le phénomène de diffusion. La comparaison des projections des deux acquisitions permet d'estimer le noyau de convolution liant la première mesure à la seconde [Bailey et Meikle 1994]. On peut ensuite ajuster ce noyau mesuré à une fonction analytique, de type exponentiel.

Le principal inconvénient de ce type de méthode est que le noyau de convolution n'est représentatif que de la géométrie utilisée pour l'obtenir (ligne source avec milieu diffusant de diamètre fixe). De plus, le diffusé provenant de l'extérieur du champ de vue n'est pas du tout pris en compte ici.

2.6.2.2.2 Méthodes d'estimation par multi-fenêtrages

Cette catégorie de méthodes cherche à estimer la proportion de diffusé par la mesure des coïncidences dans des fenêtres énergétiques différentes de l'acquisition standard. Il s'agit ici d'une discrimination basée sur la différence énergétique entre une coïncidence vraie, autour de 511 keV, et une coïncidence diffusée dont l'énergie de détection est plus faible. Les événements détectés dans ces nouvelles fenêtres permettent de déduire la proportion des coïncidences diffusées, dont le taux est supposé représentatif du diffusé à l'intérieur de la fenêtre initiale.

Il existe plusieurs méthodes de fenêtrage, avec deux, trois, voire davantage de fenêtres. Les plus connues utilisent deux fenêtres, une comprenant les basses énergies et l'autre les énergies plus élevées. La fenêtre incluant le pic de 511 keV peut être la fenêtre haute ou la fenêtre basse, selon la méthode. Dans le premier cas [Grootenck *et al.* 1996], l'estimation par la fenêtre basse permet de remonter directement à la proportion de diffusé dans tout le champ de vue et dans le second cas [Thompson 1993], la fenêtre haute donne une estimation des coïncidences non-diffusées, qui permet de déduire indirectement la proportion de diffusé dans la fenêtre du pic de 511 keV.

L'avantage de ces méthodes est qu'elles prennent en compte le diffusé en dehors du champ de vue. Elles sont aussi relativement simples à mettre en oeuvre. Cependant, les faibles résolutions énergétiques des cristaux de détection actuellement utilisés en TEP limitent de plus en plus leur utilisation. De plus, ces méthodes ne permettent pas de localiser la provenance des coïncidences diffusées au sein du milieu diffusant.

2.6.2.2.3 Méthodes d'estimation par modélisation

Les méthodes de correction les plus performantes aujourd'hui sont celles impliquant une modélisation précise du phénomène de diffusion. Dans ces méthodes, une première estimation de la part du diffusé est donnée par une reconstruction d'image sans correction de diffusion. À partir de cette image couplée à la carte d'atténuation, l'ensemble du diffusé dans l'objet est modélisé, soit par un modèle analytique de diffusion [Watson *et al.* 1997, Ollinger 1996], soit par simulations numériques de type Monte Carlo [Holdsworth *et al.* 2001, Levin *et al.* 1995, Barret *et al.* 2005].

Dans le premier cas, le calcul analytique considère un modèle de diffusion Compton simple, où seule une diffusion est possible pour chaque événement. Un modèle intégral est alors appliqué sur tout le volume diffusant pour estimer la proportion de diffusé associée à chaque LOR. Ces méthodes sont rapides et relativement efficaces car elles prennent en compte les hétérogénéités ainsi que l'atténuation dans l'objet. Ce type de méthode, largement déployé sur les machines cliniques, est souvent appelé *SSS*, pour "Single Scatter Simulation" [Watson *et al.* 2000].

Dans le cas des simulations Monte Carlo, on peut nativement simuler des diffusions multiples. La diffusion provenant de l'extérieur du champ de vue est également prise en compte ici. Cependant, les temps de calculs associés à ces simulations ne sont pas compatibles avec la routine clinique.

2.6.2.2.4 Application de la correction de diffusion

Dans le cas des méthodes d'estimation analytique et d'estimation par multi-fenêtrage, les corrections de la part de diffusé $D(p_i)$ pour chaque LOR i peuvent être appliquées directement sur les mesures, et on a : $p_i^* = [p_i - D(p_i)]_+$, où $[\dots]_+$ signifie que la valeur entre crochets est remise à 0 lorsque celle-ci est négative. Dans ce cas, on considère un estimateur $D(p_i)$ non normalisé et non corrigé de l'atténuation (s'il est nativement normalisé par la méthode, il suffit de multiplier les $D(p_i)$ par les facteurs $N(p_i)$ et $A(p_i)$ correspondants). L'algorithme MLEM est alors appliqué sur les valeurs corrigées p_i^* et non sur p_i .

Dans ce cas, la contrainte de non-négativité introduit des biais positifs dans les images reconstruites. De plus, comme la modification des données mesurées p_i détruit leur nature poissonnienne, on préfère ici aussi inclure la correction de diffusion dans l'opération de projection de l'algorithme MLEM, et utiliser les données brutes p_i . On obtient ainsi un algorithme de type ANW-OP-MLEM ("Attenuation and Normalisation Weighted - Ordinary Poisson - MLEM") :

$$f_j^{n+1} = f_j^n \frac{1}{\sum_{i=0}^I \frac{R_{ij}}{N(p_i) \times A(p_i)}} \sum_{i=0}^I R_{ij} \frac{p_i}{\left[\sum_{j'=0}^J R_{ij'} f_{j'}^n + D(p_i) \times N(p_i) \times A(p_i) \right]_+} \quad (2.39)$$

En imagerie pré-clinique, une majeure partie de la diffusion se fait dans les cristaux de détection, et non dans l'objet [Yongfeng et Cherry 2006]. Ainsi, les méthodes ne prenant en compte que la diffusion dans l'objet doivent être adaptées afin de ne pas surestimer les corrections de diffusion, et engendrer des biais quantitatifs parfois plus importants que lorsqu'aucune correction de diffusion n'est appliquée.

2.6.3 Coïncidences fortuites

Les coïncidences fortuites ne contiennent pas d'informations sur la distribution d'activité au sein de l'objet, car les deux photons d'annihilation responsables de ce type de coïncidence ne proviennent pas de la même désintégration. Nous avons vu dans le Chapitre 1 qu'il en résulte une diminution des contrastes quasi-uniforme sur les images reconstruites.

Il existe principalement deux approches pour corriger la présence de ces coïncidences. La première consiste à estimer le taux de coïncidences fortuites directement à partir des taux de comptages des événements simples pour chaque couple de cristaux, comme nous l'avons montré dans le Chapitre 1 avec l'équation (1.17). Cette méthode implique que le système TEP enregistre ce taux d'événements simples, ce qui est le cas de l'Inveon.

La seconde repose sur une mesure directe d'une estimation du taux de coïncidences fortuites, *via* l'ajout d'un circuit de mesure parallèle au circuit de coïncidences initial. Ce nouveau circuit de mesure des coïncidences *retardées* est appelé *circuit* ou *ligne à retard*. Il possède la même fenêtre temporelle que le circuit de coïncidences principal, mais son déclenchement se fait de manière retardée par rapport à celui-ci. Ce retard est choisi de telle sorte qu'aucune coïncidence vraie ne puisse être enregistrée dans ce second circuit. Ainsi, les taux de coïncidences enregistrés dans ce circuit correspondent nécessairement aux coïncidences fortuites.

Quelle que soit la méthode choisie parmi les deux décrites précédemment, les estimations de la fraction des coïncidences fortuites $F(p_i)$ pour chaque LOR i peuvent être appliquées directement sur les mesures, à la fin de l'examen. On a ainsi : $p_i^* = [p_i - F(p_i)]_+$. L'algorithme MLEM est alors appliqué sur les valeurs corrigées p_i^* et non sur p_i .

Ici encore, la modification des données mesurées p_i détruit leur nature poissonnienne, en plus d'imposer une contrainte de non-négativité. On préfère alors inclure la correction des coïncidences fortuites dans l'opération de projection de l'algorithme MLEM, et utiliser les données brutes p_i . On obtient ainsi un algorithme de type ANW-OP-MLEM :

$$f_j^{n+1} = f_j^n \frac{1}{\sum_{i=0}^I \frac{R_{ij}}{N(p_i) \times A(p_i)}} \sum_{i=0}^I R_{ij} \frac{p_i}{\sum_{j'=0}^J R_{ij'} f_{j'}^n + F(p_i) \times N(p_i) \times A(p_i)} \quad (2.40)$$

La méthode qui consiste à estimer le taux de coïncidences fortuites à partir des mesures des taux d'événements simples est statistiquement supérieure à la seconde méthode, car la variance des données mesurées est plus faible. En effet, les taux d'événements simples étant très supérieurs aux taux des coïncidences, la variance statistique des mesures est faible. Cependant, cette méthode dépend fortement de l'uniformité de réponses des différents cristaux et de l'électronique associée, car chaque estimée provient de la mesure de couples de cristaux différents. À l'inverse, l'estimation par une ligne à retard est davantage bruitée car les taux de coïncidences retardées sont faibles, mais comme le circuit électronique utilisé pour la mesure des coïncidences et des coïncidences retardées est le même, il n'y a pas d'erreurs systématiques dues à la non-uniformité de réponse des différents couples de cristaux.

En pratique, ces coïncidences sont le plus souvent corrigées *via* l'acquisition d'une ligne à retard. Comme les coïncidences fortuites sont caractérisées par des basses fréquences, un filtre peut être appliqué sur les

mesures de $F(p_i)$ afin d'en réduire le bruit dans ces estimations [Brasse *et al.* 2005].

Des méthodes plus sophistiquées basées sur les lignes à retard existent et permettent une correction robuste des coïncidences fortuites [Byars *et al.* 2005, Panin *et al.* 2007]. Elles consistent à déterminer les taux d'événements simples à partir de l'estimée obtenue par la fenêtre à retard, pour réduire la variance des mesures. Par exemple, Panin [Panin *et al.* 2007] utilise une approche de maximisation de vraisemblance (approche ML), exploitant le caractère poissonien des coïncidences fortuites, pour déterminer de façon itérative les taux d'événements simples à partir des mesures des lignes à retard. Plusieurs raffinements sont proposés en considérant des sinogrammes de fortuits compressés [Panin 2008], des méthodes de régularisation [Panin 2009] ou encore l'exploitation de sous-ensembles ordonnés [Panin 2011] afin de réduire la variance et/ou les temps d'exécution de ces algorithmes. Ces techniques biaisent moins l'estimée finale qu'un filtrage empirique tel que défini précédemment, mais nécessitent toujours un temps de traitement supplémentaire avant reconstruction.

2.6.4 Corrections liées à l'iode-124

Cette partie expose différentes approches récentes de prise en compte du parcours du positon et des coïncidences- γ_{simple} pour des isotopes complexes, et donc potentiellement applicables à l'imagerie de l'iode-124.

2.6.4.1 Parcours du positon

En imagerie TEP pré-clinique, nous avons rapporté dans le Chapitre 1 que le parcours du positon était l'un des principaux effets dégradant l'image reconstruite. Certaines études ont montré qu'il était possible de réduire ce parcours directement pendant les acquisitions, par l'application d'un champ magnétique puissant capable d'influer sur les déplacements de ces particules chargées [Hammer *et al.* 1994, Wirrwar *et al.* 1997]. Cependant, il est très compliqué d'imposer de telles contraintes magnétiques sur des systèmes cliniques et pré-cliniques, ce qui rend cette solution inutilisable en routine.

De nombreux travaux se sont penchés sur la modélisation du parcours du positon dans différents milieux et pour différents types d'isotopes. Des modèles sophistiqués ont ainsi été développés afin de prédire au mieux les distributions des lieux d'annihilation. Nous exposons ci-après trois de ces travaux.

L'équipe de Palmer [Palmer *et al.* 2005] a proposé un modèle simple basé sur une représentation intégrale gaussienne de la distribution du lieu d'annihilation sur tout le spectre énergétique du positon considéré. Ce modèle a notamment été testé sur des isotopes ayant des positons de haute énergie : le rubidium-82 ($E_{moyenne}^\beta=1,5$ MeV) et l'iode-120 ($E_{moyenne}^\beta=1,7$ MeV). Dans ces cas, le modèle est efficace pour décrire les distributions des lieux d'annihilation à courte distance du point d'émission, mais diverge systématiquement à partir de la moitié du parcours maximal. Notons aussi que ce modèle est proposé en milieu uniforme.

L'équipe de Lehnert [Lehnert *et al.* 2011] propose quant à elle une modélisation du parcours du positon en milieu hétérogène à l'aide de fonctions gaussiennes tridimensionnelles. L'étude est réalisée dans le cas d'un système TEP clinique. Les résultats rapportés sont satisfaisants comparés à des modélisations Monte Carlo

précises, en particulier au niveau des différentes interfaces testées (tissu mou - os; tissu mou - poumon), pour des isotopes associés à des positons d'énergies faibles (fluor-18 et carbone-11). Dans le cas d'étude de positons de plus hautes énergies (carbone-15), le modèle diverge systématiquement. Les auteurs précisent également que leur modèle n'est probablement pas assez précis dans le cadre de l'imagerie TEP pré-clinique.

Enfin, Jødal *et al.* [Jødal *et al.* 2012] ont développé une approche qui ne s'appuie pas sur le calcul du parcours du positon, mais sur le calcul de la plus petite distance entre le lieu de désintégration et la LOR associée à la détection. Les courbes de probabilités cumulées associées aux lieux de désintégration sont ajustées à partir d'une formule empirique qui considère que le spectre énergétique des désintégrations est de la forme [Vankataramaiah *et al.* 1985] :

$$N(E) dE = C \times F(Z, E) \times p \times E \times (E_{max} - E) dE \quad (2.41)$$

avec E et E_{max} respectivement l'énergie et l'énergie moyenne des positons, $N(E)$ le nombre de positons émis avec l'énergie E , p le moment cinétique associé et $F(Z, E)$ le facteur de Fermi, qui permet de tenir compte du champ coulombien dans la distribution des électrons (Z étant le numéro atomique).

Les auteurs ont montré l'efficacité de leur approche dans différents matériaux et sur des isotopes ayant des positons de haute énergie (oxygen-15, gallium-68 ou encore rubidium-82). Cependant, ils précisent que pour les isotopes ne pouvant pas être modélisés à l'aide de l'expression (2.41), comme l'iode-124 notamment, leur modèle n'est plus efficace.

Tous ces modèles peuvent notamment être exploités dans des logiciels de simulations numériques afin de calculer les lieux d'annihilation de différents isotopes, ou servir dans des méthodes de corrections du parcours des positons.

Dans le cadre de la reconstruction d'images, on exploite des corrections post-acquisitions, qui consistent à modifier les projections acquises avant ou pendant le processus de reconstruction. En ce qui concerne la première approche, Derenzo et Haber [Derenzo 1986, Haber *et al.* 1990] ont travaillé sur la possibilité de déconvoluer les projections acquises de l'effet de parcours du positon en ajoutant un filtre supplémentaire sur les projections au sein de la méthode de reconstruction FBP. Dans ce cas, la fonction de distribution décrivant le parcours du positon est assimilée à la somme de deux exponentielles. Cependant, à cause de la proportion importante de bruit dans la plupart des projections acquises, ce type de déconvolution conduit à une augmentation du bruit conséquente dans les images reconstruites.

On préfère alors incorporer l'information de la distribution spatiale du lieu d'annihilation directement au sein d'algorithmes de reconstruction itératifs [Rahmim *et al.* 2013]. Pour cela, des méthodes plus ou moins sophistiquées ont été développées afin d'estimer l'allure des distributions d'annihilation efficacement (i.e. avec un biais aussi petit que possible en gardant une implémentation facile et rapide). Nous exposons ci-dessous les principaux travaux de ces dix dernières années cherchant à répondre aux problématiques liées au traitement des positons de hautes énergies, dans des milieux plus ou moins complexes (avec ou sans hétérogénéités).

L'équipe de Rahmim propose en 2008 [Rahmim *et al.* 2008a] une correction indépendante du lieu d'émission au sein du FOV. Celle-ci exploite une modélisation 3D bi-exponentielle de la distribution des lieux

d'annihilation dans un milieu homogène, appliquée au sein d'un algorithme MLEM.

Les simulations Monte Carlo peuvent également être exploitées pour la détermination d'un noyau de convolution appliqué sur l'opérateur de projection ainsi que sur l'opérateur de rétro-projection d'un algorithme itératif, comme le MAP [Ruangma *et al.* 2006].

Plus récemment, Cal-Gonzales *et al.* [Cal-Gonzales *et al.* 2009] ont calculé les distributions des lieux d'annihilation pour différents matériaux (eau et os) par simulations Monte Carlo. La correction associée s'effectue au niveau des données acquises (simulées dans ce cas) pendant l'opération de projection au sein d'un algorithme de type OSEM. Les résultats montrent une réduction nette du flou dû au parcours du positon, mais pas totale. Ici encore, l'étude s'appuie sur des données en milieux homogènes, même si différents matériaux ont été testés.

Pour appréhender les problèmes d'hétérogénéité des milieux réels, il est possible d'utiliser des noyaux de convolution tronqués, calculés dans l'eau et prenant en compte les discontinuités tissus mous/air [Bai *et al.* 2003, Bai *et al.* 2005], incorporés à un algorithme MLEM. Cette approximation reste cependant grossière, et si une amélioration de la résolution spatiale est rapportée, elle introduit également des artefacts significatifs dans les images.

