

L'INSTITUT NATIONAL DE PHYSIQUE NUCLEAIRE ET DE PHYSIQUE DES PARTICULES DU CNRS

en collaboration avec

LA DIRECTION DES SCIENCES DE LA MATIERE DU CEA,

LE FONDS NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DE BELGIQUE

ET LE SERVICE DE PHYSIQUE NUCLEAIRE DU CEA/DAM

**ECOLE JOLIOT-CURIE
DE
PHYSIQUE NUCLEAIRE
2004**

LES RAYONNEMENTS ET LE VIVANT

P. ANDREY

L. LACROIX

A. CHETIOUI

N. GAULT

R. FERRAND

M. RICARD

I. BUVAT

F. LETHIMONIER

C. COMTAT

ECOLE INTERNATIONALE JOLIOT-CURIE

DE PHYSIQUE NUCLEAIRE

La Londe Les Maures, France

23^{ème} session, 12-18 Septembre 2004

L'Institut National de Physique Nucléaire et de Physique des Particules du CNRS

en collaboration avec

La Direction des Sciences de la Matière du CEA,

le Fonds National de la Recherche Scientifique de Belgique

et le Service de Physique Nucléaire du CEA/DAM

LES RAYONNEMENTS ET LE VIVANT

P. ANDREY

L. LACROIX

A. CHETIOUI

N. GAULT

R. FERRAND

M. RICARD

I. BUVAT

F. LETHIMONIER

C. COMTAT

Conseil Scientifique

B. BLANK (CEN Bordeaux), P. BONCHE (CEA Saclay), B. CHEYNIS (IPN Lyon), J. CUGNON (U Liège), G. DE FRANCE (GANIL Caen), P. DESSAGNE (IREs Strasbourg), P. DUPIEUX (LPC Clermont), D. DURAND (LPC Caen), Ch. FINCK (SUBATECH Nantes), J. GOSSET (CEA Saclay), M. GUIDAL (IPN Orsay), P.-H. HEENEN (UL Bruxelles), V. LAPOUX (CEA Saclay), Ch. LE BRUN (LPSC Grenoble), C. LECLERCQ-WILLAIN (UL Bruxelles), P. LELEUX (UC Louvain), D. LHUILLIER (CEA Saclay), J.-F. MATHIOT (LPC Clermont), V. MEOT (CEA Bruyères-Le-Châtel), J.-Y. OLLITRAULT (CEA Saclay), N. REDON (IPN Lyon), G. ROYER (SUBATECH Nantes), G. RUDOLF (IREs, Strasbourg), A. SCHUHL-LEFEBVRE (CSNSM Orsay), O. SORLIN (IPN Orsay), F. SEBILLE (SUBATECH Nantes), C. SEMAY (U Mons), B. SILVESTRE-BRAC (LPSC Grenoble), C. VOLPE (IPN Orsay).

Comité d'Organisation

S. KERHOAS, Ph. LANIECE, Ch. LE BRUN, J.-F. MATHIOT, V. MEOT, Ph. MORETTO, M.-G. PORQUET, C. SEMAY

Cours enseignés aux précédentes sessions de l'Ecole Joliot-Curie de Physique Nucléaire :

- 1982 : COLLISIONS NUCLEAIRES AUX ENERGIES VOISINES DE L'ENERGIE DE FERMI
H. Flocard, J. Hüfner, J. Richert, B. Tamain, R. Babinet, J. Cugnon, D. Guereau, C. Guet, J. Menet, H. Pirner
- 1983 : STRUCTURE NUCLEAIRE AUX FRONTIERES DE LA STABILITE
J.-P. Blaizot, M. Epherre, C. Mahaux, M. Meyer, H. Sergolle, Z. Szymanski, S. Della Negra, J. Delorme, S. Gales, D. Gogny, B. Haas, J.-P. Vivien.
- 1984 : MESONS, BARYONS, QUARKS ET PHYSIQUE NUCLEAIRE
B. Desplanques, B. Frois, U. Gastaldi, E. Predazzi, G. Ripka, J. Arvieux, J.-J. Aubert, M. Ericson, G. London, B. Vignon.
- 1985 : LA MATIERE NUCLEAIRE DANS TOUS SES ETATS
P. Bonche, J. Cugnon, R. Babinet, J.-F. Mathiot, L. Van Hove, M. Buenerd, J. Galin, M.-C. Lemaire, J. Meyer.
- 1986 : SYMETRIES ET PHYSIQUE NUCLEAIRE
P. Depommier, S. Gales, Nguyen Van Giai, P. Guichon, P. Schuck, D. Goutte, M. Vergnes, M. Avenier, P. Hubert, G. Girardi, B. Loiseau.
- 1987 : AU-DELA DU CHAMP MOYEN
K. Dietrich, G.-J. Wagner, C. Grégoire, X. Campi, B. Silvestre-Brac, S. Platchkov, B. Mayer, Y. Abgrall, O. Bohigas, P. Grangé, C. Signarbieux.
- 1988 : a/ INSTRUMENTATION EN PHYSIQUE NUCLEAIRE ET PHYSIQUE DES PARTICULES
F. Sauli, V. Comparat, M. Suffert, J. Séguinot, P. Farthouat, R. Wigmans, B. Equer, D. L'Hôte, L. Fayard, H. Videau, J.-M. Durand, A. Boudart, H. Fanet, F. Bourgeois, D. Perret-Gallix, L. Gonzalez-Mestres (*en vente aux éditions de Physique, Paris*)
- b/ LA RECHERCHE DU PLASMA DE QUARKS ET DE GLUONS : LES COLLISIONS D'IONS LOURDS ULTRARELATIVISTES - ANALYSE MULTIDIMENSIONNELLE
J.-P. Blaizot, J.-N. Capdevielle, A. Capella, J. Gosset, G. Lандаud, P. Lutz, A. Morel, B. Pire, D. Vautherin.
- 1989 : NUCLEONS DANS LE NOYAU, MAIS ENCORE...
P. Grangé, J.-F. Mathiot, M. Ericson, H.-J. Pirner, M. Roy-Stephan, J. Delorme, R. Frascaria, S. Gales, A. Magnon, M. Arnould.
- 1990 : LA PHYSIQUE NUCLEAIRE DU LABORATOIRE AUX ETOILES
N. Prantzios, M. Arnould, E. Schatzman, J.-P. Thibaud, P. Descouvemont, J.-P. Dufour, P. Quentin, E. Suraud, R. Schaeffer.
- 1991 : LES NOYEAUX EN PLEINES FORMES
Z. Szymanski, P.-H. Heenen, J.-F. Berger, K. Heyde, B. Haas, R. Janssens, D. Paya, D. Gogny, G. Huber, S. Bjørnholm, M. Brack.
- 1992 : MATIERE HADRONIQUE OU...AUJOURD'HUI ET DEMAIN AVEC LES ELECTRONS
V. Breton, H. Fonvieille, B. Frois, R. Van de Vyver, G. Smadja, J. Martino, J.-P. Blaizot, J.-F. Mathiot, P. Vernin, X. Artru, J. Remillieux
- 1993 : LES NOYEAUX EN 1993 : *une nouvelle façon d'exister*
J. Meyer, G. Sletten, S. Gales, A. Mueller, D. Vautherin, J.-P. Dufour, P. Armbruster, B. Tamain, P. Leleux, M. Belakhovsky.

- 1994 : PHYSIQUE NUCLEAIRE INSTRUMENTALE : *des éléments pour un bon choix*
Ch. Bourgeois, J.-M. Brom, Y. El Masri, W. Mittig, D. L'Hôte, J.-P. Didelez, P. Desesquelles,
F. Hannachi, G. Fournier, M. Maire, L. Valentin.
- 1995 : NOYAUX EN COLLISIONS
R. Balian, B. Remaud, E. Suraud, D. Durand, A. Gobbi, J. Cugnon, O. Drapier, J. Govaerts, R. Prieels.
- 1996 : PRODUCTION D'ENERGIE NUCLEAIRE ET TRAITEMENT DES DECHETS : *des filières
d'aujourd'hui aux solutions innovantes*
J.-P. Dufour, G. Barreau, P. Reuss, J. Cugnon, J. Fréhaut, Y. Quéré, H. Métivier, J.-P. Schapira,
J.-M. Cavedon, M. Delpech, J.-M. Loiseaux, J.-M. Lagniel, S. Leray.
- 1997 : STRUCTURE NUCLEAIRE : *un nouvel horizon*
J.-F. Mathiot, J.-P. Blaizot, A. Poves, P.-H. Heenen, Ph. Chomaz, P. Van Duppen, N. Orr, B. Gall,
W.R. Phillips, P. Hello
- 1998 : MATIERE HADRONIQUE : *de la structure du nucléon au déconfinement des quarks*
M. Knecht, P. Guichon, J.-Y. Ollitrault, C. Cavata, H.-J. Pirner, S. Kox, G. Chanfray, C. Kuhn,
M. Gonin, O. Sorlin
- 1999 : NOYAU, CHAMP ET CORTEGE
Ch. Leclercq-Willain, C. Rouyer, D. Lunney, J. Kiener, F. Le Blanc, J.-F. Chemin, V. Méot,
G. Neyens, M.-G. Porquet, Ph. Moretto
- 2000 : ASTROPHYSIQUE NUCLEAIRE : *du microcosme nucléaire au macrocosme astrophysique*
M. Arnould, J. Meyer, G. Audi, N. Orr, C. Volpe, O. Sorlin, S. Goriely, P. Descouvemont,
P. Leleux, B. Cordier, B. Degrange.
- 2001 : PHYSIQUE NUCLEAIRE INSTRUMENTALE : *"de la mesure à la grandeur physique"*
S. Hustache Ottini, D. Buskulic, J. Bouchez, E. Nappi, H. Savajols, M. Guidal, J. Pouthas, G. Duchêne,
T. Pussieux, M. Loiselet, P. Salati
- 2002 : LES NOYAUX EXOTIQUES : *"un autre regard sur la structure nucléaire"*
J. Dobaczewski, Y. Blumenfeld, H. Flocard, M.J. Garcia Borge, F. Nowacki, S. Rombouts, C. Theisen,
F.M. Marquès, D. Lacroix, P. Dessagne, A. Lopez-Martens, H. Gaeggeler
- 2003 : L'INTERACTION FAIBLE : *l'histoire continue...*
J. Martino, J.-M. Frère, O. Naviliat-Cuncic, C. Volpe, J. Marteau, D. Lhuillier, D. Vignaud,
R. Legac, J. Bartlett.

Ces cours peuvent être consultés dans les bibliothèques des laboratoires de l'IN2P3, du CEA, du FNRS belge et au CERN. Les cours 2001, 2002 et 2003 encore disponibles peuvent être obtenus sur demande auprès de :

Pascale CHAMBON
CEN Bordeaux
BP 120
33175 GRADIGNAN Cedex - France
☎ 05 57 12 08 49
E-mail : chambon@cenbg.in2p3.fr

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS

M.-G. PORQUET

NIVEAUX D'ORGANISATION DU VIVANT : QUELQUES NOTIONS DE BASE EN BIOLOGIE

Ph. ANDREY

1	La cellule	1
	1.1 Organisation de la cellule	1
	1.2 Production d'énergie dans la cellule	3
	1.3 Division et cycle cellulaires	4
	1.4 Niveaux d'organisation du vivant	4
	1.5 Bilan	5
2	La molécule	5
	2.1 Lipides	5
	2.2 Protéines	6
	2.2.1 Composition, structure et fonction	7
	2.2.2 Structure des protéines	8
	2.2.3 Fonction enzymatique des protéines	9
	2.2.4 Protéines et différenciation cellulaire	9
	2.3 Bilan	10
3	Le gène	11
	3.1 Chromosomes, ADN et protéines	11
	3.2 Structure de l'ADN	12
	3.3 Chromosomes et gènes	13
	3.4 Expression différentielle du génome	14
	3.5 Transmission de l'information génétique au cours des divisions	15
4	Le cycle cellulaire	17
	4.1 Etapes du cycle	17
	4.2 Contrôle du cycle	18
	Références	19

HISTOIRE NATURELLE DU CANCER

L. LACROIX (Cours non parvenu)

EFFETS BIOLOGIQUES DE RAYONNEMENTS IONISANTS : EVENEMENTS CRITIQUES

A. CHETIOUI et al.

I	Introduction	24
II	Trace d'un rayonnement en milieu condensé	25

	1 Interaction des rayonnements ionisants avec la matière	25
	2 Simulation Monte-Carlo de l'énergie déposée dans la trace	28
	3 Caractéristiques générales des traces	29
	4 Traces des rayonnements peu ionisants	30
	5 Traces des rayonnements fortement ionisants	31
III	Les événements critiques	33
	1 Indices des événements critiques	33
	2 De la physique à la biologie	34
	3 Modèles de trace amorphe pour la mort cellulaire induite par ions	36
	4 Modèles de clusters d'ionisations de fins de traces de D. T. Goodhead	39
	5 Modèle des événements de cœur (ou de clusters K)	42
	6 Conclusion	45
	Bibliographie	45

REPONSE PRECOCE AUX RAYONNEMENTS IONISANTS : EFFETS MOLECULAIRES ET CELLULAIRES

N. GAULT

I	Les lésions moléculaires	49
	1 Lésions produites par les rayonnements ionisants dans la molécule d'ADN	50
	1.1 Les cassures	50
	1.2 Les altérations de bases	50
	1.3 Les pontages	52
	1.4 Addition à des bases d'ADN de produits issus de la peroxydation lipidique	53
	1.5 Mise en évidence des lésions de l'ADN	54
	2 Les autres molécules cibles	56
	2.1 Les lésions des protéines	56
	2.2 Les lésions des lipides	57
	3 Particularité des rayonnements ionisants : sites multiples de lésions	58
II	Le métabolisme oxydatif	58
	1 Origine endogène des espèces radicalaires	58
	2 Origine exogène des espèces radicalaires	60
	3 Les défenses anti-oxydantes non enzymatiques	60
	4 Les défenses antioxydantes enzymatiques	62
	5 Les systèmes de réparation	62
	6 Le rôle physiologique des E.R.O	64.
	7 Le stress oxydant radio-induit	64
	8 Origine des E.R.O. radio-induits	64
III	Réponse cellulaire	66
	1 Généralités	66
	2 Le cycle cellulaire (rappels)	69
	3 Les arrêts du cycle cellulaire	74
	4 Réparation des lésions de l'ADN	76
	5 La mort cellulaire	80
	6 Les courbes de survie (rappels)	83
	7 Effet Bystander Radio-Induit	84
	Bibliographie	90

RADIOTHERAPIE EXTERNE

R. FERRAND

I	Introduction	95
II	Rappel des principes de base	95
	1 Les rayonnements utilisés	95
	2 L'unité de mesure : la Dose	96
	3 La balistique	97
	4 La radiobiologie, influence sur le traitement	99
	5 Quelques idées de base pour bien comprendre la stratégie de traitement	102
III	La production et la mise en forme des faisceaux cliniques	104
	1 La production des particules	104
	2 La mise en forme du faisceau clinique	105
IV	Déroulement d'un traitement	109
	1 Imagerie et contourage	109
	2 Planification dosimétrique du traitement	111
	3 La dosimétrie	114
	4 Réalisation pratique du traitement	117
	5 Quelques mots sur la radioprotection	119
V	Les techniques particulières	120
	1 la radiochirurgie stéréotaxique	120
	2 l'irradiation corporelle totale	121
VI	Les dernières découvertes	121
	1 Modulation d'intensité et spot scanning	121
	2 Radiothérapie « 4D »	122
VII	Conclusion : quelle place pour la radiothérapie externe	123
	Bibliographie	124