Des solutions en milieux hétérogènes ont alors été proposées. Une possibilité est de pré-calculer les distributions des lieux d'annihilation dans différents milieux uniformes (comme l'eau, le poumon ou l'os) et d'interpoler le comportement aux interfaces. L'algorithme tire ensuite partie d'une acquisition TDM pour ajuster les distributions au milieu réellement exploité [Alessio *et al.* 2008, Rahmim *et al.* 2008b].

On notera pour conclure que les méthodes décrites ci-dessus ne sont pas implémentées en routine clinique ou pré-clinique, et restent au stade de recherche.

Enfin, nous verrons dans la section 2.7 une autre approche de prise en compte du parcours du positon au sein des algorithmes de reconstruction itératifs, qui consiste à inclure la modélisation de ce parcours directement au sein de la matrice système R . Ces méthodes sont probablement les plus précises, mais le coup en puissance de calcul peut être gigantesque [Fu et Qi 2010].

Pour conclure, le TABLEAU 2.1 résume par ordre chronologique l'ensemble des publications citées dans ce paragraphe, avec une courte description pour chacune d'entre elles.

Publication	Correction*	Milieu	Description brève
Derenzo <i>et al.</i> 1986	Oui	Homogène	Correction pré-reconstruction / Déconvolution des projections (noyau analytique)
Haber <i>et al.</i> 1990	Oui	Homogène	Correction pré-reconstruction / Déconvolution des projections (noyau analytique)
Hammer <i>et al.</i> 1994	Oui	Milieu réel	Pendant l'acquisition / Application d'un champ magnétique
Wirrwar <i>et al.</i> 1997	Oui	Milieu réel	Pendant l'acquisition / Application d'un champ magnétique
Bai <i>et al.</i> 2003	Oui	Homogène avec interface tissu/air	Noyau de convolution analytiques tronqués / Inclus dans MLEM
Bai <i>et al.</i> 2005	Oui	Homogène avec interface tissu/air	Noyau de convolution analytiques tronqués / Inclus dans MLEM
Palmer <i>et al.</i> 2005	Non	Homogène	Modèle intégral gaussien 1D
Ruangma <i>et al.</i> 2006	Oui	Homogène	Noyau de convolution <i>via</i> simulations Monte Carlo/ Inclus dans MAP
Rahmim <i>et al.</i> 2008a	Oui	Homogène	Noyau de convolution 3D bi-exponentiel / Inclus dans MLEM
Rahmim <i>et al.</i> 2008b	Oui	Hétérogène	Noyaux de convolution dans différents milieux et interpolations aux interfaces / Exploitation d'un TDM
Alessio <i>et al.</i> 2008	Oui	Hétérogène	Noyaux de convolution dans différents milieux et interpolations aux interfaces / Exploitation d'un TDM
Cal-Gonzales <i>et al.</i> 2009	Oui	Homogène (testé pour différents matériaux)	Correction au niveau des projections (convolution) / Inclus dans OSEM
Lehnert <i>et al.</i> 2011	Non	Hétérogène	Fonctions gaussiennes 3D
Jødal <i>et al.</i> 2012	Non	Homogène (testé pour différents matériaux)	Estimation de la plus petite distance entre le lieu d'émission et la LOR

Tableau 2.1: Tableau récapitulatif des publications citées dans cette partie concernant la modélisation ou la correction du parcours des positons. *La colonne **Correction** indique s'il s'agit d'une méthode de correction implémentée dans un algorithme de reconstruction (*Oui*) ou s'il s'agit uniquement d'un modèle d'estimation de la distribution du lieu d'annihilation (*Non*).

2.6.4.2 Photons γ émis en cascade

Nous avons vu dans le Chapitre 1 que la présence de photons émis en cascade (appelés ici γ_{simple}) peut entraîner la détection de coïncidences supplémentaires qui nuisent à la quantification. Lorsque les énergies de ces γ_{simple} sont éloignées de 511 keV, une réduction judicieuse de la fenêtre énergétique peut permettre une diminution en amont du taux de coïncidences fortuites. L'étude du NECR par Anizan *et al.* préconise notamment d'utiliser une fenêtre entre 400-590 keV dans le cas de l'iode-124 pour le système μ TEP Inveon [Anizan *et al.* 2012]. Cependant, les corrections apportées par un simple ajustement de la fenêtre énergétique ne sont pas suffisantes à l'élimination complète des dégradations de l'image reconstruite.

Des méthodes pré-reconstruction proposent alors d'estimer la distribution spatiale des coïncidences- γ_{simple} afin de les soustraire aux projections. Comme pour l'évaluation de la proportion de diffusé, le taux de coïncidences- γ_{simple} est déterminé par l'ajustement d'une distribution analytique appliquée sur les événements enregistrés en dehors de l'objet imagé. À partir de simulations numériques de type Monte Carlo (cf Chapitre 3) dans des milieux de densités homogènes, des distributions uniformes [Lubberink *et al.* 1999, Pentlow *et al.* 2000], linéaires [Kohlmyer *et al.* 1999] et quadratiques [Kull *et al.* 2004] ont été proposées. Pour toutes ces distributions, les variations de densité au sein du milieu objet ne sont pas prises en compte, ce qui entraîne des biais quantitatifs lors de la reconstruction d'objets réels hétérogènes, en particulier dans les zones sans activité [Buchholz *et al.* 2003].

Une autre approche consiste à estimer le sinogramme des coïncidences- γ_{simple} via une méthode de convolution dont le noyau est calculé analytiquement à partir de la mesure ou de la simulation d'une source dans le milieu souhaité. Cette estimée est ensuite soustraite au sinogramme original des coïncidences vraies avant la reconstruction [Beattie *et al.* 2003, Walrand *et al.* 2003]. Dans ces méthodes dites de convolution-soustraction, on suppose que le sinogramme des coïncidences- γ_{simple} est équivalent à la convolution du noyau estimé avec une distribution d'activité idéale (i.e. sans atténuation, diffusion ni autres dégradations physiques).

Il existe également des méthodes d'estimation des coïncidences- γ_{simple} plus sophistiquées qui prennent en compte les différentes densités du milieu. Cheng et son équipe [Cheng *et al.* 2009, Laforest et Liu 2009] ont notamment développé une expression analytique pour décrire la distribution de ce type de coïncidences. Celle-ci exploite l'image TEP acquise ainsi que la carte d'atténuation de l'objet afin d'évaluer la distribution spatiale des coïncidences- γ_{simple} selon la formule suivante :

$$C(p_i) = \int_{Volume} \frac{A(x, y, z) e^{-\int_{L1} \mu(r) \cdot d\vec{r}} e^{-\int_{L2} \mu(r) \cdot d\vec{r}}}{d_1^2 \cdot d_2^2} dx dy dz \quad (2.42)$$

avec $C(p_i)$ le coefficient de correction des coïncidences- γ_{simple} associé à la projection p_i , et d_1, d_2 , les distances entre le point du volume considéré et chacun des deux cristaux associés à la LOR i et $L1, L2$, les distances traversées par les photons γ au sein de l'objet avant de rejoindre les cristaux de détection. Les coefficients $\mu(r)$ sont déduits de la carte d'atténuation mesurée. $A(x, y, z)$ est l'activité au point objet considéré, estimée par une première reconstruction de type 2D-FBP corrigée de l'atténuation, de la diffusion et également des coïncidences- γ_{simple} par une distribution uniforme approximative.

Dans cette étude, les coefficients sont calculés au niveau des sinogrammes, et non sur les mode-listes. Dans ce cas, chaque p_i correspond en réalité à un pixel du sinogramme, et non à une LOR.

La principale limite de cette méthode est qu'elle nécessite une estimation de l'activité $A(x, y, z)$, qui est nativement biaisée car seulement corrigée partiellement des effets physiques dégradant l'image (notamment les γ_{simple}).

Notons que l'ensemble de ces méthodes de correction se fait au détriment de la nature poissonnienne des données acquises, car elles modifient directement les valeurs des projections. Il est néanmoins préférable d'appliquer ces corrections en amont si l'on souhaite corriger dans un second temps les coïncidences diffusées. En effet, la distribution des coïncidences- γ_{simple} , quasi-uniforme, est différente de celle des coïncidences diffusées. L'application d'une correction de diffusion sur des données contenant des coïncidences- γ_{simple} entraîne alors une sur-correction des images [Surti *et al.* 2009]. En corrigeant les projections des coïncidences- γ_{simple} avant la reconstruction, on s'affranchit de ce problème.

Pour conclure, le TABLEAU 2.2 résume par ordre chronologique l'ensemble des publications citées dans ce paragraphe, avec une courte description pour chacune d'entre elles.

Publication	Milieu	Description brève
Lubberink <i>et al.</i> 1999	Homogène	Ajustement d'une distribution analytique par simulations Monte Carlo / Distribution uniforme
Kohlmyer <i>et al.</i> 1999	Homogène	Ajustement d'une distribution analytique par simulations Monte Carlo / Distribution uniforme
Pentlow <i>et al.</i> 2000	Homogène	Ajustement d'une distribution analytique par simulations Monte Carlo / Distribution linéaire
Beattie <i>et al.</i> 2003	Homogène	Méthode de convolution-soustraction / Noyau de convolution analytique
Walrand <i>et al.</i> 2003	Homogène	Méthode de convolution-soustraction / Noyau de convolution analytique
Kull <i>et al.</i> 2004	Homogène	Ajustement d'une distribution analytique par simulations Monte Carlo / Distribution quadratique
Cheng <i>et al.</i> 2009	Hétérogène	Simulation analytique d'un milieu réel à partir de la carte d'atténuation / Exploitation d'une distribution d'activité initiale estimée
Laforest et Liu 2009	Hétérogène	Simulation analytique d'un milieu réel à partir de la carte d'atténuation / Exploitation d'une distribution d'activité initiale estimée

Tableau 2.2: Tableau récapitulatif des publications citées concernant les corrections associées à la présence de photons γ_{simple} .

2.6.5 Conclusion

Nous avons détaillé dans cette section les principales méthodes de corrections des effets physiques dégradant l'image reconstruite qui sont applicables sur les données acquises, ou directement au sein d'un algorithme de reconstruction itératif statistique de type MLEM.

Si les corrections de diffusion et de coïncidences fortuites sont appliquées directement sur les données mesurées, on obtient un algorithme de type ANW-MLEM (ou ANW-OSEM) :

$$f_j^{n+1} = f_j^n \frac{1}{\sum_{i=0}^I \frac{R_{ij}}{N(p_i) \times A(p_i)}} \sum_{i=0}^I R_{ij} \frac{[p_i - D(p_i) - F(p_i)]_+}{\sum_{j'=0}^J R_{ij'} f_{j'}^n} \quad (2.43)$$

Dans ce cas, la statistique poissonnienne des données est complètement détruite.

Les corrections d'atténuation, de diffusion, de coïncidences fortuites ainsi que la normalisation peuvent également être appliquées simultanément sans modifier les projections, directement dans l'algorithme de reconstruction. Dans ce cas, on obtient l'algorithme ANW-OP-MLEM ("Attenuation and Normalisation Weighted - Ordinary Poisson - MLEM") largement utilisé en routine clinique et pré-clinique sous sa forme accélérée OSEM [Politte et Snyder 1991] :

$$f_j^{n+1} = f_j^n \frac{1}{\sum_{i=0}^I \frac{R_{ij}}{N(p_i) \times A(p_i)}} \sum_{i=0}^I R_{ij} \frac{p_i}{\left[\sum_{j'=0}^J R_{ij'} f_{j'}^n + N(p_i) \times A(p_i) \times [D(p_i) + F(p_i)] \right]_+} \quad (2.44)$$

Cet algorithme conserve la nature poissonnienne des données acquises. Si une méthode de correction des coïncidences- γ_{simple} est appliquée en amont sur les projections p_i , l'algorithme est toujours utilisable mais s'éloigne de l'hypothèse de statistique poissonnienne des données mesurées.

D'autres types d'algorithmes corrigés peuvent également être utilisés, notamment lorsque des corrections supplémentaires ou différentes des corrections évoquées sont employées. L'utilisation d'un algorithme de type MAP au lieu de MLEM/OSEM peut aussi engendrer certaines modifications dans l'implémentation des corrections.

Enfin, ces algorithmes itératifs ne permettent pas à l'heure actuelle une restitution exacte de la distribution d'activité, notamment à cause de l'imprécision de certaines corrections couplées à un modèle trop simpliste de la matrice système R .

La section suivante expose les différents niveaux de calcul de cette matrice système, en s'attardant principalement sur les méthodes les plus sophistiquées, et qui permettent en théorie de s'affranchir nativement de tout ou partie des corrections supplémentaires au sein de la reconstruction.

2.7 Calcul des matrices systèmes

2.7.1 Introduction

Cette partie expose les différentes possibilités de calcul de la matrice système R , selon le degré de sophistication souhaité, développées dans le but de s'affranchir de tout ou partie des corrections *a posteriori* précédemment décrites. Nous verrons qu'il est possible d'estimer R soit par calcul analytique, soit par mesure, soit par simulation numérique, ou encore par une combinaison de ces approches. Pour certaines de ces techniques cependant, il n'est possible de modéliser qu'une partie de la fonction de réponse objet-camera R .

On peut définir quatre degrés de sophistication pour la modélisation de R , présentés ci-dessous du moins précis au plus précis :

- *Matrice R spécifique à la géométrie de la caméra TEP* : contient uniquement les informations liées à la géométrie de détection, sans aucune considération des phénomènes physiques dégradant l'image (cf FIGURE 2.8-1) ;
- *Matrice R spécifique à la PSF de camera TEP* : contient les informations liées à la géométrie de détection ainsi qu'aux différents phénomènes physiques ayant lieu au sein des éléments de détection (diffusion inter-cristaux, pénétration, ...) (cf FIGURE 2.8-2) ;
- *Matrice R spécifique à la PSF et au radioisotope en milieu homogène* : contient toutes les informations associées à la géométrie et à la PSF de la caméra, mais aussi les informations liées à l'émetteur de positons (parcours du positon, atténuation, diffusion, photons γ_{simple}) dans un milieu objet moyen uniforme (cylindre ou parallélépipède d'eau ou d'équivalent tissu mou) (cf FIGURE 2.8-3) ;
- *Matrice R spécifique à la PSF et au radioisotope en milieu réel hétérogène* : contient l'ensemble des informations liées à la caméra (géométrie et PSF), à l'émetteur de positons ainsi qu'à l'objet exact associé aux projections (parcours du positon, atténuation, diffusion, photons γ_{simple} dans le milieu objet hétérogène) (cf FIGURE 2.8-3).

Notons que chacun de ces degrés de sophistication peut être calculé pour différents niveaux de précision, c'est-à-dire avec plus ou moins d'élaboration dans le choix des modèles physiques et/ou géométriques. La catégorie de matrice la moins sophistiquée correspond au type de modèle de R généralement exploité au sein des algorithmes de reconstruction itératifs détaillés dans la section précédente de ce chapitre (cf section 2.5). En pratique, ce type de matrice est calculé directement en ligne, pendant la reconstruction, et il n'y a pas de problématique de stockage dans ce cas. Aujourd'hui, les matrices spécifiques à la PSF de la caméra TEP sont également de plus en plus utilisées en routine clinique. Les matrices les plus sophistiquées, et en particulier celles spécifiques au milieu réel hétérogène, sont quant à elles étudiées exclusivement en recherche clinique et pré-clinique. Elles sont néanmoins les plus précises car elles peuvent en théorie inclure la totalité des phénomènes physiques dégradant l'image, que ce soit au niveau des éléments de détection ou au niveau de l'objet considéré.

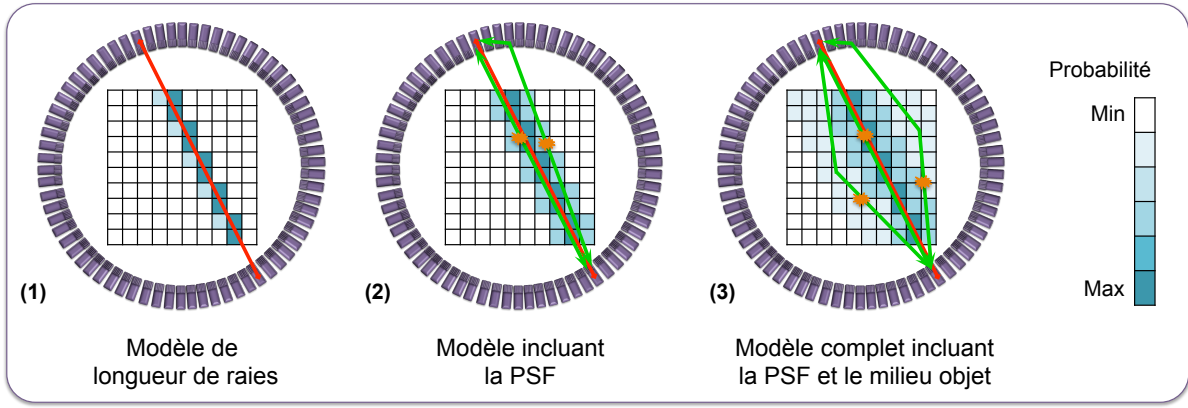


FIGURE 2.8: Schémas en coupes transverses d'un système TEP et du champ de vue voxélisé considéré. Les voxels objets bleus correspondent aux voxels pris en compte pour la modélisation de la LOR (segment rouge). La probabilité associée à la prise en compte de chaque voxel est proportionnelle à l'intensité de la couleur. On remarque que plus le modèle est sophistiqué, plus le nombre de voxels à considérer est important, et donc plus la matrice système associée contiendra d'informations. Le problème inverse mal posé devient alors de plus en plus complexe à résoudre.

2.7.2 Approches analytiques

2.7.2.1 Calcul géométrique de la matrice système

La matrice R spécifique à la géométrie de la camera donne le lien direct entre une LOR i et un voxel j , sans aucune considération physique : seules les dimensions des voxels et des cristaux de détection ainsi que leurs distances relatives sont considérées. Ainsi en théorie, la probabilité R_{ij} associée est proportionnelle au volume d'intersection entre les deux cristaux définissant la LOR i et le voxel j (cf FIGURE 2.9-1). Le calcul en ligne de ce volume pour l'ensemble des couples LOR/voxel est extrêmement long, et un stockage de l'ensemble de la matrice n'est pas envisageable. Ainsi, plusieurs approximations ont été développées afin d'estimer ces probabilités.

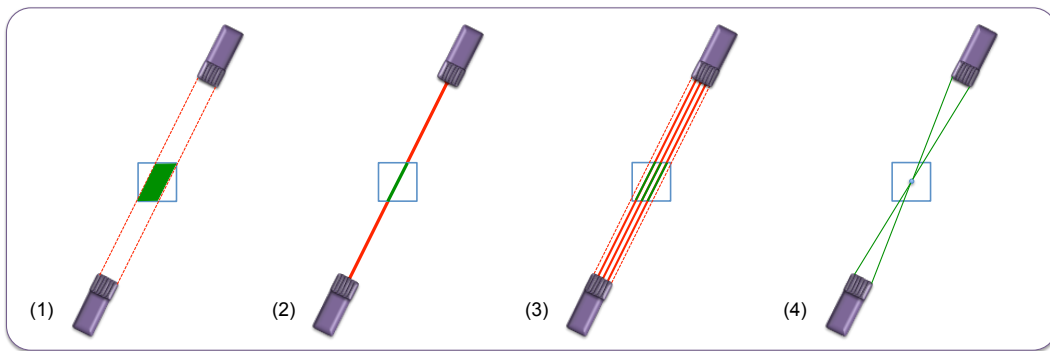


FIGURE 2.9: Schémas représentant différentes méthodes de calcul des probabilités R_{ij} de la matrice système géométrique : (1) théorie, (2) modèle linéique de Siddon, (3) modèle de sur-échantillonnage des LOR et (4) modèle de calcul d'angles solides. Les voxels objets (carrés bleus) et les cristaux de détection (parallélépipèdes violets) ne sont pas à l'échelle.

La méthode la plus ancienne consiste à considérer un modèle linéique, c'est-à-dire que chaque LOR est associée à une ligne joignant le centre des deux cristaux mis en jeu (dans le cas d'une représentation modélisée ou histogramme complet). La probabilité R_{ij} associée est alors proportionnelle à la portion de ligne de

la LOR i qui traverse le voxel j (cf FIGURE 2.9-2). Siddon [Siddon 1985] a ainsi développé un algorithme efficace prenant en compte les propriétés spécifiques de la géométrie d'un tomographe et du volume objet afin d'optimiser le calcul de toutes ces probabilités. Par la suite, certains groupes ont proposé des variantes de ce code, soit dans un objectif d'accélération [Jacobs *et al.* 1998], soit en modifiant l'approche de calcul [De Man et Basu 2004].

D'autres approches ont été développées par différents groupes afin d'améliorer la précision de l'estimation du volume d'interaction. Le modèle de sur-échantillonnage des LOR a été le premier proposé [Johnson *et al.* 1995]. Ce modèle consiste à modéliser plusieurs lignes d'interaction au sein du volume polyédrique défini par deux cristaux de détection. Ainsi, le volume n'est plus échantillonné par une seule ligne (LOR) comme dans le modèle linéique, mais par autant de lignes souhaitées (cf FIGURE 2.9-3). On se rapproche ainsi davantage du calcul direct du volume théorique. Cependant, plus l'échantillonnage est fin, plus le temps de calcul est important. Un échantillonnage infini reviendrait notamment à calculer le volume exact.

L'équipe de Qi [Qi *et al.* 1998] a ensuite développé un modèle de calcul d'angle solide, dans lequel chaque probabilité R_{ij} est déterminée à partir des deux angles solides 2D (dans le plan transverse et dans le plan axial) définis par le centre du voxel j et la surface des deux cristaux de détection associés à la LOR j (cf FIGURE 2.9-4). Il n'y a pas de notion de longueur de raie ici : la probabilité est déterminée par le rapport de l'angle solide calculé sur l'angle solide total 4π . Pour plus de précision, les voxels objets peuvent être ré-échantillonnés en sous-volumes afin d'obtenir une probabilité R_{ij} plus précise. Ici encore, augmenter la précision en réduisant l'échantillonnage entraîne des temps de calculs beaucoup plus longs, et revient *in fine* à calculer la probabilité exacte associée au voxel.

2.7.2.2 Ajout d'un modèle analytique de la fonction de réponse du système

Pour améliorer les performances des matrices systèmes purement géométriques, il est possible de les coupler à des matrices modélisant certains phénomènes physiques. Généralement, la fonction de réponse du système ne prend en compte que les phénomènes physiques ayant lieu au sein des éléments de détection, mais elle peut également s'adapter au milieu objet. Cette fonction de réponse peut être estimée dans l'espace objet, ou dans l'espace des projections.

Il est possible de modéliser la PSF complète du système dans l'espace image, en incluant les effets ayant lieu au sein de l'objet (comme le parcours du positon) en plus des effets physiques du milieu de détection. Dans le cas classique d'une modélisation de la caméra uniquement, une simple estimation de la PSF par une fonction gaussienne de FWHM constante adaptée au tomographe et déterminée empiriquement [Reader *et al.* 2002, Stute et Comtat 2013] peut alors être employée afin d'améliorer significativement la qualité des images. On parle alors de PSF stationnaire, puisque identique en tout point du FOV. Dans l'étude de Reader *et al.*, les auteurs déterminent la PSF en faisant varier la FWHM de la fonction gaussienne associée jusqu'à obtenir les images reconstruites les mieux résolues. Une application de leur modèle en pré-clinique sur des fantômes et des rats injectés au ^{18}F (^{18}F -FDG et ^{18}F -NaF) montre de meilleurs résultats en terme de résolution spatiale, comparés à un modèle linéique simple à niveau de bruit équivalent.

Des solutions moins approximatives, mais toujours basées sur des PSF stationnaires et isotropes, exploitent des modèles exponentiels décalés ou un modèle bi-exponentiel [Sureau *et al.* 2008], ou encore la somme de fonctions gaussiennes et non-gaussiennes [Antich *et al.* 2005] pour modéliser la PSF à partir de la mesure d'un point source.

Bien que la modélisation dans l'espace image des effets physiques de détection soit plus simple et plus rapide à implémenter, elle ne peut être qu'une approximation comparée à la modélisation robuste dans l'espace des projections dans lequel ces effets ont lieu [Reader *et al.* 2002, Stute et Comtat 2013]. Dans cet espace, seuls les effets de détection et de non-colinéarité sont généralement pris en compte. On parle alors de DRF ("detector response function") et non de PSF. La DRF peut elle aussi être estimée par une simple fonction gaussienne de FWHM constante (DRF stationnaire) sur tout le champ de vue, déterminée empiriquement [Johnson *et al.* 1995]. La diffusion et la pénétration dans les cristaux ne sont donc pas modélisées explicitement, mais caractérisées de façon moyenne et constante par un "flou" dans la détection.

Des modèles plus évolués [Selivanov *et al.* 2000, Yamaha *et al.* 2005] utilisent des DRF dérivées d'équations analytiques modélisant la pénétration dans les cristaux ainsi que les angles d'inclinaison des LOR par rapport à ces cristaux. Les DRF sont dans ce cas non-stationnaires, car prennent en compte les variations de réponse en fonction de la localisation au sein du FOV. Des comparaisons par rapport à l'attribution d'un noyau gaussien invariant (stationnaire) comme évoqué précédemment montrent de meilleures performances pour ce type de modèle (la matrice géométrique exploitée dans ces cas est basée sur un sur-échantillonnage des LOR).

La différence en PSF et DRF est subtile, puisque chacune de ces fonctions peut en pratique prendre en compte l'ensemble des phénomènes dégradant l'image (dans l'objet et dans la caméra), en admettant des approximations de modélisation. Seul le domaine dans lequel elles sont appliquées diffère. C'est pourquoi en pratique, on parle le plus souvent de PSF pour désigner l'une ou l'autre de ces fonctions, dès lors qu'une modélisation de la réponse du détecteur est effectuée en reconstruction tomographique.

2.7.2.3 Ajout d'un modèle analytique de la fonction de réponse du système par mesures expérimentales

Pour palier à l'imprécision des méthodes analytiques, et se rapprocher davantage de la définition théorique de la matrice système, il est possible de construire R à l'aide d'acquisitions réalisées directement sur la caméra. Il s'agit d'effectuer l'acquisition de sources ponctuelles ou linéaires dans le champ de vue du tomographe et d'enregistrer la proportion d'événements détectés dans chaque LOR pour différentes positions connues [Panin *et al.* 2006, Tohme et Qi 2009]. En théorie, cette méthode est la seule à pouvoir prendre en compte exactement tous les phénomènes ayant lieu dans les éléments de détection, ainsi que tous les défauts propres à la machine utilisée.

Par exemple, l'équipe de Panin a effectué des acquisitions d'une source ponctuelle de 0,5 mm de diamètre déplacée dans le champ de vue à l'aide d'un robot précis au centième de millimètre. Afin de limiter le temps

des mesures, les symétries du tomographe ont été exploitées. En effet, un système TEP classique possède généralement une symétrie de révolution autour du centre du champ de vue, avec pour pas d'échantillonnage le triangle reliant l'axe de la caméra et les extrémités latérales d'un bloc de détection. En effectuant les mesures sur cette unique portion du champ de vue transverse, et sur la moitié du champ de vue axial, le travail a été limité à 1599 mesures de 5 minutes chacune, soit environ une semaine d'acquisition au total. Même si ce temps est conséquent, les auteurs soulignent qu'il serait possible d'effectuer ces mesures directement lors de l'assemblage de la machine. Il est également important de noter ici que l'ensemble de ces mesures a servi à paramétrer un modèle analytique non-stationnaire afin d'interpoler les informations acquises entre deux points sources.

Ainsi, cette matrice système est totalement adaptée à la caméra utilisée, incluant les différents défauts et biais de fabrication propres à la machine dont on dispose. Cependant, il n'est pas possible d'utiliser cette approche si l'on souhaite calculer une matrice système spécifique d'un objet ou d'un patient donné. De plus, le parcours du positon est totalement négligé car l'annihilation a lieu dans la capsule enfermant la source.

2.7.3 Calcul de la matrice système par une approche Monte Carlo

La seule solution théoriquement applicable permettant une modélisation précise complète (i.e. caméra + objet) de la matrice système R consiste à calculer chaque élément R_{ij} par simulations numériques de type Monte Carlo, comme le propose Floyd dès 1986 [Floyd *et al.* 1986]. Ces méthodes permettent de décrire l'ensemble des processus physiques ayant lieu dans la matière (ici, les éléments de détection ainsi que l'objet) par une approche statistique, et non analytique. Elles seront décrites plus en détails dans le Chapitre 3 de ce manuscrit.

Il est également possible de ne simuler que la fonction de réponse (PSF) de la caméra par ce type d'approche, et ainsi négliger les phénomènes physiques au sein de l'objet. Dans ce cas, la matrice système ainsi calculée ne traduit plus une modélisation complète du couple caméra - objet. Les interactions au sein de l'objet peuvent alors être prises en compte par d'autres approches.

Les méthodes Monte Carlo nécessitent au préalable une modélisation numérique aussi précise que possible du système de détection TEP ainsi que de l'objet lorsque celui-ci est pris en compte. La géométrie et les matériaux de la chaîne de détection ainsi qu'une carte d'atténuation de l'objet doivent être connus pour une modélisation complète de R . L'objet peut également être assimilé à un volume homogène, vide ou composé d'un matériau de densité équivalente aux tissus mous, comme alternative à un milieu réel complexe. Ainsi, la matrice système n'est plus dédiée à l'examen et au patient, mais peut être réutilisée sous certaines conditions (cf section 2.7.1).

Tout ou partie du champ de vue associé à la caméra TEP est ensuite discrétisé (généralement en voxels) et rempli d'une activité homogène. Aucun *a priori* sur l'objet n'est nécessaire en ce qui concerne l'activité à injecter pour le calcul de la matrice système. Néanmoins, celle-ci doit être comprise dans le domaine de linéarité du système, afin de s'affranchir des effets de saturation. Il est également préférable de choisir une activité totale du même ordre de grandeur que celles qui seront utilisées pour l'acquisition des projections, afin de solliciter de façon équivalente la chaîne de réponse.

Les caractéristiques physiques de la source peuvent être modélisées précisément afin de décrire au mieux le radioélément utilisé, mais des approximations sont également possibles afin de simplifier le problème et ainsi augmenter les performances des simulations.

Le modèle ainsi constitué, avec plus ou moins d'approximations au niveau des détecteurs, de l'objet et/ou de la source, est intégré à un code de calcul Monte Carlo. Celui-ci va générer la quantité de désintégrations radioactives souhaitée et suivre chacune des particules de leur création jusqu'à leur détection, en enregistrant toutes les informations utiles concernant leur parcours. Ainsi, chaque coïncidence non-fortuite détectée peut être associée à une LOR i et à un voxel d'émission j . Lorsque la simulation est terminée, l'ensemble des coefficients R_{ij} peut ainsi être calculé.

Comme évoqué dans le paragraphe précédent, les coïncidences fortuites ne peuvent pas être prises en compte dans la génération de la matrice système. En effet, les éléments R_{ij} sont déterminés pour une activité donnée, bien que la matrice système R associée puisse être utilisée pour des activités réelles différentes. La matrice système R ne peut donc décrire que les coïncidences dont la proportion détectée évolue linéairement avec l'activité injectée. Les coïncidences fortuites sont ainsi éliminées de la modélisation. De plus, les coïncidences fortuites sont assimilées à deux annihilations différentes, et donc à deux lieux d'émissions différents.

Une matrice système simulée par méthode Monte Carlo peut par conséquent modéliser l'ensemble des coïncidences vraies, diffusées, atténuées et γ_{simple} . Le parcours des positons est pris en compte nativement si la source modélisée est appropriée. Les phénomènes de diffusion et de pénétration inter-cristaux, ainsi que la profondeur d'interaction dans chaque cristal sont également pris en compte *via* une modélisation précise de la caméra.

Au-delà du choix des phénomènes physiques intégrés dans la modélisation de la caméra et de l'objet, la qualité de la matrice système dépend de la variance associée à chaque LOR, c'est-à-dire de la quantité de coïncidences détectées par chaque LOR, et donc de la quantité d'événements simulés. En théorie, un nombre infini de détections est nécessaire à une modélisation parfaite de R . En pratique, ceci est bien sûr impossible, et on cherchera seulement à simuler le plus d'événements possible. Il est difficile cependant de connaître *a priori* le nombre d'événements suffisant à une description correcte du système, qu'il soit constitué de l'ensemble caméra-objet ou de la caméra uniquement.

Dans le cas d'une modélisation complète de R par simulations Monte Carlo, et notamment lorsqu'un milieu objet est introduit, la proportion d'éléments non-nuls au sein de la matrice est théoriquement très faible. Les phénomènes de diffusion au sein de l'objet permettent en effet à un événement émis en j d'être vu par n'importe quelle LOR (seules les discriminations énergétiques et les limites géométriques du champ de vue vont limiter les LOR permises). Ainsi, la matrice système associée à une telle modélisation n'est plus creuse, et son stockage ainsi que son utilisation deviennent critiques. Comme il est impossible en pratique de peupler R parfaitement, une matrice système obtenue par une modélisation Monte Carlo complète est toujours une approximation, constituée de nombreux éléments nuls.

En pratique, on peut réduire les temps de simulation et l'espace de stockage nécessaires en exploitant les propriétés de symétries que l'on retrouve à l'échelle d'un tomographe [Johnson *et al.* 1995]. Lorsque cela

est possible, l'exploitation des symétries de la caméra, associées aux symétries de l'échantillonnage spatial de l'objet, permet de ne simuler qu'une partie de la matrice système et d'en déduire les autres éléments par application des opérations de symétries prédéfinies. Il est aussi courant d'utiliser des algorithmes de stockage des éléments de matrice qui exploitent le caractère creux de R [Lazaro *et al.* 2005] afin de ne stocker que les éléments non-nuls ainsi que les informations associées au voxel et à la LOR mis en jeu.