RADIOTHERAPIE INTERNE

M. RICARD et J. COULOT

I	Introduction	128
II	Traitement des pathologies bénignes	130
III	Traitement des pathologies malignes	132
IV	Conclusion	135
	Références bibliographiques	135

IMAGERIE FONCTIONNELLE EN MEDECINE NUCLEAIRE : DU PHENOMENE PHYSIOLOGIQUE A L'IMAGE

I. BUVAT

I.	INTRODUCTION	138
II.	PLACE DE L'IMAGERIE EN MEDECINE NUCLEAIRE	138
	II.1. Les trois types d'imagerie	138
	II.1.1. Imagerie morphologique ou anatomique	139
	II.1.2. Imagerie fonctionnelle	139

II.1.3. Imagerie moléculaire	140
II.2. Principe de l'imagerie fonctionnelle	141
III. LES RADIOTRACEURS	142
III.1. Contraintes chimiques	142
III.2. Contraintes physiques	143
III.2.1. Nature du rayonnement émis	143
III.2.2. Période du radiotraceur	144
III.2.3. Activité spécifique du radiotraceur	145
III.3. Exemples de radiotraceur	145
III.3.1. Radiotraceurs émetteurs de photons gamma	145
III.3.2. Radiotraceurs émetteurs de positons	146
III.4. Production des radiotraceurs	146
III.4.1. Générateurs	147
III.4.2. Cyclotrons	147
III.4.3. Marquage	148
IV. LES DETECTEURS	150
IV.1. Imagerie monophotonique	150
IV.1.1. Historique	150
IV.1.2. La gamma caméra	152
IV.1.3. Images issues des gamma caméras	156
IV.1.4. Performances des gamma caméras	157
IV.2. Tomographes à émission de positons	158
IV.2.1. Détection en coïncidence	158
IV.2.2. Cristal	158
IV.2.3. Structure des détecteurs TEP	159
IV.2.4. Collimation axiale en TEP	160
IV.2.5. Images issues des tomographes TEP	162
IV.2.6. Performances des tomographes à émission de positons	162
IV.3. Les détecteurs bi-modaux	164
V. LE TRAITEMENT DU SIGNAL	165
V.1. Problème de la reconstruction tomographique	166
V.2. Reconstruction tomographique analytique	167
V.3. Reconstruction tomographique algébrique	168
V.4. Reconstruction tomographique 3D complète	170
VI. CONCLUSION	171
POUR EN SAVOIR PLUS	172

IMAGERIE FONCTIONNELLE EN MEDECINE NUCLEAIRE : RICHESSE DES EXPLORATIONS POSSIBLES

I. BUVAT

I. INTRODUCTION	174
II. LES DIFFERENTES APPLICATIONS	174
II.1. L'imagerie cardiaque	174
II.2. L'imagerie cérébrale	177
II.3. L'imagerie oncologique	177
II.4. Autres applications	179
III. AU DELA DE L'INTERPRETATION QUALITATIVE DES IMAGES : LA QUANTIFICATION	180
III.1. Les principaux obstacles à la quantification	180

III.2. Le mouvement	181
III.2.1. Problème et conséquences	181
III.2.2. Solutions	182
III.2.3. Pratique clinique	183
III.3. L'atténuation	183
III.3.1. Problème et conséquences	183
III.3.2. Solutions et performances	184
III.3.3. Pratique clinique	186
III.4. La diffusion	187
III.4.1. Problème et conséquences	187
III.4.2. Solutions et performances	187
III.4.3. Pratique clinique	189
III.5. L'effet de volume partiel	190
III.5.1. Problème et conséquences	190
III.5.2. Solutions et performances	190
III.5.3. Pratique clinique	191
III.6. La non-stationnarité de la résolution spatiale	191
III.6.1. Problème et conséquences	191
III.6.2. Solutions et performances	192
III.6.3. Pratique clinique	192
III.7. Les coïncidences fortuites	193
III.7.1. Problème et conséquences	193
III.7.2. Solutions et performances	193
III.7.3. Pratique clinique	194
III.8. Autres phénomènes susceptibles d'interférer avec la quantification	194
III.8.1. Le temps mort	194
III.8.2. La reconstruction tomographique	195
III.8.3. La normalisation	195
III.9. Etape ultime de la quantification absolue : l'étalonnage	196
III.10. Conclusion concernant la quantification des images	196
IV. EXTRACTION DE PARAMETRES PHYSIOLOGIQUES A PARTIR D'IMAGES QUANTITATIVES	197
IV.1. Approche générale	197
IV.2. Analyse régionale	198
IV.2.1. Estimation des cinétiques du traceur dans les régions d'intérêt	198
IV.2.2. Modélisation	198
IV.2.3. Avantages et inconvénients de la modélisation cinétique	199
IV.3. Simplification de l'analyse régionale	199
IV.4. Imagerie paramétrique	201
IV.4.1. Principe de l'imagerie paramétrique	201
IV.4.2. Avantages et inconvénients de l'imagerie paramétrique	201
V. CONCLUSION	202
POUR EN SAVOIR PLUS	203

PRINCIPES DE L'IRM ET SES DOMAINES D'EXPLOITATION

F. LETHIMONIER

I	Rappel des principes physique de la RMN	205
	1 Introduction : le proton de l'eau	205

	2 Effet d'un champ statique \vec{B}_0 sur un spin	205
	3 Effet d'une impulsion radiofréquence \vec{B}_1 sur un spin	207
	4 Phénomènes de relaxation et équation de Bloch	207
II	Signal RMN et méthodes d'acquisition	209
	1 La FID ("Free Induction Decay")	210
	2 L'écho de spin	210
	3 L'écho de Hahn	211
	4 L'écho stimulé	211
III	Codage spatial du signal et construction d'une image par IRM	211
	1 Sélection d'une coupe	211
	2 Image d'une ligne	213
	3 Image 2D	214
	4 L'espace de Fourier	214
	5 Les gradients	215
	6 Paramètres d'acquisition	215
IV	Un exemple de séquence en écho de gradient	217
V	L'écho planar	218
VI	L'IRMf	219
	1 Hémoglobine et paramagnétisme	219
	2 Caractéristiques du sang dépendantes de l'oxygénation	220
	3 Compartimentation du tissu cérébral	221
	4 Activité cérébrale	221
VII	L'IRM de diffusion	223
	1 Atténuation du signal de diffusion de RMN par la diffusion	224
	2 La méthode dite « Pulsed Gradient Spin Echo »	224
	3 Mesure du tenseur de diffusion	225
	Remerciements	227
	Bibliographie	227

APPLICATIONS DES OUTILS DE LA PHYSIQUE SUBATOMIQUE AUX DOMAINES DE LA MEDECINE NUCLEAIRE

C. COMTAT

1	Introduction	229
2	Spécificités d'un code de simulation pour l'imagerie en médecine nucléaire	230
	2.1 Simulation dans un organisme vivant	230
	2.2 Simulation de la physique de la médecine nucléaire	233
	2.2.1 Désintégration	233
	2.2.2 Emission, thermalisation et annihilation du positon	234
	2.2.3 Interaction Photon – Matière	237
	2.3 Simulation de la caméra et de l'acquisition	239
	2.3.1 Simulation du détecteur	239
	2.3.2 Simulation des phénomènes temporels	239
	2.3.3 Procédures de correction des données simulées	241
3	Validation d'un code de simulation	242
	3.1 Validation des performances d'imagerie du système simulé	242
	3.1.1 Résolution spatiale	243
	3.1.2 Fraction d'événements diffusés	243

	3.1.3 Sensibilité absolue	244
	3.1.4 Taux de comptage	244
	3.2 Autres tests de validation	244
4	Exemples de code de simulation	245
	4.1 PET-SORTEO	246
	4.2 GATE	247
	4.3 Simulation analytique	247
5	Bibliographie	248

	SEMINAIRES JEUNES	251
--	--------------------------	-----

	LISTE DES PARTICIPANTS	257
--	-------------------------------	-----

AVANT-PROPOS

Le sujet, "Les rayonnements et le vivant", a fortement ouvert l'Ecole Joliot-Curie 2004 sur un monde extérieur à notre communauté habituelle. C'est la première fois depuis sa création en 1982, que nous consacrons la totalité des cours à un tel domaine ; ce choix a été mûrement réfléchi puisqu'il avait donné lieu à plusieurs réunions de réflexion et de concertation, dès 2001 au sein du conseil scientifique, puis en 2002 en y associant des collègues fortement impliqués dans l'interface Physique - Sciences Du Vivant. Ainsi le conseil scientifique a confié l'organisation de l'Ecole à un comité qui, outre quelques-uns de ses membres, comportait trois personnes extérieures sur qui ont reposé l'essentiel des choix des contenus des cours et des orateurs. Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement P. Ledu (SPP, Daphnia Saclay) pour sa participation à l'une des réunions, S. Kerhoas (Saclay), Ph. Lanièce (IPN, Orsay) et Ph. Moretto (CENBG, Bordeaux) pour leurs excellentes propositions qui ont conduit à la réussite de l'Ecole.

Les soixante participants provenaient d'horizons variés (étrangers, français ; IN2P3, CEA, Universités, instituts privés), toutes les tranches d'âge étant représentées (une petite moitié d'étudiants). La qualité des cours oraux, les efforts pédagogiques des orateurs ont été salués par la majorité des participants. Les deux séances de discussion générale ont été très animées, les orateurs se sont très bien prêtés au jeu des questions à bâtons rompus, dont l'objet dépassait largement le cadre de leur cours.

Par ailleurs, il est probable que le beau temps dont nous avons bénéficié à La Londe les Maures a fortement contribué à l'enthousiasme de chacun des participants !

Je remercie particulièrement tous les conférenciers d'avoir accepté de consacrer une part importante de leur emploi du temps à la rédaction des cours écrits rassemblés dans ce volume. Ces cours deviendront sûrement des textes de référence pour tous les physiciens et doctorants travaillant à l'interface Physique - Sciences Du Vivant, domaine en plein développement aussi bien au CEA qu'à l'IN2P3.

Le succès de l'Ecole doit beaucoup à la compétence de sa secrétaire, P. Chambon (CENBG, Bordeaux) qui, outre le travail de préparation effectué durant l'année, sait aussi résoudre avec efficacité et bonne humeur tous les soucis de dernière minute. L'équipe de la Formation Permanente de l'IN2P3 prend en charge tous les aspects financiers et s'occupe, entre autres, de nous assurer "gîte et couvert". Au nom de tous, je les assure de notre profonde gratitude.

J'ai "hérité" d'une Ecole en pleine santé, je tiens à remercier mes prédécesseurs, Ph. Quentin et Y. Abgrall (CENBG, Bordeaux), Ch. Le Brun (LPSC, Grenoble) d'avoir réussi, au fil des ans, à lui donner une solide réputation : elle est devenue l'incontournable rendez-vous de la seconde semaine de Septembre pour toute notre communauté !

Je termine ces quelques mots en rappelant que Ch. Le Brun, en plus de ses lourdes tâches à la direction de Gédépéon, a préparé cette session tout au long de l'année 2003-2004 : je lui suis fort reconnaissante du temps qu'il a consacré à mon apprentissage des us et coutumes de cette Ecole.

Marie-Geneviève Porquet

Vous trouverez l'ensemble de ces cours, avec leurs figures en couleur, sur le site Internet de l'Ecole :

<http://www.cenbg.in2p3.fr/autresites/joliot-curie/joliotcurie.html>

NIVEAUX D'ORGANISATION DU VIVANT QUELQUES NOTIONS DE BASE EN BIOLOGIE

PHILIPPE ANDREY

UPMC & AMIB, INRA, Jouy en Josas

RESUME

Ce cours constitue une introduction à la biologie pour physiciens. Son objectif est de donner une vision simplifiée mais cohérente du vivant (en particulier du fonctionnement cellulaire) à un public n'ayant pas ou peu de connaissances en biologie. Les trois concepts essentiels autour desquels il s'articule sont la cellule, la protéine et le gène, auxquels sont consacrées les trois premières parties. Une quatrième partie consacrée au cycle cellulaire achève ce tour d'horizon.

ABSTRACT

This course is a brief introduction to biology for an audience that has little or no knowledge of this field. Its purpose is to provide a simplified, yet consistent, overview of the main organizing and functioning principles that govern living organisms, with a particular emphasis at the cellular level.

The course is structured on three major concepts: the cell, the protein and the gene, which are presented in the first three sections. This rapid survey ends with a fourth section devoted to the cellular cycle.

1 La cellule

1.1 Organisation de la cellule

A l'échelle macroscopique, les êtres vivants présentent une grande diversité. L'observation au microscope optique de diverses coupes de tissus révèle qu'à l'échelle microscopique, ils présentent en réalité des règles d'organisation similaires. La Figure 1 présente une coupe de tissu végétal (racine d'oignon), une coupe de foie humain, une coupe de cervelet et un frottis sanguin. L'observation de ces différents tissus permet de dégager les deux règles suivantes : (1) tout tissu est constitué d'un grand nombre d'éléments structuraux semblables les uns aux autres : les *cellules* ; (2) d'un tissu à l'autre, les cellules diffèrent. Cette diversité reflète l'état de différenciation des cellules, sur laquelle nous reviendrons plus loin.

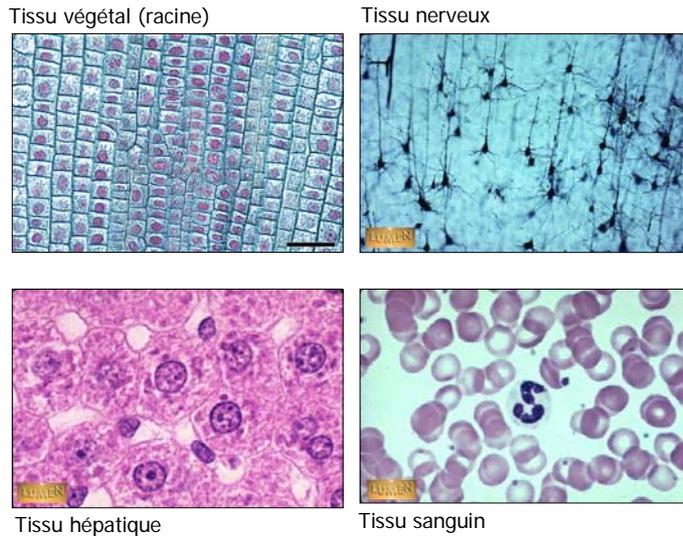


Figure 1. Coupes histologiques (microscopie optique).

Le microscope optique offre une résolution de l'ordre du micromètre. A cette échelle, l'image d'une cellule est celle d'un volume (le *cytoplasme*), délimité par une enveloppe (la *membrane plasmique*), au centre duquel se trouve une structure généralement sphérique (le *noyau*). Le microscope électronique à transmission (MET) atteint une résolution plusieurs centaines de fois supérieure qui permet d'étudier l'organisation structurale fine des cellules (ultrastructure). La Figure 2A présente l'image d'une cellule vue au MET. Elle révèle la présence au sein du cytoplasme de plusieurs systèmes de membranes qui délimitent des compartiments cellulaires (*organites*). Outre le noyau, les principaux organites sont le reticulum endoplasmique (Figure 2B), l'appareil de Golgi (Figure 2C) et les mitochondries (Figure 2D). L'organisation d'une cellule animale est présentée de façon schématique sur la Figure 3.