Finalement, on peut définir la qualité d'une matrice système calculée par simulation Monte Carlo selon deux paramètres :

- la **sophistication** de R , qui traduit la quantité de phénomènes physiques inclus dans R , au niveau des éléments de détection et au niveau de l'objet ;
- la **robustesse** de R , qui traduit la variance de chaque élément de R , directement reliée au nombre de coïncidences détectées.

Ainsi, la qualité d'une image reconstruite à l'aide de ce type de matrices systèmes dépend en partie de ces deux paramètres. Il est difficile, voire impossible, d'estimer *a priori* la sophistication et la robustesse nécessaires et suffisantes à l'élaboration d'une matrice système de qualité.

Le travail le plus ancien exploitant en partie cette approche en TEP [Veklerov *et al.* 1988] s'est basé sur une modélisation de la caméra uniquement, avec une machine 2D à un seul anneau adaptée à l'imagerie cérébrale humaine. Les résultats obtenus avec cette matrice ont montré une amélioration par rapport à l'emploi d'une matrice géométrique *via* l'approche de Siddon (type linéique). Cependant, des effets au sein de l'objet (parcours du positon et non-colinéarité) ont été ajoutés et modélisés de façon analytique. Seul le système de détection a donc été modélisé par simulations Monte Carlo.

Dans cette lignée, l'équipe de Rafecas [Rafecas *et al.* 2004] a également calculé une matrice système modélisant un tomographe, mais cette fois-ci avec une machine 3D dédiée à l'imagerie du petit animal. Les différents effets au sein de l'objet (atténuation, diffusion, parcours du positon et non-colinéarité) ont par ailleurs été négligés. L'étude porte sur une comparaison des résultats entre deux types de matrices systèmes calculées par simulations Monte Carlo, l'une exploitant les symétries de la machine, et l'autre non. Aucune comparaison n'est faite avec une méthode de reconstruction standard.

L'équipe d'Ortuño [Ortuño *et al.* 2010] a également calculé R *via* l'approche Monte Carlo pour un tomographe dédié au petit animal, en ajoutant une modélisation du parcours du positon et de la non-colinéarité de façon analytique, comme Veklerov *et al.* en 1988. L'étude porte sur un tomographe dédié au petit animal constitué de détecteurs plans en rotation. Les symétries du système ainsi que la redondance des informations d'une coupe à une autre ont été exploitées afin de réduire les temps de simulations, en plus d'un stockage adapté au caractère creux de la matrice système. Bien que l'essentiel de l'étude porte sur une comparaison entre une reconstruction complète OSEM-3D et une reconstruction OSEM-2D (après un ré-échantillonnage de type FORE), pour différentes tailles de voxels, les auteurs mettent en évidence l'intérêt d'une modélisation Monte Carlo de la matrice système, sur différents fantômes simulés.

Dernièrement, Cabello et Rafecas [Cabello et Rafecas 2012] ont calculé une matrice système entièrement par simulations Monte Carlo, en considérant ici encore un tomographe dédié au petit animal. L'activité a

été répartie uniformément dans un volume objet constitué d'air, aucun effet physique au sein de l'objet n'a donc été considéré. Cette étude porte sur la comparaison de différents modèles de paramétrisation du milieu objet (notamment pour des voxels et des "blobs"). Ici encore, aucune comparaison avec des méthodes de reconstructions standards n'a été effectuée.

Enfin, l'équipe de Yao [Yao *et al.* 2012] a calculé des matrices systèmes incluant une modélisation de la caméra et trois niveaux de sophistication pour modéliser la source : modèle simplifié de la source dans le vide, source équivalente au fluor-18 ou à l'oxygène-15 dans l'eau. Les simulations Monte Carlo associées servent à paramétrer les éléments de la matrice système en regroupant certaines LOR afin de réduire la taille de la matrice. Des reconstructions sont effectuées sur fantômes et sur mesures, selon trois protocoles : une reconstruction OSEM-2D (après un ré-échantillonnage de type FORE) utilisant une matrice système géométrique uniquement, une reconstruction itérative exploitant leur méthode mais avec une modélisation stationnaire de la PSF (en prenant en compte la source dans l'eau, ^{18}F ou ^{15}O), et enfin une reconstruction itérative avec PSF non-stationnaire, toujours selon leur méthode (en prenant également en compte la source dans l'eau, ^{18}F ou ^{15}O). L'étude montre que leur approche est efficace comparée à une reconstruction OSEM-2D basique, dans tous les cas. Cependant, l'impact de la modélisation non-stationnaire de la PSF dépend de l'effet du parcours du positon dans l'image à reconstruire. Par exemple, lorsque ce parcours n'est pas pris en compte dans les simulations des fantômes, l'utilisation de la PSF non-stationnaire permet des recouvrements de contraste nettement supérieurs à ceux obtenus avec l'approche stationnaire. À l'inverse, lorsque les fantômes simulés (ou mesurés) tiennent compte du radioélément (^{18}F ou ^{15}O), l'approche stationnaire conduit à des résultats similaires voire meilleurs que l'approche non-stationnaire. Comme explication, les auteurs mettent en avant la difficulté d'obtenir une statistique suffisante dans la modélisation des PSF plus réalistes.

Dans tous ces travaux, les matrices systèmes ne tiennent pas compte de l'objet exact à reconstruire. Elles sont donc pré-calculées une seule fois, et stockées en vue de leur utilisation.

2.7.4 Modèles factorisés

Afin de pallier au problème de dimensionnement des matrices systèmes simulées complètement par méthodes Monte Carlo, des modèles hybrides, essentiellement basés sur une factorisation des équations matricielles, ont été développés.

L'idée est de décomposer le problème en sous-matrices, chacune pouvant ainsi être calculée individuellement par une des méthodes précédemment évoquées. La factorisation la plus intuitive consiste à découpler les effets physiques, d'une part dans l'espace des projections, et d'autre part dans l'espace image. On obtient l'expression (2.45) :

$$R = R_{Proj.} \times R_{Géom.} \times R_{Im.} \quad (2.45)$$

avec $R_{Proj.}$ la matrice modélisant tous les effets liés aux détecteurs (dans l'espace des projections) et $R_{Im.}$ la matrice modélisant les phénomènes ayant lieu dans le milieu objet. La matrice $R_{Géom.}$ est la matrice système géométrique, qui lie les deux espaces de modélisation.

Le principal avantage ici est de pouvoir pré-calculer $R_{Proj.}$ pour la caméra utilisée, et d'adapter uniquement $R_{Im.}$ au milieu objet considéré. Le milieu objet restant rarement modélisé en pratique, une factorisation plus poussée, dans l'espace des projections uniquement, a été introduite par l'équipe de Qi [Qi *et al.* 1998] :

$$R = [R_{Norm.} \times R_{DRF} \times R_{Att.}]^{Proj.} \times R_{Géom.} \times [R_{Positon}]^{Im.} \quad (2.46)$$

où $R_{Norm.} (\in \mathbb{R}^{I \times I})$ est la matrice diagonale de normalisation, $R_{DRF} (\in \mathbb{R}^{I \times I})$ représente la modélisation des effets physiques au sein des éléments de détection, $R_{Att.} (\in \mathbb{R}^{I \times I})$ contient les facteurs d'atténuation associés à chaque LOR i et $R_{Positon} (\in \mathbb{R}^{J \times J})$ contient la modélisation du parcours du positon dans l'espace image. Enfin, la matrice $R_{Géom.} (\in \mathbb{R}^{I \times J})$ relie les deux espaces en représentant la géométrie de détection. Dans ce modèle, l'espace image n'est caractérisé que par l'impact du parcours du positon. La diffusion dans l'objet n'est donc pas modélisée dans ce type d'approche, car trop complexe. En effet, une matrice de diffusion aurait les mêmes dimensions que la matrice géométrique ($\in \mathbb{R}^{I \times J}$), mais sans être creuse. Le problème deviendrait alors encore plus complexe qu'une modélisation Monte Carlo complète unifiée.

L'effet de non-colinéarité devrait être considéré en toute rigueur dans $R_{Géom.}$ [Rahmim *et al.* 2008], puisqu'il dépend à la fois de la LOR i et du voxel j considérés, mais face à la complexité d'implémentation, il est plus généralement inclus dans R_{DRF} comme un "flou" supplémentaire, considéré comme indépendant du lieu d'annihilation sur la LOR. Il est également possible d'inclure une estimation de l'impact de cet effet dans l'espace image [Reader *et al.* 2002]. Cependant, ces deux alternatives conduisent à des approximations au sein de la modélisation.

Plusieurs groupes ont ainsi exploité en partie la factorisation de la matrice système afin de modéliser différents phénomènes physiques selon plusieurs approches, et ainsi proposer des modèles hybrides. Il est par exemple possible d'effectuer des mesures de points sources non pas pour créer entièrement la matrice système, mais pour en déduire des noyaux de convolution modélisés dans R_{DRF} [Rahmim *et al.* 2003, Rapisarda *et al.* 2010, Cloquet *et al.* 2010]. Les simulations Monte Carlo peuvent également être exploitées afin de déduire ces mêmes noyaux de convolution au sein de R_{DRF} [Qi *et al.* 1998, Alessio *et al.* 2006].

Enfin, chaque sous-matrice peut également être décomposée : l'équipe de Moehrs [Moehrs *et al.* 2008] a notamment combiné les simulations Monte Carlo, pour la modélisation des effets inter-cristaux, et une description analytique, pour les interactions ayant lieu au sein de chaque cristal, au sein de R_{DRF} . Stute *et al.* ont également décomposé de façon efficace les effets inter et intra-cristaux, en exploitant dans les deux cas des méthodes de simulations Monte Carlo [Stute *et al.* 2011].

Très peu de groupes ont utilisé le modèle factorisé complet décrit par Qi *et al.*. Seule l'équipe de Rahmim et plus récemment celle de Cecchetti [Rahmim *et al.* 2008, Cecchetti *et al.* 2013] ont modélisé explicitement ou implicitement toutes les sous-matrices décrites par Qi. Ces deux groupes montrent l'efficacité de ce type d'approche, comparé à des modèles moins sophistiqués. On peut noter cependant que l'équipe de Cecchetti considère une matrice identité pour $R_{Positon}$, soit un parcours du positon contenu dans le voxel d'émission. Finalement, seule l'équipe de Rahmim propose un modèle explicite de $R_{Positon}$, par méthode analytique.

Au-delà de la diffusion au sein de l'objet, qui n'est pas prise en compte dans le modèle factorisé, le parcours du positon ainsi que la non-colinéarité des photons d'annihilation posent des problèmes d'implémentation si l'on souhaite obtenir une décomposition efficace. De plus, bien que cette approche puisse réduire drastiquement la taille des sous-matrices à stocker, elle introduit des simplifications conséquentes afin d'obtenir des sous-matrices de dimensions compatibles avec les opérations matricielles [Ortuño *et al.* 2010].

2.7.5 Conclusion

Nous avons exposé dans cette section les différentes approches de calcul d'une matrice système, selon différents niveaux de précision. Ainsi, la fonction de réponse de la caméra peut être estimée par mesures, par calculs analytiques, par simulations Monte Carlo ou encore une combinaison de ces méthodes. Celle-ci est ensuite couplée à la matrice géométrique, qui est déterminée directement pendant le processus de reconstruction itérative. La modélisation du milieu objet est le plus souvent ignorée car elle complique la modélisation de R en réduisant fortement son caractère creux. Ainsi, les modèles factorisés de R se contentent généralement de modéliser la caméra et le parcours du positon dans l'objet, afin de conserver l'efficacité de la décomposition.

Le calcul de R exclusivement par méthode Monte Carlo est ainsi la seule approche permettant d'appréhender simultanément tous les effets physiques dégradant l'image reconstruite. Cependant, les temps de simulation, les problèmes de stockage ainsi que les temps de reconstruction associés représentent les principaux défis d'une telle modélisation. Il est également difficile d'estimer *a priori* la sophistication et la robustesse nécessaires et suffisantes à la construction d'une matrice système suffisamment précise.

2.8 Propriétés des images TEP reconstruites

Nous définissons dans cette section quelques figures de mérite (FOM, pour "Figures Of Merit") parmi les plus courantes, qui permettent d'évaluer la précision des images reconstruites selon différents critères.

2.8.1 Bruit

Les données mesurées étant entachées de bruit, les images reconstruites représentent une estimation également bruitée de la distribution d'activité. Cependant, il est important de noter que si le bruit dans les projections est de nature poissonnienne, celui présent dans les images reconstruites est d'une autre nature, plus complexe à modéliser [Barrett *et al.* 1994, Wilson *et al.* 1994]. Ce bruit est directement visible sur les images (cf FIGURE 2.10), et est fonction de plusieurs paramètres, comme la statistique des mesures, l'algorithme de reconstruction et le nombre d'itérations notamment.

On estime généralement ce bruit en effectuant une mesure de la déviation standard des valeurs des voxels dans une région connue ou supposée uniforme. Ainsi, on obtient le coefficient de variation (2.47) (CV pour "Coefficient of Variation" en anglais), également appelé "Image Roughness" (IR) car caractéristique de l'homogénéité de la région considérée.

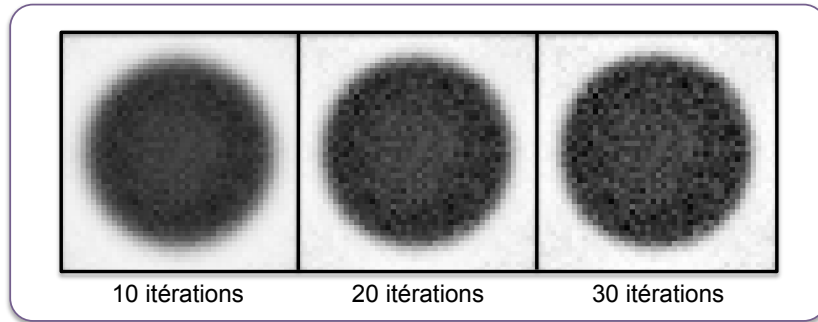


FIGURE 2.10: Exemple d'images reconstruites d'un cylindre uniforme à différents niveaux de bruit, avec un algorithme type MLEM. On remarque que le bruit augmente avec le nombre d'itérations. Les trois images sont affichées avec la même échelle de gris, les régions les plus sombres correspondant aux zones les plus radioactives.

$$CV(\%) = IR(\%) = \frac{\sigma_{ROI}}{\bar{A}_{ROI}} \quad (2.47)$$

avec $\bar{A}_{ROI}$ l'activité moyenne présente dans les voxels de la région d'intérêt (ou ROI, pour "Region Of Interest" en anglais), et σ_{ROI} la déviation standard de ces valeurs. Il s'agit cependant d'une estimation biaisée de la véritable mesure du bruit, car on considère dans ce cas que les valeurs de voxels voisins ne sont pas corrélées entre elles, et ne diffèrent que par le bruit statistique. En pratique cependant, ces valeurs sont corrélées puisque la plupart des LOR qui portent les informations d'un voxel sont communes aux voxels alentour.

Une estimation non biaisée du bruit peut être obtenue en effectuant plusieurs réalisations (souvent plusieurs dizaines) d'une même acquisition. Le CV est alors calculé individuellement pour chaque voxel de la ROI considérée selon toutes les réalisations. Ainsi, comme chaque réalisation ne diffère des autres que par le bruit statistique associé, la mesure du CV est représentative du bruit statistique. Il est bien sûr impossible d'appliquer directement cette technique en clinique sur des patients. Elle est également fastidieuse à mettre en place systématiquement sur fantôme.

C'est pourquoi les méthodes de *bootstrap* [Efron et Tibshirani 1993] sont quelquefois exploitées. Celles-ci consistent à générer plusieurs jeux de projections à partir d'une seule acquisition, soit à partir du mode-liste [Dahlbom 2002], soit à partir du sinogramme [Buvat 2002]. L'idée est de sélectionner aléatoirement des événements parmi ceux présents dans le jeu de données initial afin de constituer autant de nouveaux jeux de données que l'on souhaite. Les échantillons *bootstrap* sont de la même taille que le jeu de données initial. Le bruit peut alors être estimé en calculant le CV sur les différentes réalisations d'images reconstruites à partir des échantillons *bootstrap*. Ces études montrent que l'approche *bootstrap* peut permettre l'évaluation du bruit dans les images de façon efficace [Lartizien *et al.* 2010, Ibakari *et al.* 2014].