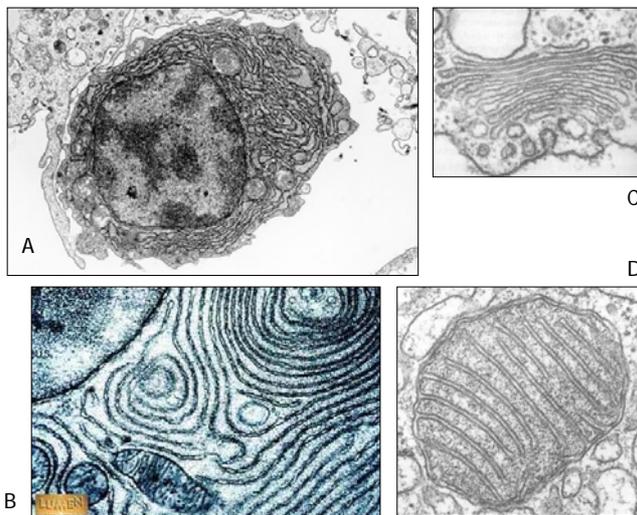


Figure 2. Cellule et organites (microscopie électronique à transmission). (A) Plasmocyte (cellule du système immunitaire). (B) Reticulum endoplasmique. (C) Appareil de Golgi. (D) Mitochondrie.

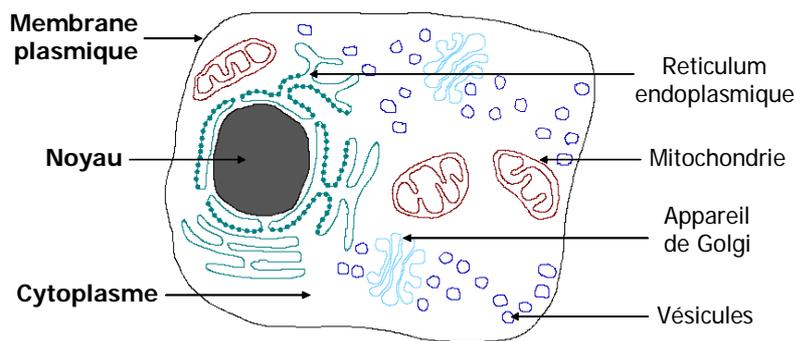


Figure 3. Principaux constituants d'une cellule animale.

1.2 Production d'énergie dans la cellule

Le cytoplasme est le compartiment cellulaire où se déroulent la plupart des réactions de biosynthèse. La réalisation de la plupart de ces réactions, défavorables du point de vue énergétique, n'est possible que parce qu'elles sont couplées à la réaction énergétiquement très favorable de dégradation de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine diphosphate (ADP). La synthèse d'ATP à partir de l'ADP est elle-même couplée à la dégradation oxydative des nutriments, en particulier du glucose. L'essentiel de l'ATP nécessaire à l'activité de la cellule est produit dans les mitochondries (Figure 4). La compartimentation cellulaire permet ainsi la réalisation de réactions antagonistes au sein de la cellule.

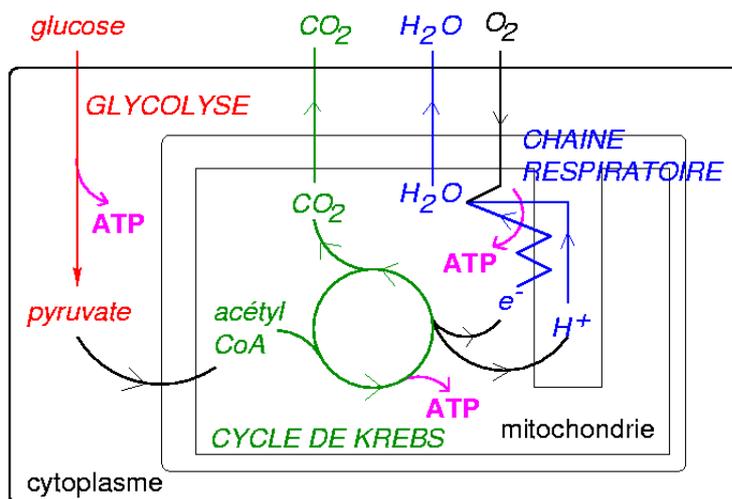


Figure 4. Respiration cellulaire et production d'ATP dans la cellule. La dégradation des nutriments comme le glucose, initiée dans le cytoplasme, se poursuit dans les mitochondries. Ce processus nécessite du dioxygène et libère de l'eau et du dioxyde de carbone, qui doivent être éliminés. La respiration à l'échelle de la cellule (et par voie de conséquence à celle de l'organisme) est donc liée à la production d'énergie.

1.3 Division et cycle cellulaires

Les premières heures du développement de l'organisme sont caractérisées par plusieurs générations de divisions binaires synchrones. Le nombre de cellules double donc à chaque division (Figure 5AB). Le *cycle cellulaire* (Figure 5C) est l'ensemble des étapes qui se déroulent entre deux divisions successives. Au cours du temps, la taille des cellules diminue et les divisions se désynchronisent. Une quarantaine de générations se succèdent au cours du développement chez l'Homme, ce qui conduit à un nombre total de cellules chez l'adulte de l'ordre de 2000 milliards. Il y a cinq millions d'hématies (globules rouges) par ml de sang (cinq litres de sang en moyenne, soit 25 milliards au total). On estime à 100 milliards le nombre de cellules dans le système nerveux. Au cours du développement, certaines cellules se différencient en cellules germinales et conduisent à la formation de cellules reproductrices. La fécondation d'un ovule par un spermatozoïde donne une cellule-œuf qui se développe à son tour. Toute cellule provient donc d'une autre cellule.

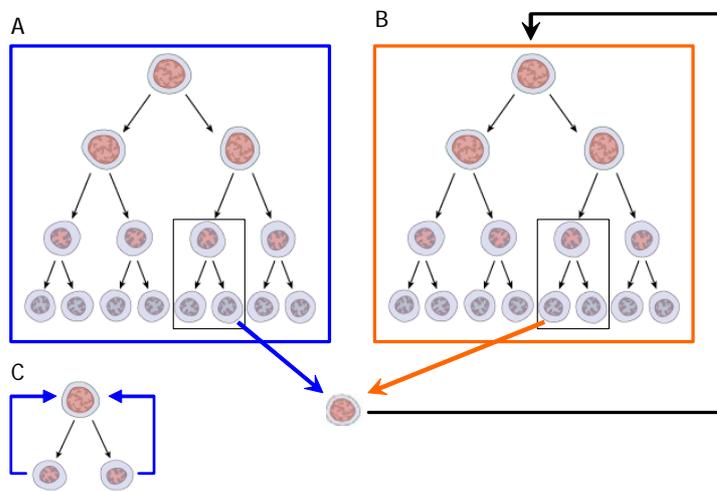


Figure 5. Cycles. (A,B) Toutes les cellules d'un individu (encadré bleu ou orange) résultent des divisions successives de la cellule-œuf. (C) Chaque cellule se divise en donnant deux cellules qui se divisent à leur tour (cycle cellulaire). La fusion d'un spermatozoïde et d'un ovule produits par la lignée germinale (encadré noir) de deux individus donne une cellule-œuf qui se divise à son tour, etc.

1.4 Niveaux d'organisation du vivant

On distingue plusieurs niveaux d'organisation du vivant (Figure 6). Au sein de l'organisme, différents *appareils* assurent les grandes fonctions (digestion, respiration, locomotion, reproduction, etc.). Au sein d'un appareil, différents *organes* participent à la réalisation de la fonction. De même, un organe est constitué de différents *tissus* (ensembles de cellules de même type). Au sein de l'appareil digestif, par exemple, l'estomac joue un double rôle mécanique (brassage des aliments) et chimique (début de digestion des protéines). L'action mécanique est assurée par le tissu musculaire de la paroi stomacale. Un tissu particulier, l'épithélium, protège les tissus sous-jacents de l'auto-digestion par le suc gastrique. L'apport en molécules source d'énergie (comme le glucose) ou précurseurs de réactions de biosynthèses (comme les acides aminés) à l'ensemble des cellules de ces tissus est assuré par le sang. Celui-ci prend en outre en charge les déchets de l'activité des cellules (comme le dioxyde de carbone). La coordination de l'activité musculaire est assurée par le tissu nerveux. Enfin, le tissu conjonctif assure la cohésion de l'ensemble.

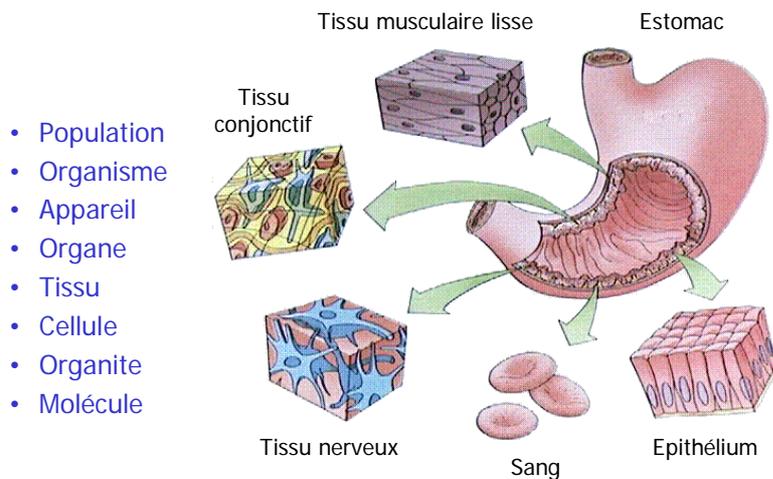


Figure 6. Niveaux d'organisation du vivant.

1.5 Bilan

A l'image d'une société humaine, un organisme est une société de cellules : les individus se ressemblent mais exercent diverses activités (différenciation cellulaire). En outre, cette société est un clone, puisque toutes ses cellules résultent des divisions successives de l'unique cellule-œuf initiale.

2 La molécule

L'observation au MET de cellules a montré l'importance des systèmes membranaires au sein de la cellule. Quels en sont les principaux constituants, quelles sont leurs propriétés, quelles sont leurs fonctions ? Telles sont les questions abordées dans cette section.

2.1 Lipides

Les lipides sont des biomolécules non solubles dans l'eau mais solubles dans des solvants organiques. Les phospholipides sont les constituants majeurs des membranes cellulaires (Figure 7AB). Ce sont des molécules amphipathiques : elles présentent simultanément une partie hydrophobe (apolaire) et une partie hydrophile (polaire), seule capable d'établir des liaisons hydrogène avec l'eau. Cette caractéristique leur confère la propriété remarquable de former spontanément en solution une *bicouche lipidique* (Figure 7C) : les molécules lipidiques s'assemblent en un double film symétrique dans lequel seules les parties hydrophiles sont au contact de l'eau. Cette configuration, la plus stable en solution, peut former de grandes surfaces refermées sur elles-mêmes qui ont en outre la propriété de se reboucher spontanément en cas d'ouverture.

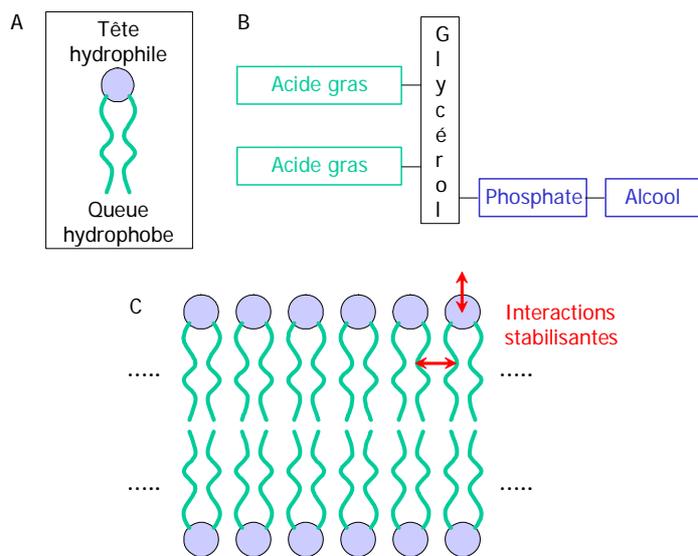


Figure 7. Lipides membranaires. (A) Structure générale. (B) Structure d'un phosphoglycéride. (C) Bicouche lipidique.

Le bon fonctionnement de la cellule dépend de nombreux échanges avec le milieu extracellulaire, notamment d'ions (Na^+ , K^+ , Cl^- , etc.) et de molécules hydrophiles (glucose, urée, glycérol, acides aminés, etc.). La bicouche lipidique présente une perméabilité faible ou nulle à ces substances. Si la membrane plasmique n'était constituée que de lipides, elle formerait ainsi une enveloppe totalement hermétique.

2.2 Protéines

Les protéines sont des macromolécules : elles sont constituées de molécules plus petites (les *acides aminés*, appelés *résidus* lorsqu'ils sont incorporés dans une protéine) chaînées les unes aux autres par une liaison covalente (la liaison peptidique). L'atome de carbone central de chaque acide aminé porte un groupe amine, un groupe carboxyle, et une chaîne latérale. La liaison peptidique relie les résidus consécutifs au niveau des groupes amine de l'un et carboxyle de l'autre. Elle permet la rotation l'un par rapport à l'autre des deux résidus qu'elle associe. Le nombre de résidus étant généralement important (plusieurs dizaines à plusieurs centaines), il existe potentiellement une infinité de conformations possibles pour la forme 3D de la molécule protéique. Il existe 20 acides aminés différents (Figure 8). La chaîne latérale détermine la nature hydrophile ou hydrophobe de l'acide aminé, ainsi que sa taille, sa forme et sa charge en solution.

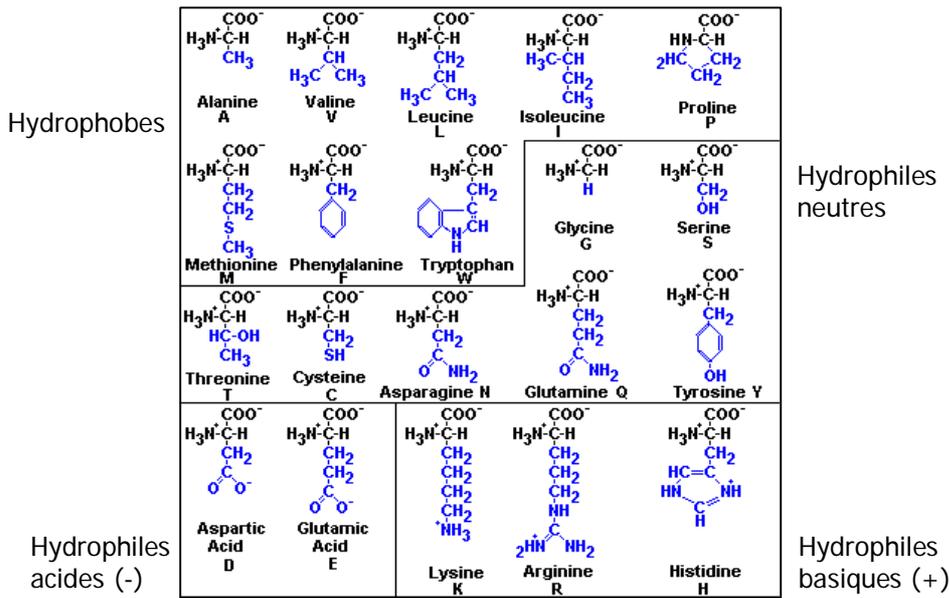


Figure 8. Tableau des 20 acides aminés entrant dans la composition des protéines.

2.2.1 Composition, structure et fonction

Anfinsen a montré dans les années 50 l'importance de la *séquence primaire* (suite des résidus) de la protéine. La ribonucléase est une protéine constituée de 124 résidus. C'est une enzyme qui hydrolyse (c'est-à-dire qui découpe en morceaux) des molécules d'ARN. Sur les 124 résidus, 8 sont des cystéines placées en différents endroits sur la séquence primaire. Ces résidus ont la propriété de pouvoir s'associer deux à deux par des ponts disulfure, formant ainsi de véritables boutons-pression moléculaires qui maintiennent la protéine dans une conformation tridimensionnelle précise.

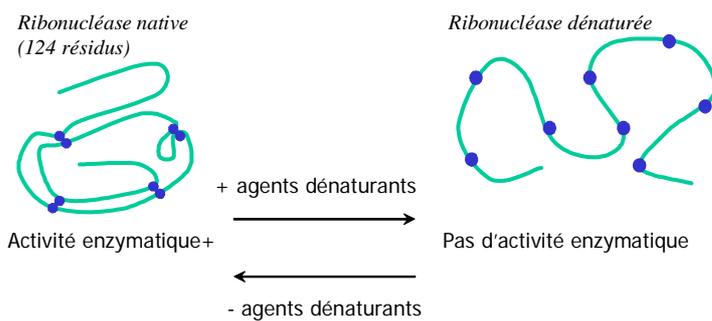


Figure 9. Expérience d'Anfinsen (1954).

Anfinsen a soumis la protéine native à des agents dénaturants (notamment l'urée) qui ont la propriété de rompre les ponts disulfure et, par conséquent, de modifier la conformation 3D de la molécule (Figure 9). Il a observé que la protéine dénaturée n'avait pas d'activité enzymatique (elle n'était plus capable d'hydrolyser de l'ARN). La première conclusion de cette expérience est donc que l'activité biologique de la protéine dépend de sa conformation spatiale. Dans un second temps, Anfinsen a séparé la protéine des agents dénaturants. Au bout

d'un certain temps, il a enregistré de nouveau une activité enzymatique. L'interprétation est que la protéine a spontanément repris sa forme native. Cela montre non seulement que la forme active de la molécule est la plus stable d'un point de vue thermodynamique, mais aussi et surtout que l'information nécessaire pour retrouver cette configuration est tout entière contenue dans la séquence primaire de la molécule. Ainsi, la conformation spatiale de la protéine est *codée* dans la séquence primaire des acides aminés qui constituent la molécule.

2.2.2 Structure des protéines

On distingue plusieurs niveaux de structure dans une protéine. Au niveau le plus bas, la molécule n'est vue que comme un enchaînement linéaire de résidus; c'est la structure primaire. En certaines parties de la molécule, des résidus voisins peuvent adopter des conformations répétitives (périodiques) telles que des spirales (on parle en fait d'hélices) ou des plans (on parle de feuillets). Ces structures sont générées par des résidus qui, voisins dans la séquence primaire, sont associés et maintenus en place par des liaisons hydrogène. C'est la structure secondaire. Des repliements de plus grande ampleur de la molécule sur elle-même conduisent à l'adoption de sa conformation tridimensionnelle finale. Cette structure tertiaire est définie par le rapprochement de résidus initialement distants dans la séquence primaire. Pour de nombreuses protéines, c'est le niveau d'organisation le plus élevé. Certaines protéines présentent un niveau supérieur d'organisation, appelé structure quaternaire. Elles sont constituées de plusieurs chaînes protéiques formant un unique complexe moléculaire (Figure 10). C'est le cas notamment des complexes moléculaires qui forment des canaux dans les membranes plasmiques (Figure 10CD): plusieurs molécules s'assemblent en formant une structure cylindrique au centre de laquelle peuvent circuler des molécules hydrophiles (ions, glucose, etc.). Le problème de l'imperméabilité des membranes lipidiques est ainsi résolu grâce à des protéines.

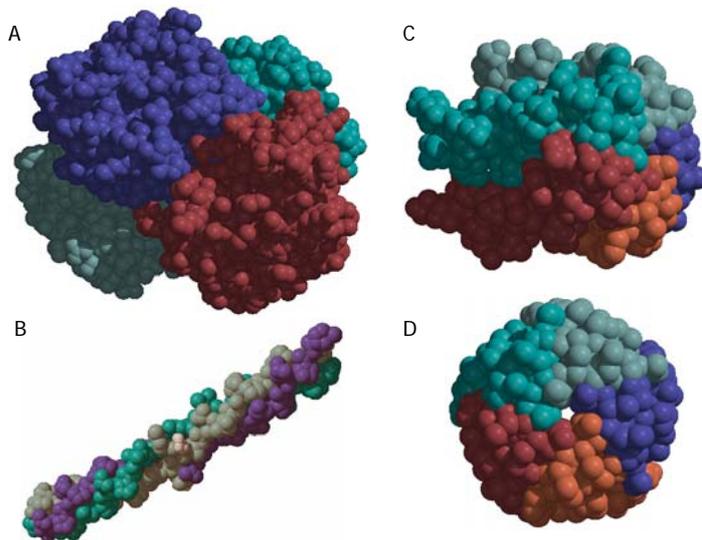


Figure 10. Structure quaternaire des protéines. Dans chaque cas, les différentes chaînes protéiques sont représentées par des couleurs distinctes. (A) Hémoglobine humaine. (B) Collagène de type III. (C) et (D) Portion transmembranaire du récepteur à l'acétylcholine (Torpille).

2.2.3 Fonction enzymatique des protéines

Les protéines assurent de nombreux rôles dans la cellule et l'organisme. La catalyse enzymatique est l'un des rôles majeurs joués par les protéines dans les cellules. Beaucoup des réactions qui se déroulent dans les cellules sont favorables d'un point de vue thermodynamique mais ne se réalisent pas spontanément (ou alors à une vitesse très faible) en raison de l'existence d'une barrière énergétique. La liaison d'une enzyme à son substrat modifie la conformation de ce dernier, ce qui abaisse la barrière énergétique à franchir et augmente considérablement la vitesse de la réaction.

Une enzyme ne catalyse en général qu'une seule réaction, parce qu'elle n'est capable de se lier efficacement qu'à un seul substrat. Cette spécificité résulte de ce que, lorsque deux molécules se rencontrent, leur association ne peut être stabilisée que par l'établissement d'un grand nombre de liaisons faibles (liaison hydrogène, liaison ionique, forces de van der Waals, et, dans une moindre mesure, interaction hydrophobe ; ces liaisons sont environ 100 fois plus faibles qu'une liaison covalente). Cela ne peut se produire que si les deux surfaces moléculaires sont complémentaires (Figure 11B). Dans le cas contraire, les deux molécules ne restent pas associées et aucune réaction ne peut avoir lieu (Figure 11A).

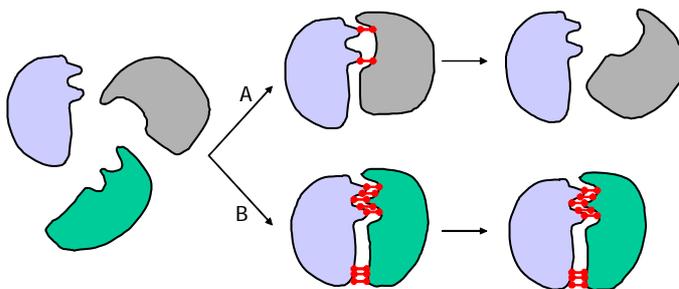


Figure 11. Importance de la complémentarité des surfaces dans les mécanismes de reconnaissance moléculaire. (A) La complémentarité est faible: le nombre de liaisons non covalentes ne suffit pas pour stabiliser l'association entre les deux molécules. (B) Le grand nombre de liaisons faibles permet de stabiliser l'association entre deux molécules complémentaires.

Certaines enzymes doivent se lier à d'autres molécules pour devenir actives (*activation*). Dans d'autres cas, une telle association peut au contraire faire perdre à l'enzyme son activité (*inhibition*). Dans tous les cas, l'activation ou l'inhibition résulte de ce que la liaison modifie la conformation spatiale de la protéine et, par conséquent, l'affinité pour son substrat. Ces mécanismes, qui illustrent à nouveau l'importance de la conformation spatiale dans la fonction des protéines, permettent de réguler l'activité enzymatique.

2.2.4 Protéines et différenciation cellulaire

Chaque cellule est impliquée dans la réalisation d'une ou plusieurs fonctions au sein de l'organisme. Chez l'Homme, il existe environ 200 types de cellules distincts. A quoi correspond cette différenciation ?

Toutes les cellules consomment du glucose qui leur est apporté par le sang. Des transporteurs membranaires permettent au glucose de traverser la membrane plasmique dans un sens ou dans l'autre. La plupart des cellules de l'organisme, comme par exemple la cellule musculaire, possèdent une enzyme particulière (l'hexokinase) qui catalyse la phosphorylation du glucose

(Figure 12A). La conséquence de cette réaction est fondamentale pour la cellule: la forme phosphorylée du glucose, qui ne peut utiliser les transporteurs du glucose, est piégée dans la cellule. Elle se trouve alors au point de départ de réactions qui conduiront soit au stockage du glucose sous forme de glycogène, soit à sa dégradation et à la production d'énergie sous forme d'ATP. La cellule musculaire ne peut donc faire des réserves de glucose que pour elle-même. La cellule hépatique présente un équipement enzymatique différent (Figure 12B). D'une part, la phosphorylation du glucose est assurée par la glucokinase. Contrairement à l'hexokinase, cette enzyme n'est pas inhibée par le produit de la réaction. La cellule peut donc phosphoryler une grande quantité de glucose. D'autre part, elle possède une enzyme capable de catalyser la déphosphorylation du glucose (la glucose-6-phosphatase). Elle est donc capable de libérer du glucose dans le sang à partir de ses réserves de glycogène. Ainsi, son équipement enzymatique spécifique confère à la cellule du foie la possibilité de jouer efficacement un rôle de stockage du glucose pour l'ensemble de l'organisme.

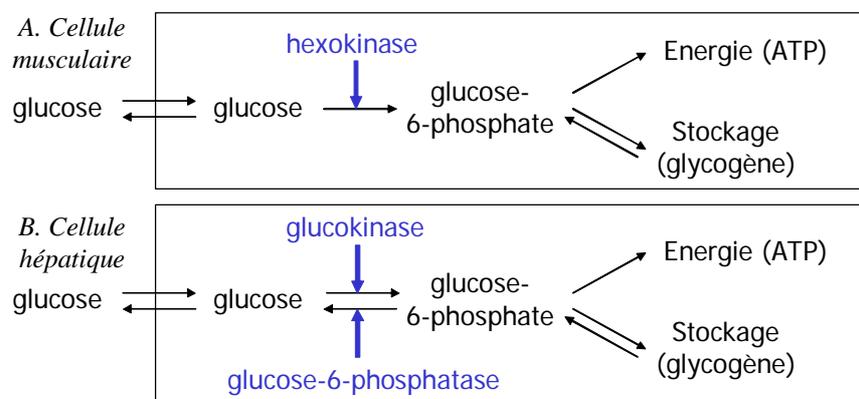


Figure 12. Devenir du glucose dans deux types cellulaires distincts.

Les hématies ont ceci de particulier qu'elles n'ont plus de noyau (elles le perdent au cours de leur maturation juste avant de passer dans la circulation sanguine). Elles exercent donc leur fonction alors qu'elles sont en train de mourir (elles passent 120 jours en moyenne dans le sang). Leur fonction de transporteur du dioxygène est assurée par l'hémoglobine, protéine constituée de quatre sous-unités capable de fixer le dioxygène au niveau des poumons et de le libérer au niveau des tissus. L'hémoglobine constitue 95% du poids sec d'une hématie. Cet exemple extrême illustre de nouveau la relation étroite qui existe entre la fonction exercée et les protéines présentes dans une cellule.

2.3 Bilan

Alors que les deux autres grandes catégories de constituants, les glucides et les lipides, n'ont que des rôles structuraux et/ou énergétiques, les protéines assurent une très grande diversité de fonctions au sein de l'organisme. Ce sont les outils grâce auxquels un organisme se construit et assure son fonctionnement. La séquence primaire d'une protéine contient toute l'information nécessaire pour déterminer sa conformation spatiale, dont dépend étroitement sa fonction. En d'autres termes, la fonction de la protéine est codée dans sa séquence primaire. Les codes qui déterminent à leur tour les séquences primaires de l'ensemble des protéines de l'organisme constituent l'*information génétique*.

3 Le gène

Dans cette section, nous nous intéressons à la nature et au support de l'information génétique, ainsi qu'à son expression et sa transmission au cours des divisions cellulaires.

3.1 Chromosomes, ADN et protéines

Les chromosomes sont des structures observables dans le noyau lors de la division cellulaire. Les chromosomes peuvent être classés par paire. Dès la fin du XIX^{ème} siècle, ils ont été identifiés comme support de l'information génétique. Il existe en effet de nombreuses corrélations entre l'équipement chromosomique (nombre, taille, forme) et les caractéristiques de l'individu : d'une espèce à l'autre, leur nombre varie (23 paires chez l'Homme, 24 chez le Chimpanzé, 30 chez la Vache) ; la nature de la dernière paire (XX ou XY) détermine le sexe ; des anomalies dans le nombre (monosomies, trisomies) sont associées à des anomalies morphologiques ou physiologiques. Des trisomies affectant des paires différentes n'induisent pas les mêmes anomalies : d'une paire à l'autre, les chromosomes portent donc des informations qui déterminent des caractères distincts.

Chaque chromosome est constitué d'une unique molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique) et de protéines. L'expérience de Hershey et Chase (1952) a permis de déterminer définitivement lequel de ces deux constituants était le support de l'information génétique. Ces auteurs ont utilisé des virus bactériophages, qui ne sont composés que d'une molécule d'ADN enfermée dans une capsule protéique. Lorsqu'un tel virus rentre dans une bactérie, il détourne la machinerie cellulaire pour se multiplier. La bactérie meurt en libérant un grand nombre de nouveaux virus qui infecteront à leur tour d'autres cellules. Hershey et Chase ont exploité le fait que l'ADN contient du phosphore, mais pas de soufre, contrairement aux protéines. Dans une première partie de l'expérience (Figure 13A), des bactéries sont incubées avec des virus dont l'ADN est marqué par un isotope radioactif du phosphore (³²P). Résultat : les virus produits ont un ADN radioactif. Une partie de l'ADN des virus initiaux a donc été transmise. Dans une seconde partie (Figure 13B), des bactéries sont incubées avec des virus dont les protéines sont marquées par un isotope radioactif du soufre (³⁵S). Résultat : les virus produits ne présentent aucune radioactivité. Il n'y a donc pas eu de transmission des protéines. L'interprétation de l'expérience est la suivante : lorsqu'un virus infecte une bactérie, seul son ADN pénètre dans la cellule. Puisque cela suffit pour que de nouveaux virus soient générés, cette expérience permet de conclure que l'ADN est bien le support de l'information génétique.

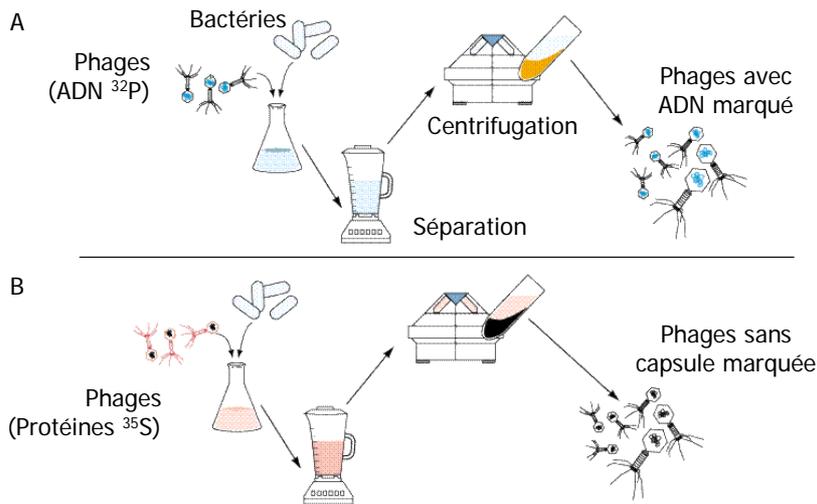


Figure 13. Expérience de Hershey et Chase (1952).