L'équipe de Lodge *et al.* [Lodge *et al.* 2010] propose une solution intermédiaire validée sur un tomographe clinique, qui nécessite seulement deux réalisations d'une acquisition d'un cylindre uniforme, reconstruites à partir d'un algorithme itératif (OSEM dans ce cas). Pour les N pixels j dans les ROI définies sur chaque coupe, la différence d_j ainsi que la moyenne m_j entre les deux réalisations sont calculées, et la relation entre

ces deux paramètres est tracée. La déviation standard dsd_i de la valeur de d_j sur tous les voxels de la ROI de la coupe i est ainsi donnée par la relation :

$$dsd_i = \sqrt{\frac{N \sum_j d_j^2 - (\sum_j d_j)^2}{N(N-1)}} \quad (2.48)$$

Le bruit dans l'image est alors exprimé par le coefficient de variation, appelé dans ce cas CV_L (pour CV selon Lodge *et al.*), calculé pour chaque coupe et moyenné sur toutes les coupes par l'expression :

$$CV_L(\%) = \frac{1}{S\sqrt{2}} \sum_i^S \frac{dsd_i}{a_i} \quad (2.49)$$

avec S le nombre de coupes et a_i la moyenne des m_j sur tous les voxels de la coupe i . Enfin, le rapport signal sur bruit (SNR , pour "Signal Noise Ratio" en anglais) est directement déduit par la relation :

$$SNR = \frac{\sqrt{2}}{S} \sum_i^S \frac{a_i}{dsd_i} \quad (2.50)$$

2.8.2 Résolution spatiale

Nous rappelons que la résolution spatiale d'un système TEP correspond à la plus petite distance pour laquelle il est possible de distinguer deux sources ponctuelles sur une image reconstruite. Nous avons vu dans le Chapitre 1 que le protocole NEMA-NU 2008 préconise des mesures de points sources de ^{22}Na en différentes positions dans le FOV de la caméra. Des mesures de lignes sources remplies avec différents radioisotopes sont également effectuées en pratique. Cependant, ces mesures ne sont pas représentatives d'une acquisition standard, puisque effectuées dans la plupart des cas dans l'air, et ne permettent pas d'estimer la capacité de discerner deux sources proches. Elles permettent simplement de comparer différents types d'algorithmes et différentes machines, dans des conditions idéales fixées.

Un fantôme a donc été créé pour ce type de mesure. Il s'agit du fantôme cylindrique de *type Derenzo* (cf FIGURE 2.11), divisé en plusieurs régions, chacune constituée d'inserts cylindriques. Chaque région contient des inserts de diamètre fixe séparés d'une distance égale à ce diamètre. Ce fantôme est composé de plexiglass, et les inserts sont remplis avec une concentration identique du radioisotope considéré.

L'estimation de la résolution spatiale est alors effectuée visuellement à partir des images reconstruites : on définit un intervalle compris entre la valeur du diamètre des inserts les plus petits tels que l'on puisse les discerner, et la valeur juste inférieure.

Il existe plusieurs tailles pour ce type de fantôme, adaptées aux systèmes cliniques et pré-cliniques. Lors d'une simulation numérique, il est facile d'adapter les tailles des inserts pour étudier n'importe quel système TEP, en optimisant le choix des diamètres des inserts autour de la résolution spatiale intrinsèque donnée par le constructeur.

2.8.3 Évaluation des contrastes et quantification

Une des figures de mérite essentielle consiste à comparer les restitutions d'activité entre différentes zones d'une image reconstruite. En pratique, on définit des ROI que l'on compare à l'activité dans un fond

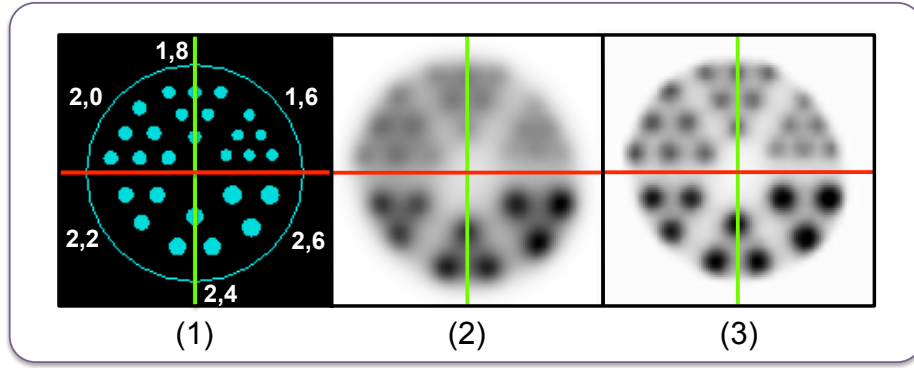


FIGURE 2.11: Exemple d'un fantôme de type Derenzo simulé avec GATE pour un système TEP dédié au petit animal, avec (1) la géométrie simulée et la taille des insertes de chaque région (en millimètre) et des exemples d'images reconstruites de résolutions spatiales différentes. Dans ce cas, l'image (3) est mieux résolue que l'image (2).

uniforme. Pour une ROI d'activité A_{ROI} et un fond d'activité A_{Fond} , on a alors le contraste relatif C :

$$C_{ROI} = \frac{|A_{ROI} - A_{Fond}|}{A_{Fond}} \quad (2.51)$$

Ici, la ROI peut être associée à une zone plus ou moins active que le fond. Cette FOM permet de caractériser l'aptitude de l'algorithme de reconstruction à recouvrer la concentration d'activité relative entre deux régions (par rapport au fond dans ce cas). Dans le cas de reconstruction avec un algorithme itératif de type MLEM par exemple, la restitution des zones froides (i.e. sans activité) est difficile, notamment lorsque celles-ci sont entourées de zones chaudes (i.e. plus actives que le fond). La convergence se fait plus lentement dans les régions froides, et il réside dans la plupart des cas un biais positif dans ces régions. Cette formule est également applicable à une comparaison entre deux ROI n'appartenant pas au fond, notamment pour comparer la fixation de deux tumeurs, ou encore comparer les biais positifs de deux zones froides.

Il est également possible de calculer un rapport d'activité absolue R entre deux régions. Si on reprend l'exemple d'une ROI comparée au fond, on a :

$$R_{ROI} = \frac{A_{ROI}}{A_{Fond}} \quad (2.52)$$

En pratique, on compare le plus souvent ces valeurs aux valeurs théoriques. On parle alors de recouvrement RC ou RR , exprimé en pourcentage, et on a :

$$RC_{ROI} = \frac{C_{ROI}^{Mesurée}}{C_{ROI}^{Théorique}} \quad ; \quad RR_{ROI} = \frac{R_{ROI}^{Mesurée}}{R_{ROI}^{Théorique}} \quad (2.53)$$

Enfin, on définit le calcul de recouvrement d'activité absolue restaurée RA dans une ROI par la formule :

$$RA_{ROI} = \frac{A_{ROI}^{Mesurée}}{A_{ROI}^{Théorique}} \quad (2.54)$$

2.9 Conclusion

Nous avons exposé dans ce chapitre la problématique de reconstruction d'image, étape indispensable au calcul d'images médicales interprétables. Dans un premier temps, les questions liées à l'acquisition et au traitement des données en mode 2D ou 3D ont été décrites. Ensuite, une description des principales méthodes de reconstructions tomographiques, ainsi que les corrections standards associées, ont été effectuées. Ceci nous a permis de mettre en avant les méthodes itératives prenant en compte les propriétés intrinsèques du signal mesuré.

Les différentes approches de calcul de la matrice système R , outil mathématique liant l'espace des projections (ou des mesures) à l'espace image (ou objet), ont également été décrites. Pour pallier à la description trop simpliste des matrices systèmes couramment exploitées dans le cadre des reconstructions itératives statistiques standards, qui nécessitent l'emploi de corrections supplémentaires souvent biaisées, des méthodes de modélisations précises existent. Nous avons notamment exposé les méthodes basées sur les simulations numériques de type Monte Carlo, capables de décrire exactement l'ensemble des processus physiques existants dans le système de détection et dans l'objet à imager.

Enfin, la définition de certaines figures de mérite adaptées à l'étude de la qualité des images reconstruites a été réalisée dans la dernière section de ce chapitre.

Le lecteur intéressé par les approches de reconstruction Monte Carlo est invité à lire l'intégralité de la thèse dont est issu ce document [Moreau 2014], ainsi que les références bibliographiques citées associées.

En effet, afin de répondre à la problématique de l'imagerie à l'iode-124, radioisotope complexe présentant de nombreux obstacles à sa quantification dans un contexte pré-clinique, ce travail de doctorat a consisté à exploiter les méthodes de reconstructions itératives type MLEM en utilisant une matrice système R calculée par simulations Monte Carlo. L'objectif étant de décrire et comprendre l'impact de l'utilisation de ce type de matrices systèmes sur la qualité des images reconstruites, en regard de leur sophistication et de leur robustesse.

Bibliographie

- [Agostinelli, 2003] Agostinelli, S. (2003). Geant4? A simulation toolkit. *Nucl Instr Meth Physics Research A*, 506 :250–303.
- [Alessio and MacDonald, 2008] Alessio, A. and MacDonald, L. (2008). Spatially variant positron range modeling derived from CT for PET image reconstruction. *IEEE NSS/MIC Conference Proceeding*, page –.
- [Allison et al., 2006] Allison, J., Amako, K., Apostolakis, J., Araujo, H., Dubois, P. A., Asai, M., Barrand, G., Capra, R., Chauvie, S., and Chytracek, R. (2006). GEANT4 developments and applications. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 53 :270–278.
- [Anizan, 2010] Anizan, N. (2010). Imagerie quantitative à l’iode-124 en tomographie par émission de positons du petit animal. *Thèse de Doctorat*.
- [Anizan et al., 2012] Anizan, N., Carlier, T., Hindorf, C., Barbet, J., and Bardiès, M. (2012). Acquisition setting optimization and quantitative imaging for 124I studies with the Inveon microPET-CT system. *EJNMMI Research*, 2 :7.
- [Badawi and Marsden, 1999] Badawi, R. D. and Marsden, P. K. (1999). Developments in component-based normalization for 3D PET. *Physics in Medicine and Biology*, 44(2) :571–594.
- [Badi, 2008] Badi, H. (2008). Génération de nombres aléatoires uniformes et non uniformes en contexte distribué. *Cours*.
- [Bai et al., 2005] Bai, B., Laforest, R., Smith, A. M., and Leahy, R. M. (2005). Evaluation of MAP Image Reconstruction with Positron Range Modeling for 3D PET. *Nuclear Science Symposium Conference Record*, page 2686–2689.
- [Bai et al., 2002] Bai, B., Li, Q., Holdsworth, C. H., Asma, E., Tai, Y. C., Chatziioannou, A., and Leahy, R. M. (2002). Model-based normalization for iterative 3D PET image reconstruction. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 47 :2773–2784.
- [Bai et al., 2003] Bai, B., Ruangma, A., Laforest, R., Tai, Y.-C., and Leahy, R. M. (2003). Positron Range Modeling for Statistical PET Image Reconstruction. *Nuclear Science Symposium Conference Record IEEE*, page 2501–2505.
- [Bailey, 1998] Bailey, D. L. (1998). Transmission scanning in emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine*, 25(7) :774–787.

- [Bailey and Meikle, 1994] Bailey, D. L. and Meikle, S. R. (1994). A convolution-subtraction scatter correction method for 3D PET. *Physics in Medicine and Biology*, 39(3) :411–424.
- [Bailey et al., 2005] Bailey, D. L., Townsend, D., Valk, P., and Maisey, M. (2005). Positron emission tomography : Basis sciences. *Springer*.
- [Barret et al., 2005] Barret, O., Carpenter, T. A., Clark, J. C., Ansorge, R. E., and Fryer, T. D. (2005). Monte Carlo simulation and scatter correction of the GE Advance PET scanner with SimSET and Geant4. *Physics in Medicine and Biology*, 50 :4823–4840.
- [Beattie et al., 2003] Beattie, B., Finn, R. D., Rowland, D., and Pentlow, K. S. (2003). Quantitative imaging of bromine-76 and yttrium-86 with PET : A method for the removal of spurious activity introduced by cascade gamma rays. *Medical Physics*, 30(9) :2410.
- [Belanger et al., 1993] Belanger, M. J., Dobrzeniecki, A. B., and Yanch, J. C. (1993). Noise characteristics of a SPECT simulation system. In *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record (NSS/MIC)*, 3 :1538–1542.
- [Bendriem and Townsend, 1998] Bendriem, B. and Townsend, D. (1998). The theory and practice of 3D PET. *Dordrecht, Kluwer Academic Publishers*.
- [Bertero and Boccacci, 1998] Bertero, M. and Boccacci, P. (1998). Introduction to inverse problem in imaging. *IOP publishing*.
- [Bielajew and Rogers, 1988] Bielajew, A. F. and Rogers, D. W. O. (1988). Variance reduction techniques, Monte Carlo Transport of Electrons and Photons. *edition T.M. Jenkins, W.R. Nelson and A. Rindi, New York : Plenum.*, page 407–420.
- [Bouallegue et al., 2007] Bouallegue, F. B., Crouzet, J. F., Comtat, C., Fourcade, M., Mohammadi, B., and Mariano-Goulart, D. (2007). Exact and approximate fourier rebinning algorithms for the solution of the data truncation problem in 3-D PET. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26 :1001–1009.
- [Brasse et al., 2005] Brasse, D., Kinahan, P. E., Lartizien, C., Comtat, C., Casey, M., and Michel, C. (2005). Correction methods for random coincidences in fully 3D whole-body PET : Impact on data and image quality. *Journal of Nuclear Medicine*, 46 :859–867.
- [Brownell et al., 1969] Brownell, G. L., Burnham, C. A., Wilensky, S., Arnonow, S., Kaemi, H., and Strieder, D. (1969). New developments in positron scintigraphy and the application of cyclotron-produced positron emitter medical radioisotope scintigraphy. *IAEA Proceedings of a Symposium*, page 163–176.
- [Buchholz, 2003] Buchholz, H. (2003). PET imaging with yttrium-86 : comparison of phantom measurements acquired with different PET scanners before and after applying background subtraction. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30(5) :716–720.
- [Buvat, 2002] Buvat, I. (2002). A non-parametric bootstrap approach for analysing the statistical properties of SPECT and PET images. *Physics in Medicine and Biology*, 47 :1761–1775.

- [Byars et al., 2005] Byars, L. G., Sibomana, M., Burbar, Z., Jones, J., Panin, V., Barker, W. C., Liow, J. S., Carson, R. E., and Michel, C. (2005). Variance reduction on randoms from delayed coincidence histograms for the HRRT. *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, 5 :2622–2626.
- [Cabello and Rafecas, 2012] Cabello, J. and Rafecas, M. (2012). Comparison of basis functions for 3D PET reconstruction using a Monte Carlo system matrix. *Physics in Medicine and Biology*, 57 :1759–1759.
- [Cal-González et al., 2011] Cal-González, J., Herraiz, J., España, S., Corzo, P., and Udías, J. (2011). A general framework to study positron range distributions. *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2011 IEEE*, page 2733–2737.
- [Cal-González et al., 2009] Cal-González, J., Herraiz, J. L., España, S., Desco, M., Vaquero, J. J., and Udías, J. M. (2009). Positron Range Effects in High Resolution 3D PET Imaging. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*.
- [Carlier, 2009] Carlier, T. (2009). Reconstruction 3D complète par modélisation Monte Carlo de la matrice système. Apport aux approches quantitatives à l’iode 131. *Thèse de Doctorat*.
- [Casey and Nutt, 2002] Casey, M. and Nutt, R. (2002). A multicrystal two dimensional BGO detector system for positron emission tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 33 :460–463.
- [Casey et al., 1995] Casey, M. E., Gadagkar, H., and Newport, D. (1995). A component based method for normalization in volume PET. *Meeting on Fully Three- Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine*, Proc. 3rd Int. :67–71.
- [Casey and Hoffman, 1986] Casey, M. E. and Hoffman, E. J. (1986). Quantitation in positron emission computed tomography : 7. a technique to reduce noise in accidental coincidence measurements and coincidence efficiency calibration. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 10 :845–850.
- [Castiglioni et al., 1999] Castiglioni, I., Cremonesi, O., Gilardi, M., Bettinardi, V., Rizzo, G., Savi, A., Bellotti, E., and Fazio, F. (1999). Scatter correction techniques in 3D PET : a Monte Carlo evaluation. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 46 :2053–2058.
- [Cecchetti et al., 2013] Cecchetti, M., Moehrs, S., Belcarì, N., and Del Guerra, A. (2013). Accurate and efficient modeling of the detector response in small animal multi-head PET systems. *Physics in Medicine and Biology*, 58 :6713–6731.
- [Chang et al., 2012] Chang, T., Chang, G., and Clark, J. W. J. (2012). Reliability of predicting image signal-to-noise ratio using noise equivalent count rate in PET imaging. *Medical Physics*, 39 :5891–5900.
- [Chatal, 2009] Chatal, J. (2009). Different ways to improve the clinical effectiveness of radioimmunotherapy in solid tumors. *J. Cancer. Res. Ther.*, 5 :S36–40.
- [Chen et al., 1991] Chen, C. M., Lee, S.-Y., and Cho, Z. H. (1991). Parallelization of the EM algorithm for 3D PET image reconstruction. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 10(4) :513–522.
- [Cheng et al., 2009] Cheng, J. C., Agbeko, N., O’Sullivan, J., and Laforest, R. (2009). Evaluation of an iterative cascade gamma ray correction algorithm for non-standard PET nuclides at various counting

- statistics in high resolution small animal PET imaging. *Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), 2009 IEEE*, page 2842–2845.
- [Cherry et al., 2003] Cherry, S., Sorenson, J., and Phelps, M. (2003). Physics in nuclear medicine. *W.B. Saunders*.
- [Cherry et al., 2005] Cherry, S., Sorenson, J., and Phelps, M. (2005). Physics in nuclear medicine, 3rd ed. *Radiology*, 234(3), 878.
- [Cherry and Huang, 1995] Cherry, S. R. and Huang, S. C. (1995). Effects of scatter on model parameter estimates in 3D PET studies of the human brain. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 42(4) :1174–1179.
- [Chérel et al., 2013] Chérel, M., Gouard, S., Gaschet, J., Saï-Maurel, C., Bruchertseifer, F., Morgenstern, A., Bourgeois, M., Gestin, J., Bodéré, F., Barbet, J., Moreau, P., and Davodeau, F. (2013). 213Bi radioimmunotherapy with an anti-mCD138 monoclonal antibody in a murine model of multiple myeloma. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(9) :1597–1604.
- [Cloquet et al., 2010] Cloquet, C., Sureau, F. C., Defrise, M., Van Simaey, G., Trotta, N., and Goldman, S. (2010). Non-gaussian space-variant resolution modelling for list-mode reconstruction. *Physics in Medicine and Biology*, 55 :5045–5066.
- [Comtat et al., 1998] Comtat, C., Kinahan, P. E., Defrise, M., Michel, C., and Townsend, D. W. (1998). Fast reconstruction of 3D PET data with accurate statistical modeling. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 45 :1083–1089.
- [comte de Buffon, 1777] comte de Buffon (1777). Essai d’arithmétique morale. *Supplément à l’Histoire Naturelle*.
- [Cutler et al., 1992] Cutler, P. D., Cherry, S. R., Hoffman, E. J., Digby, W. M., and Phelps, M. E. (1992). Design features and performance of a PET system for animal research. *Journal of Nuclear Medicine*, 33 :595–604.
- [Dahlbom, 2002] Dahlbom, M. (2002). Estimation of Image Noise in PET Using the Bootstrap Method. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 49(5) :2062–2066.
- [Dahlbom et al., 1992] Dahlbom, M., Hoffman, E., and Hoh, C. (1992). Whole-body positron emission tomography. 1. methods and performance characteristics. *Journal of Nuclear Medicine*, 33 :1191–1199.
- [Daube-Witherspoon and Muehllehner, 1987] Daube-Witherspoon, M. E. and Muehllehner, G. (1987). Treatment of axial data in three-dimensional PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 28 :1717–1724.
- [De Beenhouwer et al., 2007] De Beenhouwer, J., Staelens, S., Kruecker, D., Ferrer, L., D’Asseler, Y., Lemahieu, I., and Rannou, F. R. (2007). Cluster computing software for GATE simulations. *Medical Physics*, 34 :1926–1933.
- [De Man and Basu, 2004] De Man, B. and Basu, S. (2004). Distance-driven projection and backprojection in three dimensions. *Physics in Medicine and Biology*, 49 :2463–2475.