3.2 Structure de l'ADN

De même que les protéines sont des macromolécules formées d'acides aminés chaînés les uns aux autres, l'ADN est une macromolécule constituée d'une suite de molécules plus petites. Celles-ci, appelées *bases*, sont au nombre de quatre et représentées par les lettres A, T, C et G. Chargaff (1950) avait montré que le rapport entre la quantité totale de A et G d'un côté et celle de T et C de l'autre était toujours voisin de 1, quelle que soit l'espèce considérée ; en revanche, le rapport $A+T/G+C$ variait d'une espèce à l'autre. Ce fait surprenant a trouvé son explication dans l'élucidation de la structure de l'ADN par Crick et Watson en 1954. L'ADN est constitué de deux molécules (appelées *brins*) qui sont le miroir l'une de l'autre (Figure 14) : chaque A d'un brin est en regard d'un T sur l'autre brin, de même pour le couple G-C. Chez l'Homme, la longueur totale de l'ADN est de 3,2 milliards de paires de bases.

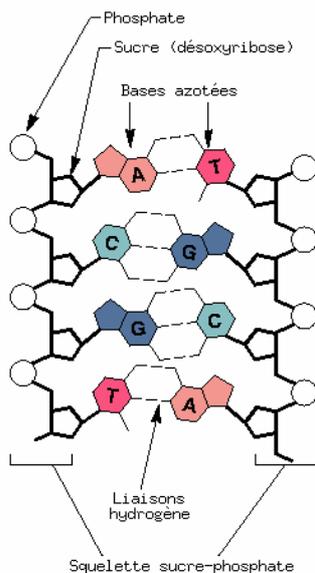


Figure 14. Structure de l'ADN.

3.3 Chromosomes et gènes

L'ADN et les protéines sont des molécules fondamentalement linéaires et combinatoires. Une séquence protéique est codée par une portion d'ADN, appelée *gène*. Un gène correspond donc à une position donnée sur un chromosome. Les chromosomes de paires différentes portent des gènes distincts (c'est-à-dire qui codent pour des protéines distinctes). Les deux chromosomes d'une même paire portent les mêmes gènes aux mêmes endroits. Les deux exemplaires d'un gène donné (*allèles*) ne sont cependant pas nécessairement identiques (ils peuvent donc donner deux versions différentes de la même protéine). L'ordre de grandeur du nombre de gènes dans l'espèce humaine est de 50000 (soit de l'ordre de 2000 gènes en moyenne sur un chromosome).

Un gène s'exprime lorsque l'information qu'il porte est utilisée pour fabriquer la protéine correspondante. La synthèse des protéines se déroule dans le cytoplasme, mais l'ADN est localisé dans le noyau. L'information portée par un gène doit être véhiculée par un intermédiaire depuis le noyau jusqu'au cytoplasme. L'ARN *messenger* assure cette fonction. Bien qu'il s'agisse d'une molécule simple brin dont certains constituants diffèrent de ceux de l'ADN, l'ARN (acide ribonucléique) est comme l'ADN une macromolécule constituée d'un enchaînement linéaire de quatre bases (A, U, G et C). L'ARN peut donc représenter la même information que l'ADN. L'expression d'un gène s'effectue en deux temps (Figure 15): (1) des copies de l'information portée par le gène sont fabriquées sous la forme de molécules d'ARN messenger (*transcription*); (2) les ARN quittent le noyau et passent dans le cytoplasme où l'information est décodée pour assembler la protéine correspondante (*traduction*).

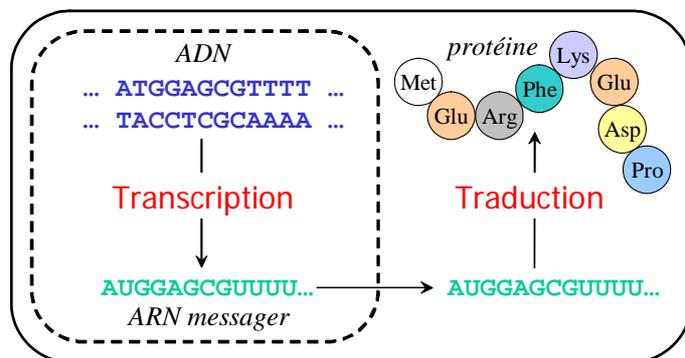


Figure 15. Expression d'un gène.

A l'image du code ASCII, le code génétique repose sur une combinatoire d'un alphabet de petite taille pour représenter un nombre plus important d'éléments (Figure 16). Le code génétique repose sur un alphabet de quatre lettres (A, T/U, G, C). Chacun des 20 acides aminés est codé par un ensemble de trois bases consécutives (*codon*). Le nombre de codons possibles (64) dépasse le nombre d'acides aminés. Plusieurs codons peuvent coder pour le même acide aminé (par exemple les quatre codons GU* codent pour la valine). Trois codons (UAA, UGA et UAG) ne représentent aucun acide aminé ; ils sont utilisés comme marqueurs de fin de séquence au cours de la traduction. Le codon AUG est un marqueur de début de séquence.

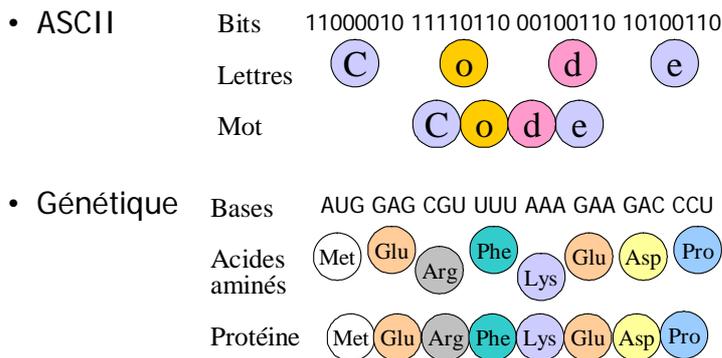


Figure 16. Codage de l'information: analogie entre code ASCII et code génétique.

Des erreurs peuvent altérer la copie originale du gène. Par exemple, une base peut être remplacée par une autre. En raison de la redondance du code génétique, cela peut n'avoir aucune importance. Cependant, des acides aminés distincts peuvent être représentés par des codons ne différant que par l'une des trois bases. Par exemple, GAG code pour le glutamate et GUG pour la valine, qui ne présente pas les mêmes propriétés physico-chimiques (Figure 8). Une mutation ponctuelle peut alors avoir des conséquences très importantes pour l'organisme. C'est le cas par exemple de la drépanocytose, pathologie dans laquelle l'hémoglobine a tendance à polymériser (Figure 17). Les hématies se déforment et ont plus de mal à circuler dans les petits capillaires qui approvisionnent les tissus en dioxygène. Cette pathologie est due à une modification de la seconde base du 6^{ième} codon dans la séquence génique codant pour la chaîne β (146 résidus) de l'hémoglobine.

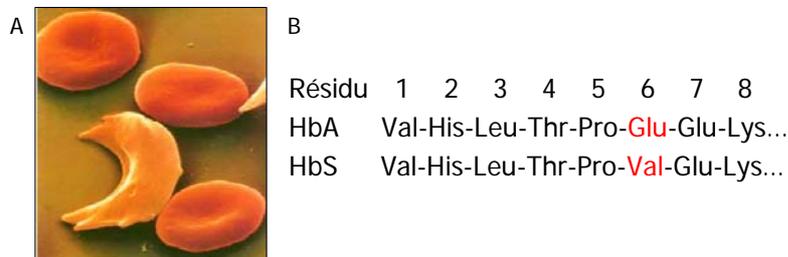


Figure 17. Exemple de mutation : la drépanocytose. (A) Hématies falciformes (microscopie électronique à balayage). (B) Début des séquences des chaînes β des hémoglobines normale (HbA) et mutée (HbS).

3.4 Expression différentielle du génome

Nous avons vu que la différenciation cellulaire se traduit par la présence de protéines différentes dans des cellules de types différents. En outre, une protéine résulte de l'expression d'un gène (de plusieurs gènes dans certains cas). Historiquement, deux hypothèses ont été envisagées pour expliquer la différenciation cellulaire (Figure 18). Dans la première hypothèse, tous les gènes d'une cellule sont exprimés mais toutes les cellules ne possèdent pas les mêmes gènes (parce que des gènes sont perdus au cours du développement, par exemple). Dans la seconde hypothèse, toutes les cellules possèdent les mêmes gènes, mais tous les gènes ne s'expriment pas forcément dans une cellule donnée.

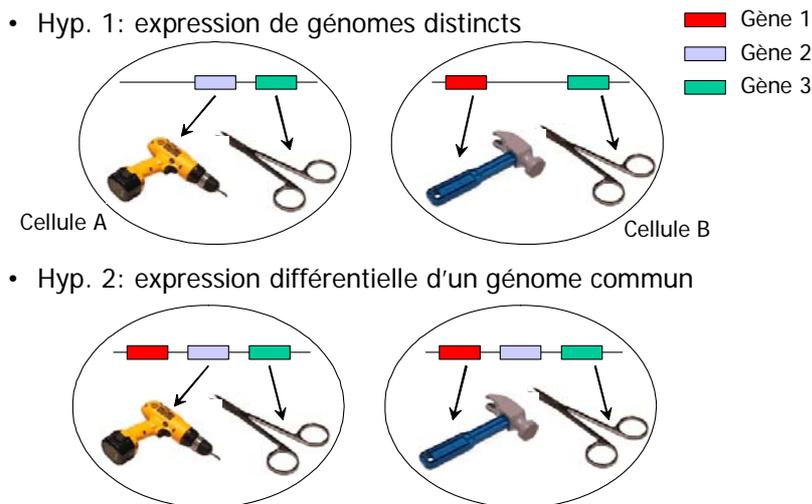


Figure 18. Origine de la différenciation cellulaire: deux hypothèses.

Le clonage consiste à produire deux individus à partir de la même information génétique. Ce processus se produit spontanément dans la nature (vrais jumeaux). On savait le reproduire au laboratoire en séparant les cellules qui résultent des premières divisions d'une cellule-œuf. L'expérience de clonage de la brebis Dolly par Wilmut et al. (1997) a montré qu'il était également possible de cloner un mammifère à partir d'une cellule adulte (se trouvant donc déjà dans un état différencié) somatique (c'est-à-dire non destinée à la reproduction de l'individu). Dans cette expérience, une cellule chimère a été générée en fusionnant une cellule issue du pis d'une brebis et un ovocyte "énucléé" provenant d'une autre brebis. Le développement dans la mère porteuse de la « cellule-œuf » ainsi obtenue a généré un individu génétiquement identique à la brebis donneuse de la cellule de pis. Cette expérience montre que toute l'information génétique d'un organisme est comprise dans le noyau de n'importe laquelle de ses cellules. La différenciation cellulaire correspond donc à l'expression différentielle d'un génome commun à toutes les cellules.

Les protéines d'un chromosome forment des « tonneaux moléculaires » sur lesquels s'enroule la molécule d'ADN. Plusieurs niveaux d'enroulement permettent de compacter très fortement l'ADN : le noyau d'une cellule humaine contient environ 2 mètres d'ADN alors que son diamètre est compris entre 5 et 10 micromètres. Les chromosomes sont intégralement sous cette forme condensée au moment des divisions cellulaires (c'est pourquoi ils ne sont observables qu'à ce moment privilégié, même s'ils sont présents en permanence dans la cellule). En dehors des divisions cellulaires, on estime qu'environ 10% seulement de l'ADN est sous forme décondensée. Les gènes qui se trouvent dans les régions très fortement condensées ne peuvent être transcrits car ils sont inaccessibles aux protéines réalisant la transcription. Cet état de condensation est caractéristique d'une cellule différenciée. Il est transmis aux cellules-filles par un mécanisme encore mal connu.

3.5 Transmission de l'information génétique au cours des divisions

Toutes les cellules d'un organisme résultent des divisions successives qui ont suivi la formation de la cellule-œuf ; en outre, leurs molécules d'ADN sont nécessairement identiques, puisqu'elles possèdent les mêmes gènes. Comment une cellule transmet-elle à chacune de ses deux filles une copie conforme de son matériel génétique?

Le suivi en microscopie confocale d'une cellule en cours de mitose dans laquelle les chromosomes ont été marqués permet de mettre en évidence leur répartition en deux lots au sein des deux cellules-filles (Figure 19). Si ce processus se répétait de division en division, les cellules posséderaient de moins en moins d'ADN. Pour que la quantité d'ADN demeure constante, une étape de duplication de l'ADN est nécessaire.

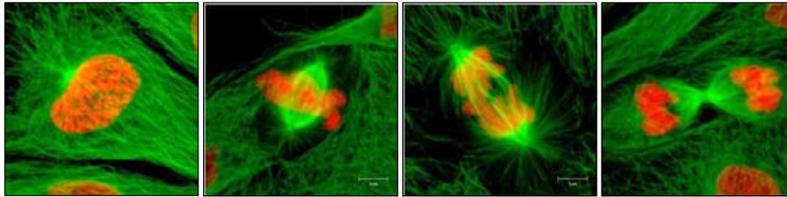


Figure 19. Etapes de la mitose (microscopie confocale). Un double marquage par fluorescence a été utilisé pour visualiser le squelette de la cellule (en vert) et les chromosomes (en rouge).

Trois hypothèses ont historiquement été proposées pour expliquer la duplication de l'ADN (Figure 20). Dans le modèle conservatif, une nouvelle molécule est entièrement synthétisée à partir de la précédente. Dans le modèle semi-conservatif, les deux molécules obtenues contiennent chacune l'un des deux brins de la molécule initiale et un brin nouvellement synthétisé. Dans le modèle dispersif, les deux brins de chaque molécule contiennent des portions originales et des portions nouvellement synthétisées.

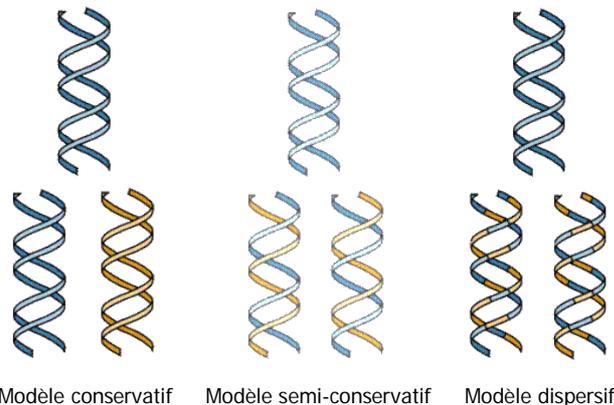


Figure 20. Duplication de l'ADN: trois hypothèses en concurrence.

L'expérience de Meselson et Stahl (1958) a consisté à fournir à des bactéries en culture un isotope lourd de l'azote pendant un temps assez long pour garantir que toutes les molécules d'ADN l'ont incorporé (Figure 21). Les bactéries sont alors transférées dans un milieu de culture contenant l'isotope normal. Après une, deux ou trois générations, des bactéries sont prélevées. Une ultracentrifugation permet de séparer les molécules d'ADN en fonction de leurs densités. Après une génération, tous les ADN ont la même densité : le modèle conservatif, selon lequel deux densités auraient dues être observées, doit être écarté. Après deux générations, de l'ADN plus léger apparaît : le modèle dispersif peut donc également être écarté. A la troisième génération, la quantité d'ADN léger augmente. Ces résultats sont en accord avec le modèle semi-conservatif.