- [Defrise and Kinahan, 1998] Defrise, M. and Kinahan, P. (1998). Data acquisition and image reconstruction for 3D PET. *Eds. B. Bendriem and D. W. Townsend, Kluwer Academic Publishers.*
- [Defrise et al., 2003] Defrise, M., Kinahan, P. E., and Michel, C. (2003). Image reconstruction algorithms in PET. *Positron Emission Tomography : Basic Science and Clinical Practice*, Eds. P. E. Valk, D. L. Bailey, D. W. Townsend and M. N. Maisey, Springer.
- [Defrise et al., 1997] Defrise, M., Kinahan, P. E., Townsend, D. W., Michel, C., Sibomana, M., and Newport, D. F. (1997). Exact and approximate rebinning algorithms for 3-D PET data. *IEEE Transactions on Medical Imaging.*, 16 :145–158.
- [Dempster et al., 1977] Dempster, A., Laird, N., and Rubin, D. (1977). Maximul likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *J. Royal Stat. Soc.*, 39 :1–38.
- [Derenzo, 1979] Derenzo, S. (1979). Precision measurement of annihilation point spread distributions for medically important positron emitters. *Proceedings of the 5th International Conference on Positron Annihilation, Sendai, Japan.*
- [Derenzo and Moses, 1993] Derenzo, S. and Moses, W. (1993). Critical instrumentation issues for resolution <2mm, high sensitivity brain PET. *Quantification of Brain Function, Tracer Kinetics And Image Analysis in Brain PET*, ed. Uemura et al, Elsevier 25-40.
- [Derenzo, 1986] Derenzo, S. E. (1986). Mathematical removal of positron range blurring in high resolution tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 33 :565–569.
- [Disselhorst et al., 2010] Disselhorst, J., Brom, M., Laverman, P., Slump, C., Boerman, O., Oyen, W., Gotthardt, M., and Visser, E. (2010). Image-quality assessment for several positron emitters using the NEMA NU 4-2008 standards in the Siemens Inveon small-animal PET scanner. *Journal of Nuclear Medicine*, 51 :610–617.
- [Edholm et al., 1986] Edholm, P. R., Lewitt, R. M., and Lindholm, B. (1986). Novel properties of the fourier decomposition of the sinogram. *International Workshop on Physics and Engineering of Computerized Multidimensional Imaging and Processing.*, 671 :8–18.
- [Efron and Tibshirani, 1993] Efron, B. and Tibshirani, R. J. (1993). An Introduction to the Bootstrap. *New York : Chapman and Hall.*
- [Eriksson et al., 1994] Eriksson, L., Wienhard, K., and Dahlbom, M. (1994). A simple data loss model for positron camera systems. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 41 :1566–1570.
- [Erlandsson et al., 2012] Erlandsson, K., Buvat, I., Pretorius, P. H., Thomas, B. A., and F., H. B. (2012). A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. *Physics in Medicine and Biology*, 57(21) :119–159.
- [España et al., 2009] España, S., Herraiz, J., Vicente, E., Vaquero, J. J., Desco, M., and Udías, J. M. (2009). PeneloPET, a Monte Carlo PET simulation tool based on PENELOPE : features and validation. . *Physics in Medicine and Biology*, 54 :1723–1742.

- [Fessler, 1994] Fessler, J. A. (1994). Penalized weighted least-squares image reconstruction for positron emission tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 13(2) :290–300.
- [Fessler, 2002] Fessler, J. A. (2002). Statistical methods for image reconstruction. *NSS-MIC Short Course, Norfolk*.
- [Floyd et al., 1986] Floyd, C. E., Jaszczak, R. J., Greer, K. L., and Coleman, R. E. (1986). Inverse Monte Carlo as a unified reconstruction algorithm for ECT. *Journal of Nuclear Medicine*, 27 :1577–1585.
- [Forster et al., 2004] Forster, R. A., Cox, L. J., Barrett, R. F., Booth, T. E., Briesmeister, J. F., Brown, F. B., Bull, J. S., Geisler, G. C., Goorley, J. T., and Mosteller, R. D. (2004). MCNP version 5. *Nucl. Instrum. Meth. B*, 213 :82–86.
- [Fu and Qi, 2010] Fu, L. and Qi, J. (2010). A residual correction method for high-resolution PET reconstruction with application to on-the-fly Monte Carlo based model of positron range. *Medical Physics*, 37(2) :704–713.
- [Gagnon et al., 1992] Gagnon, D., Laperrière, L., Pouliot, N., de Vries, D. J., and Moore, S. C. (1992). Monte carlo analysis of camera-induced spectral contamination for different primary energies. *Physics in Medicine and Biology*, 37 :1725–1739.
- [Geman and McClure, 1985] Geman, S. and McClure, D. (1985). Bayesian image analysis : An application to single photon emission tomography. *Proc. Statist. Comput. Sect., Amer. Statist. Assoc.*, page 12–18.
- [Geman and McClure, 1987] Geman, S. and McClure, D. (1987). Statistical methods for tomographic image reconstruction. *Proc. 46th Sess. ISI, Bulletin of the ISI*, 52.
- [Gilbert, 1972] Gilbert, P. F. C. (1972). Iterative methods for the three-dimensional reconstruction of an object from projections. *J. Theor. Biol.*, 36 :105–117.
- [Goertzen et al., 2012] Goertzen, A., Bao, Q., Bergeron, M., Blankemeyer, E., Blinder, S., Cañadas, M., Chatziioannou, A., Dinelle, K., Elhami, E., Jans, H., Lage, E., Lecomte, R., Sossi, V., Surti, S., Tai, Y., Vaquero, J., Vicente, E., Williams, D., and Laforest, R. (2012). NEMA NU 4-2008 Comparison of preclinical PET imaging systems. *Journal of Nuclear Medicine*, 53 :1300–1309.
- [Goertzen et al., 2010] Goertzen, A. L., Stout, D. B., and Thompson, C. J. (2010). A method for measuring the energy spectrum of coincidence events in positron emission tomography. *Physics in Medicine and Biology*, 55(2) :535–549.
- [Goitein, 1972] Goitein, M. (1972). Three-dimensional density reconstruction from a series of two-dimensional projections. *Nucl. Instrum. Methods*, 101 :509–518.
- [Gordon et al., 1970] Gordon, R., Bender, R., and Herman, G. T. (1970). Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron microscopy and x-ray photography. *J. Theor. Biol.*, 29 :471–481.
- [Green, 1990] Green, P. (1990). Bayesian Reconstructions From Emission Tomography Data Using a Modified EM Algorithm. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 9 :84–93.

- [Grootoonk, 1991] Grootoonk, S. (1991). Correction for scatter using a dual energy window technique with a tomograph operated without septa. *Conference Record of the 1991 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference.*, page 1569–1573.
- [Haber et al., 1990] Haber, S. F., Derenzo, S. E., and Uber, D. (1990). Application of mathematical removal of positron range blurring in positron emission tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 37 :1293–1299.
- [Hamamatsu, 1994] Hamamatsu (1994). Photomultiplier tube : Principal to application. *Hamamatsu Photonics K.K.*
- [Hammer et al., 1994] Hammer, B. E., Christensen, N. L., and Heil, B. G. (1994). Use of a magnetic field to increase the spatial resolution of positron emission tomography. *Medical Physics*, 21 :1917–1920.
- [Harrison et al., 1993] Harrison, R., Vannoy, S., Haynor, D., Gillispie, S., Kaplan, M., and Lewellen, T. (1993). Preliminary experience with the photon history generator module of a public-domain simulation system for emission tomography. In *Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*, page 1154–1158.
- [Hebert and Leahy, 1990] Hebert, T. J. and Leahy, R. M. (1990). Fast methods for including attenuation in the EM algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging.*, 37 :754–758.
- [Herzog et al., 2002] Herzog, H., Tellmann, L., Qaim, S., Spellerberg, S., Schmid, A., and Coenen, H. (2002). PET quantitation and imaging of the non-pure positron-emitting iodine isotope ^{124}I . *Applied Radiation and Isotopes*, 56 :673–679.
- [Hoffman et al., 1979] Hoffman, E., Huang, S.-C., and Phelps, M. (1979). Quantitation in positron emission computed tomography : 1. effect of object size. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 3 :299–308.
- [Hoffman et al., 1976] Hoffman, E., Phelps, M., Mullani, N., Higgins, C., and Ter Pogossian, M. (1976). Design and performance-characteristics of a whole-body positron transaxial tomograph. *Journal of Nuclear Medicine*, 17 :493–502.
- [Holdsworth et al., 2001] Holdsworth, C. H., Levin, C. S., Farquhar, T. H., Dahlbom, M., and Hoffman, E. J. (2001). Investigation of accelerated Monte Carlo techniques for PET simulation and 3D PET scatter correction. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 48 :74–81.
- [Hudson and Larkin, 1994] Hudson, H. M. and Larkin, R. S. (1994). Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Transactions on Medical Imaging.*, 13 :601–609.
- [Ibaraki et al., 2014] Ibaraki, M., Matsubara, K., Nakamura, K., Yamaguchi, H., and Kinoshita, T. (2014). Bootstrap methods for estimating PET image noise : experimental validation and an application to evaluation of image reconstruction algorithms. *Ann. Nucl. Med.*, 28 :172–182.
- [Iwata et al., 1997] Iwata, K., Greaves, R. G., and Surko, C. M. (1997). Gamma-ray spectra from positron annihilation on atoms and molecules. *Physics in Medicine and Biology*, 55 5.

- [Jacobs et al., 1988] Jacobs, F., Sundermann, E., Sutter, B. D., Christiaens, M., and Lemahieu, I. (1988). A fast algorithm to calculate the exact radiological path through a pixel or voxel space. *J. Comput. Info. Technol.*, 6 :89–94.
- [Jan et al., 2005] Jan, S., Collot, J., Gallin-Martel, M. L., P., M., and Mayet, F. (2005). GePEToS : A Geant4 Monte Carlo simulation package for Positron Emission Tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 52 :102–106.
- [Janeiro, 2007] Janeiro, L. (2007). Incorporating accurate statistical modeling in PET reconstruction for whole-body imaging. *Thèse de Doctorat*.
- [Jentzen, 2010] Jentzen, W. (2010). Experimental investigation of factors affecting the absolute recovery coefficients in iodine-124 PET lesion imaging. *Phys. Med. Biol.*, 55 :2365–2398.
- [Johnson et al., 1995] Johnson, C. A., Yan, Y., Carson, R. E., Martino, R. L., and Daube-Witherspoon, M. E. (1995). A system for the 3D reconstruction of retracted-septa PET data using the EM algorithm. *IEEE Transactions on Nuclear Science.*, 42 :1223–1227.
- [Jolliffe, 2002] Jolliffe, I. T. (2002). Principal Component Analysis. *Springer-Verlag*.
- [Jødal et al., 2012] Jødal, L., Le Loirec, C., and Champion, C. (2012). Positron range in PET imaging : an alternative approach for assessing and correcting the blurring. *Physics in Medicine and Biology*, 57 :3931–3943.
- [Karp, 1995] Karp, J. S. (1995). Singles transmission in volume-imaging PET with a ^{137}Cs source. *Physics in Medicine and Biology*, 40(5) :929–944.
- [Karp et al., 1990] Karp, J. S., Muehlener, G., Mankoff, D. A., Ordonez, C. E., Ollinger, J. M., Daube-Witherspoon, M. E., Haigh, A. T., and Beerbohm, D. J. (1990). Continuous-slice PENN-PET : a positron tomography with volume imaging capability. *Journal of Nuclear Medicine.*, 31 :617–627.
- [Kaufman, 1993] Kaufman, L. (1993). Maximum likelihood, least squares, and penalized least squares for PET. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 12(2) :200–214.
- [Kawrakow, 2000] Kawrakow, I. (2000). Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I.EGSnrc, the new EGS4 version. *Medical Physics*, 27 :485–499.
- [Kemerink et al., 2011] Kemerink, G., Visser, G., Franssen, R., Beijer, E., Zamburlini, M., Halders, S., Brans, B., Mottaghy, M., and Teule, G. (2011). Effect of the positron range of ^{18}F , ^{68}Ga and ^{124}I on PET/CT in lung-equivalent materials. *EJNMMI*, 38 :940–948.
- [Kinahan and Rogers, 1989] Kinahan, P. E. and Rogers, J. G. (1989). Analytic 3d image reconstruction using all detected events. *IEEE Transactions on Medical Imaging.*, 36 :964–968.
- [Kinahan et al., 1998] Kinahan, P. E., W., T. D., Beyer, T., and Sashin, D. (1998). Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Medical Physics.*, 25 :2046–2053.
- [Klein and Nishina, 1929] Klein, O. and Nishina, T. (1929). Über die streuung von strahlung durch freie elektronen nach der neuen relativistischen quantendynamik von dirac. *Zeitschrift für Physik*, 52(11-12).

- [Knoll, 1999] Knoll, G. (1999). Radiation detection and measurement. 3rd ed. *Wiley*.
- [Knowles and Wu, 2012] Knowles, S. and Wu, A. (2012). Advances in immuno-positron emission tomography : antibodies for molecular imaging in oncology. *J. Clin. Oncol.*, 30 :3884–3892.
- [Kohlmyer et al., 1999] Kohlmyer, S., Miyaoka, R., Shoner, S., Lewellen, T., and Eary, J. (1999). Quantitative accuracy of PET imaging with yttrium-86. *Journal of Nuclear Medicine*, 40.
- [Konik, 2010] Konik, A. (2010). Evaluation of attenuation and scatter correction requirements in small animal PET and SPECT imaging,. *Ph.D.dissertation, Dept. Physics, Univ. Iowa, Iowa City*.
- [Konik et al., 2010] Konik, A., Koesters, T., Madsen, M., and Sunderland, J. (2010). GATE simulations of human and small animal PET for determination of scatter fraction as a function of object size. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 57 :2558–2563.
- [Kraeber-Bodéré et al., 2006] Kraeber-Bodéré, F., Rousseau, C., Bodet-Milin, C., Ferrer, L., Faivre-Chauvet, A., Campion, L., Vuillez, J., Devillers, A., Chang, C., Goldenberg, D., Chatal, J., and Barbet, J. (2006). Targeting, toxicity, and efficacy of 2-step, pretargeted radioimmunotherapy using a chimeric bispecific antibody and ¹³¹I-labeled bivalent hapten in a phase I optimization clinical trial. *Journal of Nuclear Medicine*, 47(2) :247–255.
- [Kuhl, 1962] Kuhl, D. (1962). Image separation radioisotope scanning. *Radiology*, 80 :2388–2392.
- [Kull, 2004] Kull, T. (2004). Quantitative imaging of yttrium-86 PET with the ECAT EXACT HR+ in 2D mode. *Cancer Biotherapy And Radiopharmaceuticals*, 19(4) :482–490.
- [Lacroix, 1994] Lacroix, K. J. (1994). Investigation of the use of X-ray CT images for attenuation compensation in SPECT. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 49(6) :2793–2799.
- [Laforest and Liu, 2009] Laforest, R. and Liu, X. (2009). Cascade removal and microPET imaging with ⁷⁶Br. *Physics in Medicine and Biology*, 54 :1503–1531.
- [Lartizien et al., 2010] Lartizien, C., Aubin, J.-B., and Buvat, I. (2010). Comparison of Bootstrap Resampling Methods for 3-D PET Imaging. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 29(7) :1442–1454.
- [Lazaro et al., 2005] Lazaro, D., El Bitar, Z., Breton, V., Hill, D., and Buvat, I. (2005). Fully 3D Monte Carlo reconstruction in SPECT : a feasibility study. *Physics in Medicine and Biology*, 50 :3739–3754.
- [Lehnert et al., 2011] Lehnert, W., Gregoire, M., Reilhac, A., and Meikle, S. (2011). Analytical positron range modelling in heterogeneous media for PET monte carlo simulation. *Physics in Medicine and Biology*, 56 :3313–3335.
- [Levin and Hoffman, 1999] Levin, C. and Hoffman, E. (1999). Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution. *Physics in Medicine and Biology*, 44 :781–799.
- [Levin et al., 1997] Levin, C., Tornai, M., Cherry, S., MacDonald, L., and Hoffman, E. (1997). Compton scatter and x- ray crosstalk and the use of very thin intercrystal septa in high resolution PET detectors. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 44 :218–224.

- [Levin et al., 1995] Levin, C. S., Dahlbom, M., and Hoffman, E. J. (1995). A Monte Carlo correction for the effect of Compton scattering in 3-D PET brain imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging.*, 42(4) :1181–1185.
- [Levitan and Herman, 1987] Levitan, E. and Herman, G. T. (1987). A maximum a posteriori probability expectation maximization algorithm for image reconstruction in positron emission tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging.*, 6 :185–192.
- [Lewitt et al., 1994] Lewitt, R. M., Muehllehner, G., and Karpt, J. S. (1994). Three-dimensional image reconstruction for PET by multi-slice rebinning and axial image filtering. *Physics in Medicine and Biology.*, 39 :321–39.
- [Ljungberg and Strand, 1989] Ljungberg, M. and Strand, S. E. (1989). A Monte Carlo program simulating scintillation camera imaging. *Comput. Methods Prog. Biomed.*, 29 :257–272.
- [Lodge et al., 2010] Lodge, A., Rahmim, A., and Wahl, R. L. (2010). Simultaneous measurement of noise and spatial resolution in PET phantom images. *Physics in Medicine and Biology*, 55 :1069–1081.
- [Lubberink et al., 1999] Lubberink, M., Janssen, F., Schneider, H., Bergström, M., and Lundqvist, H. (1999). Correction for gamma radiation from non-pure positron emitters in positron emission tomography. *Future Directions in Nuclear Medicine Physics and Engineering (Chicago, 21 ?23 March 1999) (Chicago : The University of Chicago)*.
- [Lubberink et al., 2002] Lubberink, M., Schneider, H., Bergström, M., and Lundqvist, H. (2002). Quantitative imaging and correction for cascade gamma radiation of ^{76}Br with 2D and 3D PET. *Physics in Medicine and Biology*, 47 :3519–3534.
- [Martin et al., 1995] Martin, C., Christian, B., Satter, M., Nickerson, L., and Nickles, R. (1995). Quantitative PET with positronemitters that emit prompt gamma rays. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 14 :681–687.
- [Matej and Lewitt, 1996] Matej, S. and Lewitt, R. M. (1996). Practical considerations for 3-D image reconstruction using spherically symmetric volume elements. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 15 :68–78.
- [Matsumoto and Nishimura, 1997] Matsumoto, M. and Nishimura, T. (1997). Mersenne Twister : A 623-dimensionally equidistributed uniform pseudorandom number generator. *ACM Transactions on Modeling and Computer Simulations : Special Issue on Uniform Random Number Generation.*, 37(3).
- [McFarland, 2007] McFarland, A. (2007). Continuously sampled digital pulse processing for Ineon small animal pet scanner. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record.*, page 4262–4265.
- [Merheb, 2007] Merheb, C. (2007). Optimisation de la reconstruction complète 3D en tomographie par émission de positons du petit animal par modélisation Monte Carlo de la matrice système. *Thèse de Doctorat*.
- [Michel et al., 1998] Michel, C., Sibomana, M., Bol, A., Bernard, X., Lonneux, M., Defrise, M., Comtat, C., Kinahan, P. E., and Townsend, D. W. (1998). Preserving Poisson characteristics of PET data with weighted OSEM reconstruction. *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, 2 :1323–1329.

- [Moehrs et al., 2008] Moehrs, S., Defrise, M., Belcari, N., Del Guerra, A., Bartoli, A., Fabbri, S., and Zanetti, G. (2008). Multi-ray-based system matrix generation for 3D PET reconstruction. *Physics in Medicine and Biology*, 53 :6925–6945.
- [Montandon and Zaidi, 2005] Montandon, M. and Zaidi, H. (2005). Atlas-guided non-uniform attenuation correction in cerebral 3D PET imaging. *Neuroimage*, 25 :278–286.
- [Moreau, 2014] Moreau, M. (2014). Reconstruction tomographique 3D complète par modélisation Monte Carlo de la matrice système en TEP pré-clinique à l’iode-124. *Thèse de Doctorat*.
- [Morey and Kadrmas, 2013] Morey, A. M. and Kadrmas, D. J. (2013). Effect of varying number of OSEM subsets on PET lesion detectability. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 41 :268–273.
- [Moses, 2011] Moses, W. (2011). 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.
- [Mullani et al., 1980] Mullani, N. A., Markham, J., and Ter-Pogossian, M. M. (1980). Feasibility of time-of-flight reconstruction in positron emission tomography . *Journal of Nuclear Medicine*, 21 :1095–1097.
- [Nelson et al., 1985] Nelson, W., Hirayama, H., and Rogers, D. (1985). The EGS4 code system. *Rapport SLAC-265, Stanford Linear Accelerator Center, Stanford, Californie*.
- [NEMA, 2008] NEMA (2008). Performance measurements for small animal positron emission tomographs (PETs). *Standards Publication NU 4-2008, National Electrical Manufacturers Association*.
- [Ollinger, 1996] Ollinger, J. M. (1996). Model-based scatter correction for fully 3D PET. *Physics in Medicine and Biology*, 41 :153–176.
- [Ortuno et al., 2010] Ortuno, J., Kontaxakis, G., Rubio, J., Guerra, P., and Santos, A. (2010). Efficient methodologies for system matrix modelling in iterative image reconstruction for rotating high-resolution PET. *Physics in Medicine and Biology*, 55 :1833–1861.
- [Ouyang et al., 1994] Ouyang, X., Wong, W., Johnson, V., Hu, X., and Chen, C. T. (1994). Incorporation of correlated structural images in PET image reconstruction. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 13(4) :627–640.
- [Pagani et al., 1997] Pagani, M., Stone-Elander, S., and Larsson, S. (1997). Alternative positron emission tomography with non-conventional positron emitters : effects of their physical properties on image quality and potential clinical applications. *European Journal of Nuclear Medicine*, 24 :1301–1327.
- [Palmer and Brownell, 1992] Palmer, M. and Brownell, G. (1992). Annihilation density distribution calculations for medically important positron emitters. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 11 :373–378.
- [Palmer et al., 2005] Palmer, M., Xuping, Z., and Parker, J. (2005). Modeling and simulation of positron range effects for high resolution PET imaging. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 52 :1391–1395.
- [Panin, 2008] Panin, V. Y. (2008). Iterative algorithms for variance reduction on compressed sinogram random coincidences in PET. *Nuclear Science Symposium Conference Record, NSS IEEE*, page 3719–3725.

- [Panin, 2009] Panin, V. Y. (2009). Regularization methods in iterative algorithms for variance reduction on compressed sinogram random coincidences. *Nuclear Science Symposium Conference Record, NSS IEEE*, page 2834–2838.
- [Panin, 2011] Panin, V. Y. (2011). Ordered subsets acceleration of iterative algorithm for variance reduction on compressed sinogram random coincidences. *Nuclear Science Symposium Conference Record, NSS IEEE*, page 2986–2990.
- [Panin et al., 2007] Panin, V. Y., Chen, M., and Michel, C. (2007). Simultaneous update iterative algorithm for variance reduction on random coincidences in PET. *Nuclear Science Symposium Conference Record, NSS IEEE*, 4 :2807–2811.
- [Panin et al., 2006] Panin, V. Y., Kehren, F., Rothfuss, H., Hu, D., Michel, C., and Casey, M. E. (2006). PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. *IEEE Transactions on Nuclear Science.*, 53 :152–159.
- [Pentlow et al., 2000] Pentlow, K., Finn, R., Larson, S., Erdi, Y., Beattie, B., and Humm, J. (2000). Quantitative imaging of yttrium-86 with PET : the occurrence and correction of anomalous apparent activity in high density regions. *Clin. Posit. Imag.*, 3 :85–90.
- [Pentlow et al., 1996] Pentlow, K., Graham, M., Lambrecht, R., Daghighian, F., Bacharach, S., Bendriem, B., Finn, R., Jordan, K., Kalaigian, H., Karp, J., Robeson, W. R., and Larson, S. (1996). Quantitative imaging of iodine-124 with PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 37(9) :1557–62.
- [Phelps et al., 2006] Phelps, M., Cherry, S., and Dalhobom, M. (2006). PET : Physcis, instrumentation, and scanners. *Springer Ed.*
- [Phelps et al., 1975] Phelps, M., Hoffman, E., Mullani, N., and Ter Pogossian, M. (1975). Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *Journal of Nuclear Medicine*, 16 :210–224.
- [Poli et al., 2013] Poli, G., Bianchi, C., Virotta, G., Bettini, A., Moretti, R., Trachsel, E., Elia, G., Giovannoni, L., Neri, D., and Bruno, A. (2013). Radretumab Radioimmunotherapy in Patients with Brain Metastasis : A 124I-L19SIP Dosimetric PET Study. *Cancer. Immunol. Res.*, 1 :134–143.
- [Politte, 1991] Politte, D. G. et Snyder, D. L. (1991). Corrections for accidental coincidences and attenuation in maximum-likelihood image reconstruction for positron-emission tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science.*, 10 :82–89.
- [Pépin et al., 2011] Pépin, A., Stute, S., Jan, S., and Comtat, C. (2011). Normalization of monte carlo pet data using GATE. *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2011 IEEE*.
- [Qi and Huesman, 2004] Qi, J. and Huesman, R. H. (2004). Effect of errors in the system matrix on iterative image reconstruction. *Nuclear Science Symposium Conference Record*, 5 :2854–2858.
- [Qi and Leahy, 2006] Qi, J. and Leahy, R. M. (2006). Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography. *Physics in Medicine and Biology*, 51(15) :541–578.

- [Qi et al., 1998] Qi, J., Leahy, R. M., Cherry, S. R., Chatziioannou, A., and Farquhar, T. H. (1998). High-resolution 3D Bayesian image reconstruction using the microPET small-animal scanner. *Physics in Medicine and Biology*, 43 :1001–13.
- [Radon, 1917] Radon, J. (1917). De la détermination des fonctions à partir de leurs intégrales selon certaines directions. (traduction du texte original allemand). *Math. Phys. Klass.*
- [Rafecas et al., 2004] Rafecas, M., Mosler, B., Dietz, M., Pögl, M., Stamatakis, A., McElroy, D. P., and Ziegler, S. (2004). Use of a Monte Carlo-based probability matrix for 3-D iterative reconstruction of MADPET-II data. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 51 :2597–605.
- [Rahmim et al., 2003] Rahmim, A., Lenox, M., Michel, C., Reader, A. J., and Sossi, V. (2003). Space-variant and anisotropic resolution modeling in list-mode EM reconstruction. *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, 5 :3074–3077.
- [Rahmim et al., 2013] Rahmim, A., Qi, J., and Sossi, V. (2013). Resolution modeling in PET imaging : Theory, practice, benefits, and pitfalls. *Medical Physics*, 40 :064301–16.
- [Rahmim et al., 2008a] Rahmim, A., Tang, J., Lodge, M. A., Lashkari, S., Ay, M. R., and Bengel, F. M. (2008a). Resolution modeled PET image reconstruction incorporating space-variance of positron range : Rb-82 cardiac PET imaging. *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, page 3643–3650.
- [Rahmim et al., 2008b] Rahmim, A., Tang, J., Lodge, M. A., Lashkari, S., Ay, M. R., Lautamaki, R., Tsui, B. M. W., and Bengel, F. M. (2008b). Analytic system matrix resolution modeling in PET : an application to Rb-82 cardiac imaging. *Physics in Medicine and Biology*, 53 :5947–5965.
- [Rapisarda et al., 2010] Rapisarda, E., Bettinardi, V., Thielemans, K., and Gilardi, M. C. (2010). Image-based point spread function implementation in a fully 3D OSEM reconstruction algorithm for PET. *Physics in Medicine and Biology*, 55(14) :4131–4151.
- [Reader et al., 2002] Reader, A. J., Ally, S., Bakatselos, F., Manavaki, R., Walledge, R. J., Jeavons, A. P., Julyan, P. J., Zhao, S., Hastings, D. L., and Zweit, J. (2002). One-pass list-mode EM algorithm for high-resolution 3-D PET image reconstruction into large arrays. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 49 :693–699.
- [Reilhac et al., 2004] Reilhac, A., Lartizien, C., Costes, N., Sans, S., Comtat, C., Gunn, R. N., and Evans, A. C. (2004). PET-SORTEO : A Monte Carlo-based simulator with high count rate capabilities. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 51 :46–52.
- [Renker, 2002] Renker, D. (2002). Properties of avalanche photodiodes for applications in high energy physics, astrophysics and medical imaging. *Nuclear Instrumental Method*, A486 :164–169.
- [Rockmore and Macovski, 1976] Rockmore, A. and Macovski, A. (1976). A maximum likelihood approach to emission image reconstruction from projections. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 23 :1428–1432.
- [Roschewski et al., 2014] Roschewski, M., Staudt, L., and Wilson, W. (2014). Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol.*, 11(1) :12–23.

- [Ruangma et al., 2006] Ruangma, A., Bai, B., Lewis, J. S., Sun, X., Welch, M. J., Leahy, R., and Laforest, R. (2006). Three-dimensional maximum a posteriori (MAP) imaging with radiopharmaceuticals labeled with three Cu radionuclides. *Nuclear Medicine and Biology*, 33 :217–226.
- [Salvat et al., 2001] Salvat, F., Fernandez-Varea, J., Acosta, E., and Sempau, J. (2001). PENELOPE? A code system for Monte Carlo simulation of Electron and Photon transport. *Rapport NEA/NSC/DOC(2001)19, ISBN 92-64-18475, 5*.
- [Sauerzapf et al., 2011] Sauerzapf, S., Thomas, L., Behe, M., Weber, W., Zakhnini, A., and Pietrzyk, U. (2011). Using monte-carlo simulations to implement corrections for I-124 as a non-pure positron emitter in small animal and human PET imaging. *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2011 IEEE*.
- [Schaart et al., 2008] Schaart, D., van Dam, H., Seifert, S., Vinke, R., P., D., Löhner, H., and Beekman, F. (2008). SiPM-array based PET detectors with depth-of-interaction correction. *2008 IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record.*, page 3581–3585.
- [Schaart et al., 2009] Schaart, D., van Dam, H., Seifert, S., Vinke, R., P., D., Löhner, H., and Beekman, F. (2009). A novel, SiPM-array-based, monolithic scintillator detector for PET. *Physics in Medicine and Biology*, 54 :3501–3512.
- [Sempau et al., 2003] Sempau, J., Fernández-Varea, J., Acosta, E., and Salvat, F. (2003). Experimental benchmarks of the Monte Carlo code PENELOPE. *Nucl. Instrum. Meth. B.*, 207 :107–123.
- [Shepp and Vardi, 1982] Shepp, L. A. and Vardi, Y. (1982). Maximul likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging.*, MI-1 :113–121.
- [Siddon, 1985] Siddon, R. (1985). Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array. *Medical Physics.*, 12 :252–255.
- [Snyder et al., 1987] Snyder, D. L., Miller, M. I., Thomas, L. J., and Politte, D. G. (1987). Noise and edge artifacts in maximum-likelihood reconstructions for emission tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 6(3) :228–238.
- [Soret et al., 2007] Soret, M., Bacharach, S., and Buvat, I. (2007). Partial-volume effect in PET tumor imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 48 :932–945.
- [Strother et al., 1990] Strother, S., Casey, M., and Hoffman, E. (1990). Measuring PET scanner sensitivity : Relating count-rates to image signal-to-noise ratios using noise equivalent counts. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, NS-37(2) :783–788.
- [Stute, 2010] Stute, S. (2010). Modélisation avancée en simulations Monte Carlo de tomographie par émission de positons pour l’amélioration de la reconstruction et de la quantification. *Thèse de Doctorat*.
- [Stute et al., 2011] Stute, S., Benoit, D., Martineau, A., Rehfeld, N. S., and Buvat, I. (2011). A method for accurate modelling of the crystal response function at a crystal sub-level applied to PET reconstruction. *Physics in Medicine and Biology*, 56 :793–809.