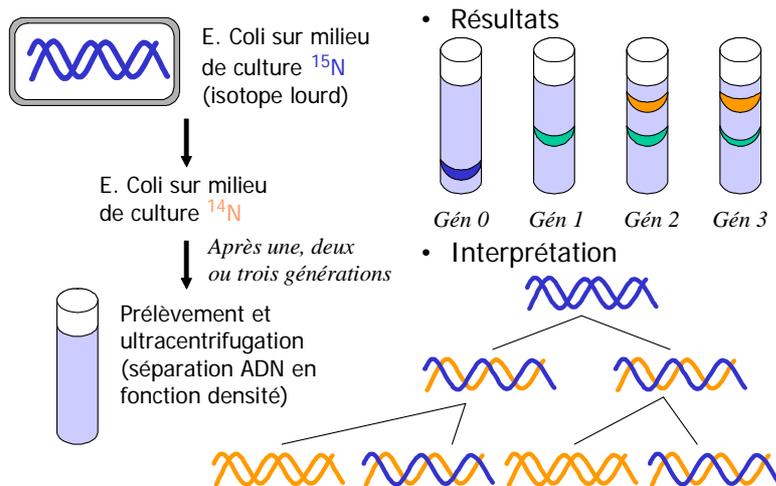


Figure 21. Expérience de Meselson et Stahl (1958).

La réplication de l'ADN fait intervenir de nombreuses protéines. Certaines sont responsables de l'ouverture de la double hélice et de la séparation des deux brins. L'ADN polymérase synthétise de nouveaux brins en associant à chaque base du brin original la base complémentaire. Elle commet une erreur (un mésappariement) sur 10 millions. Des protéines de réparation des mésappariements interviennent ensuite. Le taux d'erreur final du processus de réplication est de l'ordre de 10^{-9} . Une erreur non corrigée peut conduire à une mutation.

4 Le cycle cellulaire

4.1 Etapes du cycle

Nous avons vu que la division de la cellule, qui recouvre à la fois la division du noyau (mitose) et celle du cytoplasme, est l'événement majeur du cycle (phase M). Avant que chacune des cellules-filles puisse à son tour se diviser, elle doit passer par une phase au cours de laquelle son ADN est dupliqué. Les cellules ne peuvent pas fabriquer des organites tels que le reticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi ou encore les mitochondries à partir de la seule information génétique. Ces éléments doivent donc eux aussi être dupliqués entre deux divisions successives. Ces phénomènes de duplication s'accompagnent d'une importante activité de biosynthèse (phase S). Les phases M et S sont séparées par des phases intermédiaires qui permettent notamment aux cellules de croître entre chaque division. On distingue donc au total quatre phases dans le cycle cellulaire (Figure 22).

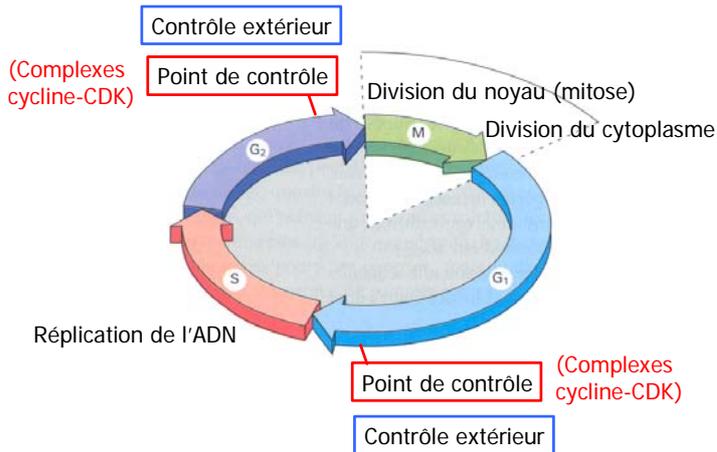


Figure 22. Cycle cellulaire.

4.2 Contrôle du cycle

La division du noyau ne doit pas survenir alors que l'ADN n'a pas encore été totalement dupliqué. Les mécanismes de duplication et de division doivent donc nécessairement être coordonnés. Il existe dans le cycle cellulaire des points de contrôle qui assurent que la cellule ne s'engage dans une phase que si tout s'est bien passé auparavant (Figure 22). Ces contrôles font intervenir des complexes protéiques (complexes cycline-CDK).

Les organes ont des proportions relatives qui sont bien déterminées. En outre, certains organes comme le foie ont la capacité de se régénérer après une ablation partielle pour retrouver leur taille initiale. Ces observations suggèrent que les cellules ne se divisent pas de manière indépendante les unes des autres, mais au contraire que le cycle cellulaire est capable de répondre à des signaux provenant de l'environnement de la cellule.

Les cellules qui ont perdu ces mécanismes de contrôle et de réponse aux signaux environnementaux sont susceptibles de se diviser et de se multiplier de façon anarchique et de conduire à la formation de tumeurs. Considérons par exemple le point de contrôle qui, en fin de phase G₁, détermine si la cellule peut entrer en phase S. Dans les cellules normales, une lésion de l'ADN, due par exemple à un mésappariement lors de la réplication précédente ou à des facteurs environnementaux, conduit à l'activation de la protéine p53. Il s'agit d'une protéine régulatrice de gène, qui, une fois activée, induit la transcription du gène de la protéine p21. Cette seconde protéine inhibe le complexe cycline-CDK qui permet l'entrée de la cellule en phase de réplication de l'ADN (phase S). Une mutation du gène p53 peut conduire à l'absence ou à l'inactivité de la protéine p53. Dans ce cas, ce verrou de sécurité est inopérant et la cellule peut entrer en phase S alors que son ADN est endommagé. Une telle mutation favorise donc l'accumulation des erreurs dans le génome de la lignée de cellules-filles résultantes et peut conduire à la formation d'une tumeur. La version normale du gène p53 permet de prévenir une prolifération cellulaire anormale : c'est un gène suppresseur de tumeurs.

Références

C. Adoutte (1998). L'organisation de la cellule. *Les sociétés cellulaires*. Dossier Pour la Science n°19. [On pourra également consulter les autres articles du même dossier, notamment celui de Jean-Claude Ameisen, *Le suicide des cellules*.]

Back to basics: les protéines humaines. *La Recherche*, **336**, nov. 2000.

B. Alberts, D. Bray, A. Jonhson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter (1998). *L'essentiel de la biologie cellulaire. Introduction à la biologie moléculaire de la cellule*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris.

HISTOIRE NATURELLE DU CANCER

LUDOVIC LACROIX

*Institut Gustave Roussy
39 Rue Camille Desmoulins
94805 Villejuif Cedex*

EFFETS BIOLOGIQUES DES RAYONNEMENTS IONISANTS : EVENEMENTS CRITIQUES

A. CHETIOUI, A. BOISSIERE, A. ESCHENNBRENNER,
M. A. HERVE du PENHOAT, M. F. POLITIS, A. TOUATI

*Groupe de Physique des Solides, Université Pierre et Marie Curie, Campus Boucicaut,
140 rue de Lourmel, Paris 15^{ème}*

RESUME

Lorsqu'ils traversent la matière biologique les rayonnements ionisants subissent de nombreuses collisions atomiques qui engendrent à leur tour l'émission d'un grand nombre d'électrons secondaires. Les dépôts d'énergie de la particule primaire et des électrons secondaires constituent la trace du rayonnement et conduisent aux effets sur la cellule, en particulier à l'inactivation cellulaire et aux aberrations chromosomiques. Alors que les premiers modèles d'effet biologique des rayonnements s'appuyaient sur la seule dose reçue par le noyau cellulaire, il apparaît maintenant que l'origine de ces effets réside plutôt dans la production d'événements critiques rares -microdépôts d'énergie intenses au niveau de l'ADN. Les théories récentes ont successivement examiné le rôle des grappes d'ionisations de fins de traces et des événements d'ionisation de cœur des atomes de l'ADN.

ABSTRACT

While penetrating biological matter, ionizing radiations yield many atomic collisions which themselves give rise to a great number of secondary electrons. Energy deposits of the primary particle and of the secondary electrons form the radiation track and lead to cellular effects, especially cell inactivation and chromosomal aberrations. Whereas first models of biological effects were based on the sole dose at the cell nucleus, it now appears that the origin of the effects lies in the production of scarce critical events -micro energy-deposits overlapping the DNA. Recent theories have successively examined the role of track-end ionization clusters and of core ionizations in DNA atoms.

I – INTRODUCTION

La création d'un dommage biologique commence avec l'étape physique du dépôt d'énergie dans le milieu. Les processus primaires d'ionisation et excitation sont extrêmement rapides et se produisent généralement en 10^{-19} à 10^{-15} s. L'énergie peut être déposée directement sur la molécule d'ADN, créant des états excités et ionisés des constituants divers : sucres, bases, phosphates. Les processus correspondants sont appelés effets directs. En outre l'eau, qui constitue environ 80% du noyau, absorbe une grande partie de l'énergie déposée. Ceci entraîne l'apparition d'espèces chimiques qui atteignent la température ambiante en quelque 10^{-12} s. A ce moment la diffusion des radicaux commence et une grande variété de réactions chimiques se produisent, entre les radicaux et entre les radicaux et les molécules. Elles se terminent au bout d'environ 10^{-6} s. Les produits de radiolyse de l'eau causent des changements biochimiques de la molécule d'ADN. Ces processus sont appelés effets indirects

Les dommages de l'ADN résultant de ces processus physiques et chimiques consistent entre autres en ruptures de chaînes, simples ou doubles et en altérations des bases et/ou destruction des sucres. Une cassure double-brin (CDB) est la rupture de deux chaînes en vis à vis à des distances de moins de 10 pb. Les cassures simple-brin (CSB) sont les plus fréquentes : une dose de rayons X de 1 Gy en cellule de mammifère provoque environ 800 CSB et 40 CDB. La cellule essaie de réparer les dommages au moyen de processus enzymatiques. Les temps de réparation peuvent aller jusqu'à plusieurs heures. Quand la réparation est défective ou erronée, il se produit une mort cellulaire ou une transformation cellulaire. L'ensemble des processus est résumé sur la figure 1.

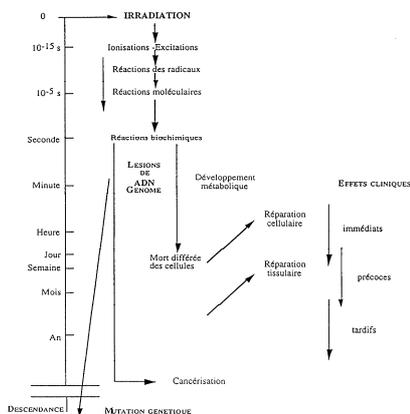


Figure 1 : chronologie des événements suivant une irradiation¹⁾.

Le succès des tentatives de réparation dépend beaucoup de la nature des lésions physiques et chimiques initiales ainsi les dommages de l'ADN sont un des phénomènes les plus étudiés en radiobiologie. Il apparaît maintenant que les phénomènes biologiques majeurs, mort cellulaire, aberrations chromosomiques, pourraient résulter de lésions complexes et en particulier de CDB complexes²⁾. Ces dernières seraient rares. En effet, pour 1 Gy de rayons X en cellules de rongeur V79 il se produit en moyenne 0.3 événement létal par cellule (chaque cellule a environ 30% de chance d'être inactivée) alors que nous avons vu que 40 CDB au total sont créées. Les événements physiques primaires qui entraînent les lésions complexes critiques sont encore inconnus. Le but de ce cours est de donner un aperçu des recherches entreprises pour les identifier (section III). A cette fin, la section II est préalablement consacrée à la description du dépôt d'énergie dans la trace des particules.

II – TRACE D'UN RAYONNEMENT EN MILIEU CONDENSE

1°) Interaction des rayonnements ionisants avec la matière :

Les rayonnements ionisants comportent les particules chargées (électrons, ions, protons) ou neutres (neutrons) et les photons (rayons X et γ). Ces rayonnements ont en commun la propriété de provoquer des ionisations et excitations atomiques dans les milieux matériels où ils pénètrent.

Interaction des ions avec la matière

Une particule chargée pénétrant dans un milieu interagit avec les atomes du milieu et se ralentit. Les trajectoires des ions peuvent être considérées comme rectilignes.

Aux vitesses des ions utilisés en radiobiologie l'interaction dominante est celle qui s'exerce avec les électrons atomiques. On distingue alors trois processus d'interaction majoritaires :

– l'ionisation : si l'interaction est assez intense, le transfert d'énergie peut être suffisant pour arracher un électron de l'atome cible : c'est le phénomène d'*ionisation*. Il y a création d'une paire d'ions (ion positif et électron) dans le milieu.

– l’excitation : si l’interaction est insuffisante pour créer une ionisation, il y a seulement excitation : l’électron change d’état quantique, l’excitation le fait passer d’un état initial à un état final moins lié. Pour les cibles radiobiologiques ce processus est peu probable

– la capture électronique : Un troisième type de processus consiste en la capture d’un électron de l’atome cible par le projectile. Ce processus intervient surtout lors d’irradiations en ions lourds.

La théorie des collisions³⁾ distingue trois régimes différents selon la valeur du paramètre κ défini comme : $\kappa = \frac{Z_{ion}}{Z_c} \times \frac{V_e}{V_{ion}}$, où V_e est la vitesse de l’électron sur une couche atomique (ou moléculaire) cible, V_{ion} la vitesse de l’ion incident, et Z_{ion} et Z_c les numéros atomiques du projectile et de la cible.

On distingue :

- la région perturbative, pour $\kappa \ll 1$; ce régime, aussi appelé régime coulombien, est atteint pour des grandes vitesses de collisions et/ou pour des asymétries importantes ($\frac{Z_{ion}}{Z_c} \ll 1$). Dans ce domaine, une théorie perturbative (qui suppose que l’interaction coulombienne couple directement l’état initial de l’électron à son état final) est applicable.

- la région de forte interaction, pour $\kappa \gg 1$; ce régime, aussi appelé quasi moléculaire, est atteint pour des vitesses de collisions inférieures à celle de l’électron actif, entre partenaires de charges nucléaires comparables ou non. La théorie correspondante est basée sur une description adiabatique des états électroniques s’ajustant au mouvement des noyaux. Il y a en fait formation d’une quasi molécule transitoire et la probabilité pour que l’état final d’un électron soit centré sur l’atome cible ou le projectile est approximativement du même ordre de grandeur.

- la région dite « intermédiaire », pour $\kappa \cong 1$. Ce domaine est celui dans lequel s’opère le passage de processus à une diffusion à des processus à plusieurs diffusions de l’électron. Ce dernier, pour atteindre son état final peut passer par des états intermédiaires centrés sur la cible ou le projectile. Dans ce domaine de κ , la description théorique est généralement basée sur un formalisme d’ondes distordues.

Interaction des électrons avec la matière

La masse de l'électron est 1836 fois inférieure à celle du proton. Ceci entraîne que les électrons subissent des diffusions importantes et leurs parcours sont très sinueux.

Les sections efficaces d'excitation, d'ionisation et de diffusion par des molécules d'eau sont bien connues⁴⁾.

Pour des énergies élevées le phénomène de rayonnement de freinage ou bremsstrahlung doit être pris en compte. Il correspond à l'émission d'un rayonnement électromagnétique lors des accélérations subies par les électrons dans le champ des noyaux atomiques.

La contribution relative du bremsstrahlung au ralentissement est de l'ordre de 0,3 % pour des énergies de 1 MeV et atteint 3 % pour des énergies de 10 MeV.