- [Stute and Comtat, 2013] Stute, S. and Comtat, C. (2013). Practical considerations for image-based PSF and blobs reconstruction in PET. *Physics in Medicine and Biology*, 58(11) :3849.
- [Surti et al., 2009] Surti, S., Scheuermann, R., and Karp, J. S. (2009). Correction Technique for Cascade Gammas in I-124 Imaging on a Fully-3D, Time-of-Flight PET Scanner. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 56(3) :653–660.
- [Szanda et al., 2011] Szanda, I., Mackewn, J., Patay, G., Major, P., Sunassee, K., Mullen, G., Nemeth, G., Haemisch, Y., Blower, P., and Marsden, P. (2011). National electrical manufacturers association NU-4 performance evaluation of the PET component of the nanoPET/CT preclinical PET/CT scanner. *Journal of Nuclear Medicine*, 52 :1741–1747.
- [Taleb et al., 2012] Taleb, D., Ali Bahri, M., Warnock, G., Salmon, E., Luxen, A., Plenevaux, A., Anizan, N., and Seret, A. (2012). Performance Measurements of the MicroPET FOCUS 120 for Iodine-124 Imaging. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 59 :1868–1878.
- [Thompson, 1993] Thompson, C. J. (1993). The problem of scatter correction in positron volume imaging. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 40 :234–239.
- [Thompson et al., 1992] Thompson, C. J., Moreno-Cantu, J., and Picard, Y. (1992). PETSIM : Monte Carlo simulation of all sensitivity and resolution parameters of cylindrical positron imaging systems. *Physics in Medicine and Biology*, 37(3) :731–749.
- [Tohme and Qi, 2009] Tohme, M. S. and Qi, J. Y. (2009). Iterative image reconstruction for positron emission tomography based on a detector response function estimated from point source measurements. *Physics in Medicine and Biology*, 54 :3709–3725.
- [Tong et al., 2011] Tong, S., Alessio, A. M., Thielemans, K., Stearns, C., Ross, S., and Kinahan, P. E. (2011). Properties and Mitigation of Edge Artifacts in PSF-Based PET Reconstruction. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 58(5) :2264–2275.
- [Turkington, 1993] Turkington (1993). Measuring astatine-211 distributions with SPECT. *Physics in Medicine and Biology*, 38 :1121–1130.
- [Veklerov et al., 1988] Veklerov, E., Llacer, J., and Hoffman, E. J. (1988). MLEM reconstruction of a brain phantom using a Monte Carlo transition matrix and a statistical stopping rule. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 35 :603–607.
- [Venkataramaiah et al., 1985] Venkataramaiah, P., Gopala, K., Basavaraju, A., Suryanarayana, S. S., and Sanjeeviah, H. (1985). A simple relation for the Fermi function. *J. Phys. G : Nucl. Part. Phys*, 11 :359–364.
- [Walrand, 2003] Walrand, S. e. a. (2003). Quantitation in PET using isotopes emitting prompt single gammas : application to yttrium-86. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30(3) :354–361.
- [Walte, 2007] Walte (2007). Preparation and evaluation of ^{211}At labelled antineoplastic antibodies. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 10 :277–285.

- [Watanabe et al., 1997] Watanabe, M., Okada, H., and K., S. (1997). A high resolution animal PET scanner using compact PS-PMT detectors. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 44 :1277–1282.
- [Watson et al., 2004] Watson, C., Casey, M., Eriksson, L., Mulnix, T., and Adams, D. (2004). NEMA-(2001)-NU2 procedure for system using scintillation with natural radioactivity follows the recommendation. *Journal of Nuclear Medicine*, 45(5) :822–826.
- [Watson, 1999] Watson, C. C. (1999). Clinical evaluation of single-photon attenuation correction for 3D whole-body PET. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 46(4) :1024–1031.
- [Watson, 2000] Watson, C. C. (2000). New, faster, image-based scatter correction for 3D PET. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 47(4) :1587–1594.
- [Watson et al., 1997] Watson, C. C., Newport, D., Casey, M. E., deKemp, R. A., Beanlands, R. S., and Schmand, M. (1997). Evaluation of simulation-based scatter correction for 3-D PET cardiac imaging. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 44 :90–97.
- [Weber et al., 2002] Weber, S., Bauer, A., and Herzog, H. (2002). Recent results of the TierPET scanner. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 47 :1665–1669.
- [Westera et al., 1991] Westera, G., Reist, H., Buchegger, F., Heusser, C., Hardman, N., Pfeiffer, A., Sharma, H., von Schulthess, G., and Mach, J. (1991). Radioimmuno positron emission tomography with monoclonal antibodies : a new approach to quantifying in vivo tumour concentration and biodistribution for radioimmunotherapy. *Nucl. Med. Commun.*, 12(5) :429–437.
- [Wienhard et al., 2002] Wienhard, K., Schmand, M., Casey, M. E., Baker, K., Bao, J., Eriksson, L., Jones, W., Knoess, C., Lenox, M., Lercher, M., Luk, P., Michel, C., Reed, J. H., Richerzhagen, N., Treffert, J., Vollmar, S., Young, J., Heiss, W., and Nutt, R. (2002). The ECAT HRRT : Performance and first clinical application of the new high resolution research tomograph. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 49 :104–110.
- [Wirrwar et al., 1997] Wirrwar, A., Vosberg, H., Herzog, H., Halling, H., Weber, S., and Muller-Gartner, H. W. (1997). 4.5 tesla magnetic field reduces range of high-energy positrons-potential implications for positron emission tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science.*, 44 :184–189.
- [Wright and Lapi, 2013] Wright, B. and Lapi, S. (2013). Designing the magic bullet ? The advancement of immuno-PET into clinical use. *Journal of Nuclear Medicine.*, 54 :1171–1174.
- [Xu et al., 1993] Xu, X. L., Liow, J. S., and Strother, S. C. (1993). Iterative algebraic reconstruction algorithms for emission computed tomography : A unified framework and its application to positron emission tomography. *Med. Phys.*, 20 :1675–1684.
- [Yamaha et al., 2005] Yamaha, T., Hagiwara, N., Obi, T., Yamaguchi, M., Ohyama, N., Kitamura, K., Hasegawa, T., Haneishi, H., Yoshida, E., Inadama, N., and Murayama, H. (2005). Transaxial system models for jPET-D4 image reconstruction. *Physics in Medicine and Biology.*, 50 :5339–55.

-
- [Yao et al., 2005] Yao, R., Balakrishnan, S., Ambwani, S., Rathod, V., and Shao, Y. (2005). Quantitative iodine-124 imaging on animal PET. *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2005 IEEE*, 44.
- [Yongfeng and Cherry, 2006] Yongfeng, Y. and Cherry, S. R. (2006). Observations regarding scatter fraction and NEC measurements for small animal PET. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 53(1) :127–132.
- [Zalutsky, 2008] Zalutsky (2008). Clinical experience with alpha-particle emitting ^{211}At : treatment of recurrent brain tumor patients with ^{211}At -labeled chimeric antitenascin monoclonal antibody 81C6. *Journal of Nuclear Medicine*, 49 :30–38.
- [Ziegler et al., 2001] Ziegler, S., Pichler, B., and Boening, G. (2001). A prototype highresolution animal positron tomograph with avalanche photodiode arrays and LSO crystals. *European Journal of Nuclear Medicine*, 28 :136–143.

Liste des figures

1.1	Schéma représentant le principe d'un examen TEP : a) création du radiopharmaceutique; b) injection du radiopharmaceutique; c) détection de l'information sur un anneau TEP.	2
1.2	Schéma représentant les différentes étapes de la désintégration à la génération des photons γ -511 keV : 1) désintégration et parcours du positon jusqu'à la rencontre avec un électron du milieu; 2) création du positronium; 3) annihilation du positronium et création des photons γ -511 keV.	4
1.3	Schéma représentant le principe de l'effet photoélectrique et les émissions associées.	6
1.4	Schéma représentant a) le principe de la diffusion Compton et b) le principe de la diffusion Rayleigh. .	7
1.5	Courbe représentant la section efficace de diffusion Compton d'un photon incident de 511 keV en fonction de l'angle diffusé θ . Cette section efficace est proportionnelle à la longueur du segment joignant le centre du graphe et le point de la courbe rouge considérée (représentée par les flèches rouges).	8
1.6	Schéma représentant une coupe transverse des principaux éléments constituant la chaîne de détection d'une caméra TEP standard.	9
1.7	Schéma de principe en coupe d'un tube photomultiplicateur (TPM).	11
1.8	Schéma représentant les systèmes de coordonnées relatifs aux éléments d'un sinogramme avec le sinogramme associé. L'exemple est donné ici pour un anneau de détection, et donc pour une coupe. . . .	15
1.9	Schéma représentant les différents types de sinogrammes avec leurs coupes associées. Visualisation selon l'axe z du tomographe, en coupe coronale. Pour le sinogramme droit, la coupe est confondue avec le sinogramme.	16
1.10	Schéma en coupe transverse d'un anneau TEP représentant la détection des coïncidences vraies. . . .	17
1.11	Schéma en coupe transverse d'un anneau TEP représentant la détection des coïncidences diffusées. . .	18
1.12	Schéma en coupe transverse d'un anneau TEP représentant la détection des coïncidences fortuites. . .	18
1.13	Schéma en coupe transverse d'un anneau TEP représentant la détection des coïncidences multiples. . .	19
1.14	Schéma en coupe transverse représentant le phénomène de parallaxe lié à la profondeur d'interaction non stationnaire au sein des cristaux de détection (LOR [A-B] et [A'-B']) ainsi qu'à la pénétration inter-cristaux (LOR [C-D]).	20
1.15	Schéma en coupe transverse représentant le phénomène de diffusion au sein de cristaux de détection : un photon incident arrive dans le cristal B, diffuse puis dépose le restant de son énergie par effet photoélectrique dans le cristal C. La LOR enregistrée est donc la LOR [A-C] et non la LOR [A-B].	21

1.16	Graphique représentant l'évolution du taux de comptage de coïncidences vraies en fonction de l'activité présente dans le champ de vue (en unités arbitraires (U.A.)) dans le cas idéal et dans les cas réels selon les deux modèles mathématiques.	22
1.17	(1) : Schéma représentant l'erreur de localisation liée au parcours du positon dans la matière. (2) : Distribution des lieux d'annihilation par rapport à la position de la source (0,0) dans le cas du fluor-18 (A) et de l'oxygène-15 (B) [Levin et Hoffman 1999].	23
1.18	Schéma en coupe transverse représentant l'impact de la non-colinéarité des γ -511 keV sur le lieu de détection.	24
1.19	Schéma représentant le phénomène d'atténuation dans un milieu uniforme. On considère ici une annihilation qui ne subit que les effets de l'atténuation.	24
1.20	Schéma représentant l'impact de l'effet de volume partiel dû à la résolution spatiale limitée des systèmes TEP pour des objets d'intensité 10 dans un fond d'intensité nulle (en unité arbitraire). Les figures (1) à (3) montrent l'impact de la dimension de l'objet considéré comparé à la largeur de la fonction gaussienne (courbes violettes) représentative de la résolution spatiale.	26
1.21	Schéma représentant l'impact de l'effet de volume partiel dû à l'échantillonnage des images reconstruites sur des voxels parallélépipédiques pour des objets d'intensité 10 dans un fond d'intensité nulle (en unité arbitraire) : image théorique (1) et image finale (3).	27
1.22	Tableau donnant les caractéristiques d'intérêt des principaux radioisotopes non-purs utilisés en imagerie TEP [Anizan 2010, Pagani <i>et al.</i> 1997].	28
1.23	Schéma de désintégration simplifié de l'iode-124. Seuls les rayonnements d'intensité proche ou supérieure à 1% sont représentés. Les rayonnements encerclés sont ceux responsables de la dégradation des images reconstruites lors de l'utilisation de cet isotope.	28
1.24	Images obtenues par simulations Monte Carlo (logiciel GATE) du fantôme voxélisé standard murin MOBY. Les inserts sont remplis avec la même activité dans les deux cas, dans un milieu homogène de densité équivalente aux tissus mous [Sauerzaft <i>et al.</i> 2011]. On notera en particulier les deux lobes thyroïdiens sur l'image au fluor-18 que l'on ne distingue pas sur l'image à l'iode-124.	29
1.25	Schémas en coupes transverses d'un anneau TEP représentant la détection des différents types de coïncidences γ_{simple} liées à l'utilisation de l'iode-124 : coïncidences vraies- γ_{simple} (1), coïncidences diffusées- γ_{simple} (2) et coïncidences fortuites- γ_{simple} (3).	31
1.26	Schéma en coupe transverse et sagittale d'un tomographe montrant les trois axes de mesures de résolution spatiale en un point donné à une distance r du centre du champ de vue.	32
2.1	Schémas représentant le mode d'acquisition d'un système TEP 2D (1) et d'un système TEP 3D (2) en coupe axiale.	38
2.2	Schéma représentant l'échantillonnage d'une LOR oblique sur les coupes directes et croisées pour les algorithmes SSRB (1) et MSRB (2).	39
2.3	Schéma représentant les différents systèmes d'axes orthonormés pour les deux espaces définis par la transformée de Radon. L'exemple est donné ici pour une distance u_0 et un angle Φ_0 , et pour une projection complète selon l'angle Φ_0	40

2.4	Schéma représentant le problème des données tronquées le long de l'axe du tomographe, en coupe axiale. Les projections en pointillés rouges ne sont pas mesurées, et seules les projections oranges sont accessibles pour l'angle θ considéré.	44
2.5	Schéma représentant les différentes étapes de l'algorithme 3DRP. Les projections manquantes estimées sont en pointillés rouges, tandis que les projections mesurées pour $\theta \neq 0$ sont en orange [Janeiro 2007].	45
2.6	Schéma représentant la proportion de voxels contribuant à une LOR donnée pour un modèle simple de R , sur une coupe transverse du volume objet à reconstruire.	46
2.7	Schéma représentant les différentes étapes du processus itératif de l'algorithme MLEM, dans l'espace image et dans l'espace des projections (représenté ici par un sinogramme).	51
2.8	Schémas en coupes transverses d'un système TEP et du champ de vue voxélisé considéré. Les voxels objets bleus correspondent aux voxels pris en compte pour la modélisation de la LOR (segment rouge). La probabilité associée à la prise en compte de chaque voxel est proportionnelle à l'intensité de la couleur. On remarque que plus le modèle est sophistiqué, plus le nombre de voxels à considérer est important, et donc plus la matrice système associée contiendra d'informations. Le problème inverse mal posé devient alors de plus en plus complexe à résoudre.	71
2.9	Schémas représentant différentes méthodes de calcul des probabilités R_{ij} de la matrice système géométrique : (1) théorie, (2) modèle linéique de Siddon, (3) modèle de sur-échantillonnage des LOR et (4) modèle de calcul d'angles solides . Les voxels objets (carrés bleus) et les cristaux de détection (parallélépipèdes violets) ne sont pas à l'échelle.	71
2.10	Exemple d'images reconstruites d'un cylindre uniforme à différents niveaux de bruit, avec un algorithme type MLEM. On remarque que le bruit augmente avec le nombre d'itérations. Les trois images sont affichées avec la même échelle de gris, les régions les plus sombres correspondant aux zones les plus radioactives.	80
2.11	Exemple d'un fantôme de type Derenzo simulé avec GATE pour un système TEP dédié au petit animal, avec (1) la géométrie simulée et la taille des inserts de chaque région (en millimètre) et des exemples d'images reconstruites de résolutions spatiales différentes. Dans ce cas, l'image (3) est mieux résolue que l'image (2).	82

Liste des tableaux

1.1	Caractéristiques des principaux isotopes utilisés en TEP clinique et pré-clinique [Cherry <i>et al.</i> 2005]. Le parcours moyen du β^+ étant l'épaisseur nécessaire pour absorber la moitié des β^+	4
1.2	Tableau donnant les coefficients d'atténuation linéique à 511 keV pour chacune des interactions Photoélectriques et Compton pour les principaux tissus biologiques et les trois des principaux cristaux de détection utilisés en TEP : le germanate de bismuth (BGO), l'oxyorthosilicate de lutétium (LSO) et l'oxyorthosilicate de gadolinium (GSO) [Phelps <i>et al.</i> 2006, Knoll 1999, Seeram 2008].	9
1.3	Tableau donnant les principales caractéristiques ainsi que certains paramètres associés à trois des principaux cristaux scintillants utilisés aujourd'hui en TEP clinique et pré-clinique [Knoll 1999]. Certains paramètres peuvent varier selon la pureté du cristal, les conditions de température et de pression ainsi que de l'hygrométrie ambiante.	10
2.1	Tableau récapitulatif des publications citées dans cette partie concernant la modélisation ou la correction du parcours des positons. *La colonne Correction indique s'il s'agit d'une méthode de correction implémentée dans un algorithme de reconstruction (<i>Oui</i>) ou s'il s'agit uniquement d'un modèle d'estimation de la distribution du lieu d'annihilation (<i>Non</i>).	66
2.2	Tableau récapitulatif des publications citées concernant les corrections associées à la présence de photons γ_{simple}	68