Interaction des rayonnements électromagnétiques avec la matière

Les modes d'interaction des rayonnements électromagnétiques avec la matière sont les suivants :

- l'effet photoélectrique : cet effet résulte du transfert de la totalité de l'énergie du photon incident sur un électron de l'atome cible qui est éjecté, créant ainsi un trou. Il se produit préférentiellement en couche atomique interne et ceci dès que l'énergie E du photon est supérieure à l'énergie de liaison B de l'électron. Ce dernier, appelé photoélectron, est alors éjecté du cortège électronique de l'atome avec une énergie cinétique résiduelle $E - B$ qu'il cède au cours d'ionisations et d'excitations des atomes de la matière. La place vacante est comblée par un électron de couche plus externe ou par un électron extérieur à l'atome. Ce remplacement s'accompagne d'une libération d'énergie qui peut être soit émise sous la forme d'un photon dit photon de fluorescence, soit communiquée à un électron appelé électron Auger. L'effet Auger prédomine largement (contribution $\sim 90\%$) pour les éléments légers des milieux biologiques. La section efficace photoélectrique varie en $\frac{Z^5}{E^{3,5}}$, où Z est le numéro atomique de l'atome cible.

- l'effet Compton : cet effet résulte de l'interaction entre un photon incident et un électron libre ou faiblement lié de la cible. Au cours de cette interaction qui peut être décrite comme une collision, l'électron -dit électron Compton- acquiert une énergie cinétique E_e et un photon diffusé -dit photon de recul- est émis avec l'énergie E' telle que $E = E_e + E'$. La section efficace Compton varie en $\frac{Z}{E}$.

- la création de paires: ce processus se produit pour des photons très énergétiques passant à proximité d'un noyau : le photon incident se matérialise sous la forme d'un électron et d'un positon, de mêmes masses m_0 et de mêmes énergies cinétiques. Il existe une valeur seuil d'énergie de photon incident ($E > 2m_0c^2$) pour la création de paires et ce phénomène ne devient important que pour des valeurs très élevées de E .

Pour des cibles d'ADN ou d'eau, l'effet photoélectrique domine pour des photons d'énergies inférieures à ~ 50 keV et l'effet Compton est prépondérant au-delà de cette valeur.

2°) Simulation Monte-Carlo de l'énergie déposée dans la trace

Les méthodes de simulation Monte-Carlo permettent de reproduire les multiples collisions des particules avec les atomes de la matière biologique, collisions engendrant elles-mêmes des particules secondaires.

La probabilité d'interaction d'une particule lors de la traversée d'une petite épaisseur Δx de matière contenant n cibles par unité de volume est (pour $P \ll 1$) :

$$P = n\sigma\Delta x \quad (\sigma: \text{section efficace d'interaction}) \quad (1)$$

De la relation (1) on peut déduire le nombre d'interactions, N_i , se produisant dans un échantillon de matière de surface d'entrée S , contenant N cibles et soumis à une fluence F :

$$N_i = FSP = FS n\sigma\Delta x = N\sigma F \quad (2)$$

Les ingrédients de base des simulations Monte-Carlo sont les sections efficaces d'interaction particule-électron et/ou particule-noyau. Pour les rayons X et γ on introduit les sections efficaces photoélectriques et/ou Compton, pour les électrons et les ions les sections efficaces d'interaction élastique (diffusion) et inélastique (ionisation, excitation) avec les noyaux et les électrons du milieu.

Le principe de la simulation est le suivant : une particule (électron dans la matière biologique par exemple) suit pendant un court intervalle de temps une trajectoire déterministe, puis, à un instant aléatoire, subit une collision qui fait passer sa vitesse \vec{v}_1 à une valeur aléatoire \vec{v}'_1 (avec création éventuelle d'autres particules). Ainsi la trajectoire d'une particule revêt un caractère fortement aléatoire.

La figure 2 illustre la trajectoire d'une particule se mouvant dans un plan XOY.

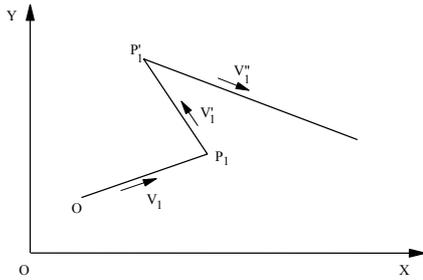


Figure 2 : parcours aléatoire d'une particule

La méthode Monte-Carlo consiste à décomposer la trajectoire de la particule en un grand nombre de séquences (quelques milliers à quelques dizaines de milliers suivant les cas), chaque séquence comprenant un vol libre et une collision. Pour cela, on définit l'état initial (position et vitesse) de la particule, puis :

- On tire au sort un premier nombre aléatoire r_1 qui détermine la durée t_1 du vol libre (ou encore l'instant t_1 auquel survient la collision).

- Entre les instants 0 et t_1 , la particule suit une trajectoire déterministe correspondant aux lois de la mécanique classique, ce qui donne sa position et sa vitesse à t_1 .

- Si au temps t_1 plusieurs types de collisions sont possibles, on tire un nouveau nombre aléatoire r_2 qui sélectionne la collision que subit la particule.

- Une fois la collision sélectionnée, un ensemble de nombres aléatoires (de 1 à 3, soient r_3 , r_4 et r_5) déterminent la vitesse \vec{v}'_1 après la collision: la séquence est alors terminée.

On connaît ainsi la position et la vitesse de la particule à la fin de la première séquence, c'est à dire au début de la seconde séquence.

- Si la collision est susceptible de créer d'autres particules, d'autres nombres aléatoires sont utilisés pour simuler leurs vitesses.

Généralement on simule les trajectoires d'un grand nombre de particules pour avoir des renseignements sur les comportements moyens et les fluctuations par rapport à ces moyennes.

3°) Caractéristiques générales des traces

Le transfert d'énergie par les particules ionisantes se fait de manière discrète. La trace consiste donc en une séquence stochastique discontinue de domaines affectés et non affectés. Un bon paramètre pour caractériser la trace est la distance moyenne entre deux dépôts successifs. Elle dépend du transfert d'énergie linéaire (TEL) de la particule et de la valeur moyenne du dépôt d'énergie. Une valeur raisonnable de ce dernier est 60 eV. Pour les rayons

γ du ^{60}Co (TEL = 0,23 keV/ μ), la distance moyenne entre dépôts est donc de l'ordre de 200 nm, elle est de l'ordre de 1 nm pour les particules α de ^{241}Am (TEL = 43 keV/ μ).

Les sites d'interaction ne sont pas des points infiniment petits mais ont une certaine extension, de l'ordre du parcours moyen des électrons secondaires émis, soit environ 1 nanomètre.

On voit ainsi que les particules α ont une trace continue mais que les rayons γ font des dépôts épars. Des schémas de traces de particules peu ionisantes (bas TEL) et très ionisantes (haut TEL) sont présentés figure 3.

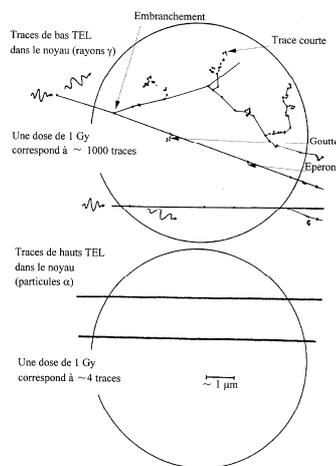


Figure 3 : traces de particules de bas TEL (en haut) et de haut TEL (en bas)

4°) Traces des rayonnements peu ionisants

Rentrent dans cette catégorie les rayons X, γ et les électrons énergétiques. Pour des électrons de quelques MeV pénétrant dans l'eau le pouvoir d'arrêt est de $\sim 0,2$ keV/ μ . Cette valeur demeure sensiblement constante jusqu'à ce que le ralentissement ait réduit l'énergie de l'électron à quelques centaines de keV ; le pouvoir d'arrêt croît ensuite.

Les simulations montrent que les électrons de basse énergie ont des parcours très sinueux, caractère lié à leur faible masse.

On discerne dans la trace: ionisations primaires rares ou éperons ($E_e < 100$ eV), gouttes d'ionisations ($100 \text{ eV} < E_e < 500$ eV), traces courtes ($500 < E_e < 5000$ eV) et embranchements c'est à dire électrons comparables aux électrons primaires ($E_e > 5000$ eV) (Fig.3). A grande vitesse d'électrons incidents, ce sont les petits dépôts d'énergie (éperons) qui sont les plus

fréquents. Pour des électrons incidents lents ($500 \text{ eV} < E < \text{quelques keV}$) on trouve que la fraction d'énergie déposée due aux gouttes croît lorsque l'énergie décroît.

5°) Traces des rayonnements fortement ionisants

Les rayonnements fortement ionisants sont essentiellement les ions et les électrons de quelques centaines d'eV. Auprès des accélérateurs on dispose d'ions H jusqu'à U d'énergies par nucléon allant de quelques 1/10 de MeV/nucléon à quelques 1000 MeV/nucléon.

La vitesse de l'ion est ce qui détermine sa charge effective et son pouvoir d'arrêt. On définit l'énergie spécifique $T = E/A$ (A : nombre de masse = nombre de nucléons). Elle est caractéristique de V . Dans le cas non relativiste :

$$V^2 = \frac{2T}{M_n} \quad (M_n : \text{énergie de masse du nucléon}) \quad (3)$$

Si la vitesse du projectile est supérieure à la vitesse orbitale de ses électrons, ces derniers sont arrachés dans l'interaction avec les atomes cible. Pour des projectiles très rapides même les électrons internes peuvent être arrachés : on peut avoir des projectiles nus.

La charge effective du projectile est donnée par la formule de Barkas :

$$Z_{\text{eff}} = Z \left\{ 1 - \exp(-125 \beta Z^{-2/3}) \right\} \quad (4)$$

avec Z : charge nucléaire du projectile.

Le pouvoir d'arrêt ou TEL moyen des ions est donné par la formule de Bethe :

$$\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 Z_1^2 N Z_2}{(4\pi\epsilon_0)^2 m V^2} \ln \frac{2mV^2}{I} \quad (5)$$

avec Z_1 charge effective du projectile ($Z_1 = Z_{\text{eff}}$), Z_2 charge nucléaire des atomes cibles, N densité d'atomes cibles par unité de volume, m masse de l'électron, I = potentiel d'ionisation moyen ($\sim 75 \text{ eV}$ dans l'eau), .

Les électrons sont émis suivant une loi de distribution d'énergie grossièrement en $\frac{1}{W_e^2}$

(W_e = énergie d'électron). Pour les collisions à faible paramètre d'impact un modèle à 2 corps est valable. L'énergie max des électrons est alors :

$$W_{\text{max}} = \frac{4m_e}{M} E = 2 \cdot 10^{-3} T \quad (M \text{ masse du projectile}) \quad (6)$$

Pour un projectile de 10 MeV/u , par exemple, $W_{\text{max}} = 22 \text{ keV}$.

L'angle d'émission des électrons dans un modèle à 2 corps est donné par :

$$\cos \theta = \sqrt{\frac{W}{W_{\max}}} \quad (7)$$

Dans ce modèle à 2 corps, les électrons de grande énergie, minoritaires, sont donc émis vers l'avant et les électrons de basse énergie, majoritaires, émis essentiellement à 90°. En fait pour les collisions à grand paramètre d'impact (engendrant des électrons de faibles énergies) il faut considérer un modèle à 3 corps et l'émission est isotrope.

La trace de l'ion est gouvernée par l'énergie des électrons émis et leur angle d'émission. Un bon ordre de grandeur est $R \cong \frac{1}{3} R_{e_{\max}}$. Pour des ions Ne de 10 MeV/u par exemple, $W_{e_{\max}} = 22 \text{ keV}$ et le parcours d'électrons d'énergie $W_{e_{\max}}$ est $8.5 \mu\text{m}$. On prévoit donc $R \cong \frac{1}{3} R_{e_{\max}} \sim 2.8 \mu\text{m}$ alors que la valeur expérimentale est de $3 \mu\text{m}$.

La loi de décroissance de la densité d'énergie en fonction de la distance radiale r à la trajectoire de l'ion est en $\frac{K}{r^2}$. Le coefficient K varie grossièrement comme le TEL de l'ion soit grossièrement en $\frac{Z^2}{V^2}$. Les ions de même énergie spécifique (même vitesse) ont même rayon de trace (Fig. 4) car même W_{\max} d'électron. Les ions d'énergie spécifique croissante (vitesse croissante) ont des rayons de traces croissants (Fig. 5) car W_{\max} croît comme T .

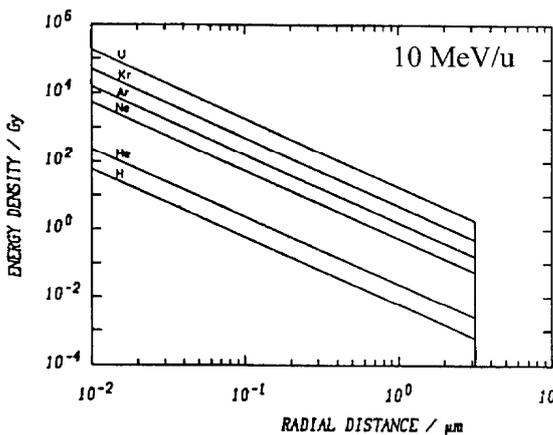


Figure 4 : dose radiale dans la trace d'ions de 10 MeV/nucléon

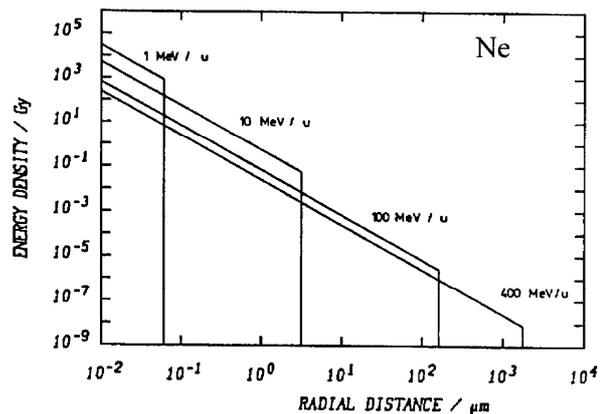


Figure 5 : dose radiale dans la trace d'ions Ne de diverses énergies

III – LES EVENEMENTS CRITIQUES

1°) Indices des événements critiques : les effets paradoxaux de certains rayonnements

Contrairement à toute attente, il a été montré^{5),6)} que les dépôts d'énergie les plus susceptibles d'induire la mort cellulaire et de faire des remaniements chromosomiques n'étaient pas à l'échelle du micron (échelle des chromosomes) mais du nanomètre. En effet, il a été observé que pour la majorité des cellules les rayons X ultra-mous avaient des efficacités biologiques pour induire mort cellulaire et aberrations chromosomiques bien supérieures à celles des rayons γ du ^{60}Co . Pour les rayons X du carbone par exemple dont l'énergie est de 278 eV et qui donnent naissance à des photoélectrons d'énergie ~ 260 eV et de parcours $\sim 7\text{nm}$, une efficacité biologique relative (EBR) de mort ~ 4 a été trouvée (Fig.6).

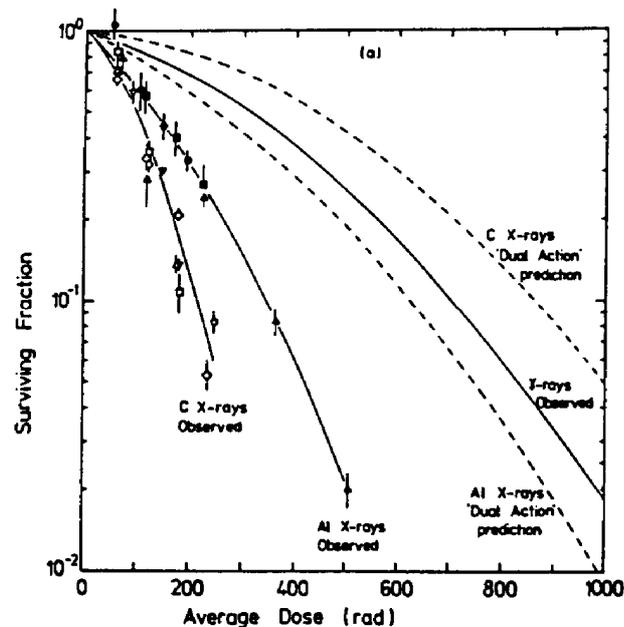


Figure 6 : Probabilité de survie cellulaire en fonction de la dose pour différents types de rayonnements⁵⁾.

Pour les ions, des compilations de résultats expérimentaux⁷⁾ ont aussi montré une variation paradoxale des sections efficaces d'inactivation cellulaire et d'aberrations chromosomiques en fonction du TEL. En effet celles-ci décroissent à haut TEL (Fig 7). Plus précisément chaque type d'ion présente une courbe de σ en fonction du TEL qui a une allure en cloche avec un maximum pour des TEL de 25 keV/ μm (H), 100 keV/ μm (He), 800 keV/ μm (Ar)... Ce comportement très particulier des sections efficaces à haut TEL est mis à

profit pour tenter d'identifier les événements physiques à l'origine de l'inactivation cellulaire et des aberrations chromosomiques.

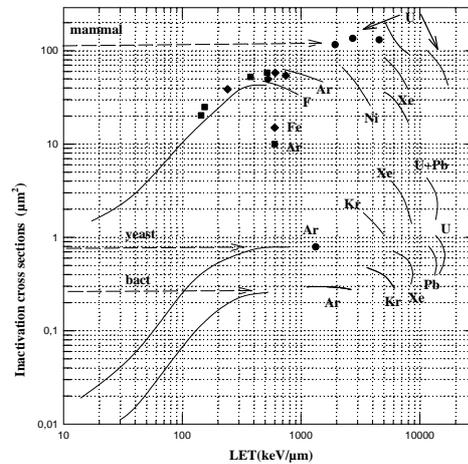


Figure 7 : Sections efficaces expérimentales d'inactivation par ions de divers TEL pour des cellules de mammifères, de levures et des spores de bactéries⁷⁾.

2°) De la physique à la biologie

Sur l'exemple des ions, nous allons maintenant examiner la relation qui existe entre les observables biologiques et les paramètres physiques caractérisant l'irradiation.

Détermination des sections efficaces expérimentales d'inactivation par ions

Si les ions agissent indépendamment les uns des autres on peut introduire la notion de section efficace d'inactivation par 1 ion, σ .

Pour une petite fluence dF arrivant sur une population N de cellules, le nombre de réactions (nombre de cellules inactivées) est (Equ. 2):

$$dN_r = N\sigma dF \quad (8)$$

En ce qui concerne les cellules cibles $dN = -dN_r$.

D'où :

$$dN = -N\sigma dF \quad (9)$$

Pour une fluence importante, on intègre :

$$N = N_0 e^{-\sigma F} \quad (10)$$

Dans le cas où les particules interagissent indépendamment les unes des autres on s'attend donc à une survie qui décroît exponentiellement avec la fluence:

$$S(F) = \frac{N}{N_0} = e^{-\sigma F} \quad (11)$$

Expérimentalement on observe bien que les courbes de survie présentent une dépendance en F purement exponentielle à TEL > 100 keV/μm. A plus bas TEL cependant on observe un épaulement à faible fluence suivi d'une partie exponentielle. Dans ce dernier cas, l'hypothèse d'action indépendante des particules est sujette à caution. On extrait néanmoins une section efficace d'inactivation de la partie exponentielle de la courbe de décroissance et on l'appelle section efficace "finale".

Dans le cas exponentiel, pour la fluence $F_{1/e}$ donnant une survie $\frac{1}{e} = 37\%$ l'équation

(11) donne $\frac{1}{e} = e^{-1} = e^{-\sigma F_{1/e}}$ donc :

$$\sigma = \frac{1}{F_{1/e}} \quad (12)$$

On peut donc extraire la section efficace expérimentale d'inactivation des courbes de survie expérimentales. Nous allons voir maintenant comment on peut prédire cette section efficace lorsqu'on a fait une hypothèse sur la nature des événements critiques et sur leur efficacité biologique. La confrontation des sections efficaces théoriques et expérimentales permet ensuite de valider ou non les hypothèses.

Prédiction théorique des sections efficaces d'inactivation par ions

Pour tous les modèles à ions indépendants on suppose qu'un ion passant à une distance r du centre de la cible sensible (noyau, concentration d'ADN) a une probabilité P(r) d'inactiver la cellule. Dans ces conditions chaque couronne élémentaire de rayon r et d'épaisseur dr a une surface $2\pi r dr$ et contribue à la section efficace totale pour $2\pi r dr P(r)$ d'où :

$$\sigma = \int_0^{r_{\max}} 2\pi r dr P(r) \quad (13)$$

r_{\max} est la somme du rayon de site biologiquement sensible et du rayon de trace de l'ion. On voit que les sections efficaces peuvent être plus grandes que les sections géométriques des cibles sensibles (noyau, concentration d'ADN).

Soit $l(r)$ le nombre moyen d'événements létaux créés dans la cellule lors du passage d'un ion au paramètre d'impact r . La probabilité de survie cellulaire est égale à la probabilité de 0 événement létaux, soit $e^{-\ell}$ dans le cadre d'une statistique de Poisson. La probabilité d'inactivation $P(r)$ est donc

$$P(r) = 1 - e^{-\ell(r)}. \quad (14)$$

La détermination de $l(r)$ nécessite une hypothèse sur la nature des événements physiques critiques. Leur nombre $n(r)$ est alors tiré de la simulation Monte-Carlo de la trace de l'ion. En appelant ε la probabilité qu'un événement critique conduise à la mort de la cellule (encore appelée efficacité létale de l'événement), on obtient :

$$\ell(r) = n(r) \varepsilon \quad (15)$$

On a donc :

$$P(r) = 1 - e^{-n(r)\varepsilon}. \quad (16)$$

et

$$\sigma = \int_0^{r_{\max}} 2\pi r dr (1 - e^{-\ell(r)}) = \int_0^{r_{\max}} 2\pi r dr (1 - e^{-n(r)\varepsilon}) \quad (17)$$

En radiobiologie on utilise l'EBR plutôt que la section efficace. On montre que l'EBR est proportionnelle à l'effet biologique par unité de dose alors que σ est proportionnelle à l'effet par particule (Equ.1). On a donc:

$$\text{EBR} \propto \frac{\sigma}{\text{TEL}} \quad (18)$$

3°) Modèles de trace amorphe pour la mort cellulaire induite par ions

Les premiers modèles qui ont été développés sont basés sur l'énergie moyenne déposée localement. Comme ils ne prennent pas en compte l'aspect stochastique du dépôt d'énergie, on les appelle modèles de trace amorphe. Dans ces approches, on ne fait pas d'hypothèse sur la nature des événements physiques critiques. Ces derniers sont simplement supposés dépendre de la dose selon une relation tirée de la courbe de survie au rayonnement γ .

Modèle de M. Scholz et G. Kraft⁸⁾

Ce modèle constitue une version moderne des théories de trace amorphe. Le dépôt d'énergie moyen dans la trace de l'ion est calculé en fonction de la distance radiale au centre

de sa trajectoire puis, pour chaque paramètre d'impact de l'ion, une conversion est effectuée entre chaque fraction de dose déposée localement dans le noyau (Fig.8) et le nombre local d'événements létaux correspondant en se basant sur la relation dose-effet des rayonnements γ . La méthode utilisée est développée ci-dessous.

Lors de l'irradiation aux rayons γ la dose est uniformément répartie sur le noyau et les dépôts d'énergie létaux se répartissent de manière aléatoire. Si on appelle $\ell(D)$ le nombre moyen d'événements létaux correspondant à la dose D en γ , la fraction de cellules survivant à cette dose est, d'après la loi de Poisson :

$$S(D) = e^{-\ell(D)} \quad (19)$$

d'où

$$\ell(D) = -\text{Ln}S(D) \quad (20)$$

On dispose donc pour les rayons γ d'une relation dose- nombre moyen d'événements létaux expérimentale.

Cependant, dans le cas d'un ion lourd, le dépôt d'énergie est très localisé autour de la trajectoire de l'ion. Le modèle suppose que localement la relation dose-effet est la même que celle des rayons γ . On découpe alors l'intersection noyau cellulaire - trace d'ion en zones isodoses et on considère séparément les effets de chaque dose locale D_{loc} déposée dans la fraction $\frac{dA}{A}$ du noyau (Fig.8).

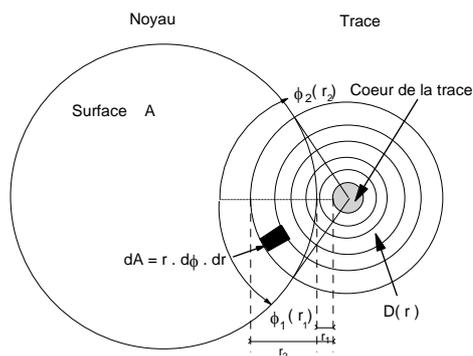


Figure 8 : intersection noyau cellulaire – trace d'ion.

On calcule le nombre moyen d'événements létaux locaux dans cette fraction du noyau à partir de l'équation (20) en supposant de plus qu'il est proportionnel au volume irradié :

$$d\ell = -\text{Ln}S(D_{\text{Loc}}) \frac{dA}{A} \quad (21)$$

En intégrant (21) sur le domaine d'intersection entre le noyau et la trace de l'ion, on obtient le nombre moyen d'événements létaux sur toute la cellule en fonction du paramètre d'impact r :

$$\ell(r) = \int d\ell = \int_{r_1}^{r_2} r dr \int_{\Phi_1(r_1)}^{\Phi_2(r_2)} \frac{\text{LnS}(D(\Phi, r))}{A} d\Phi \quad (22)$$

On a ensuite d'après l'équation (17) :

$$\sigma = \int_0^{r_{\max}} 2\pi r dr (1 - e^{-\ell(r)}) \quad (23)$$

La section efficace d'inactivation cellulaire ainsi calculée est présentée sur la figure 9.

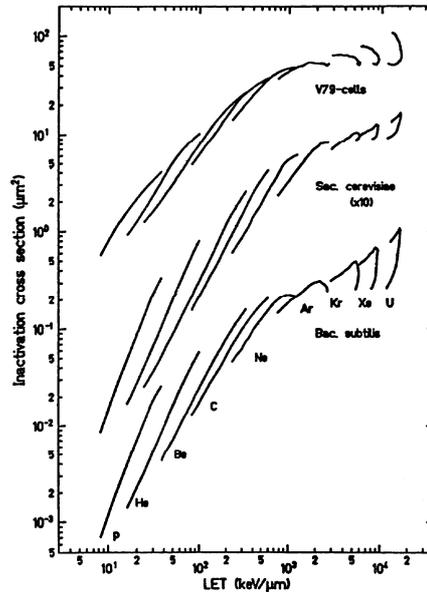


Figure 9 : Courbes d'inactivation cellulaire par ions prédites par le modèle de trace amorphe⁸⁾ pour des cellules de mammifère, de levure et des spores de bactérie.

Le modèle reproduit assez bien les sections efficaces d'inactivation expérimentales. En particulier une baisse des sections efficaces à grand TEL est obtenue. Ceci provient du fait qu'à grand TEL, donc à faible vitesse d'ion incident (Equ.5), les électrons secondaires ont une plus faible énergie maximum (Equ.6), ainsi le rayon de trace de l'ion « rétrécit » et la borne supérieure d'intégration diminue dans l'expression de la section efficace (Equ.13). Cependant le modèle de trace amorphe repose sur une base fautive à savoir l'utilisation de la relation dose-effet des rayons γ , supposée universelle. Nous avons vu que cette relation dépend en fait de la nature du rayonnement (Fig. 6).

En conclusion, les modèles de trace amorphe ont actuellement des applications importantes en radiothérapie car ils permettent de bien reproduire -voire de prédire- les EBR. Ils sont cependant des modèles phénoménologiques et non mécanistiques.

4°) Modèles de clusters d'ionisations de fins de traces de D. T. Goodhead⁹⁾

Les modèles les plus récents sont basés sur la considération de l'énergie déposée sur l'ADN donc au niveau du nanomètre. A cette échelle la trace est très inhomogène : il apparaît des grappes (ou clusters) d'ionisations.

Le modèle de clusters de fins de traces repose sur l'idée que l'effet biologique des rayonnements ionisants est essentiellement dû aux microdépôts d'énergie intenses (grappes d'ionisations) produits par les particules ionisantes, et tout spécialement à la fin de leur parcours. On rappelle en effet que D. T. Goodhead a mis en évidence le fait que les rayons X ultra-mous du carbone, d'énergie 278 eV, ou ceux de l'aluminium, d'énergie 1.5 keV, ont des EBR de mort bien supérieures à celles des rayons X et γ de grande énergie (Fig.6). Or ces électrons de faible énergie ont un pouvoir d'arrêt élevé et un parcours réduit (de l'ordre de quelques nanomètres) (Tableau I). Ils peuvent donc engendrer des grappes d'ionisations localisées et intenses et miment en cela les fins de trace des électrons secondaires en général.

Type de rayonnement	Energie des photons (keV)	Parcours des électrons secondaires (nm)
X ultramous {	raie K du carbone	< 7
	raie K de l'aluminium	< 70
	raie K du titane	\cong 550
Raie K du cuivre	8,0	\cong 1500

Tableau I : Parcours dans l'eau d'électrons de différentes énergies (en nm)

L'emploi de simulations Monte Carlo pour le transport des électrons dans l'eau permet de faire une étude détaillée de la distribution statistique des divers types de grappes

d'ionisations. Les dimensions *a priori* envisagées pour ces clusters efficaces correspondent à deux types de sites supposés sensibles : segment d'ADN, représenté schématiquement par un cylindre de longueur et de diamètre 2 nm, nucléosome représenté schématiquement par un cylindre de diamètre 10 nm et de longueur 5 nm.

Les simulations Monte Carlo permettent de déterminer la fréquence des dépôts d'énergie supérieure à un seuil donné dans ces cylindres (figures 10 et 11).

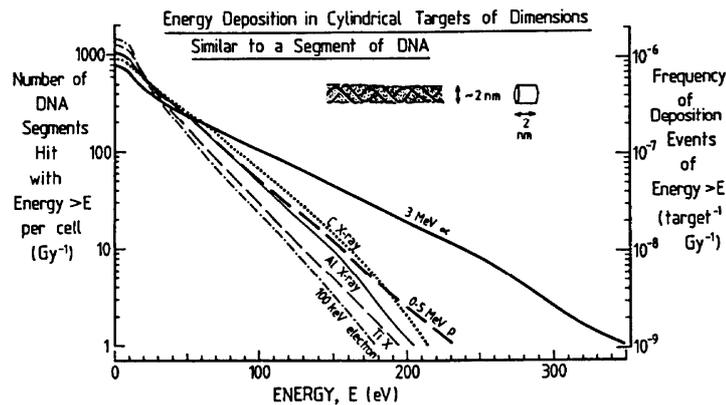


Figure 10 : Calcul Monte-Carlo⁹⁾ de la fréquence absolue de dépôts d'énergie supérieure à une énergie E , dans un segment d'ADN de 2nm.

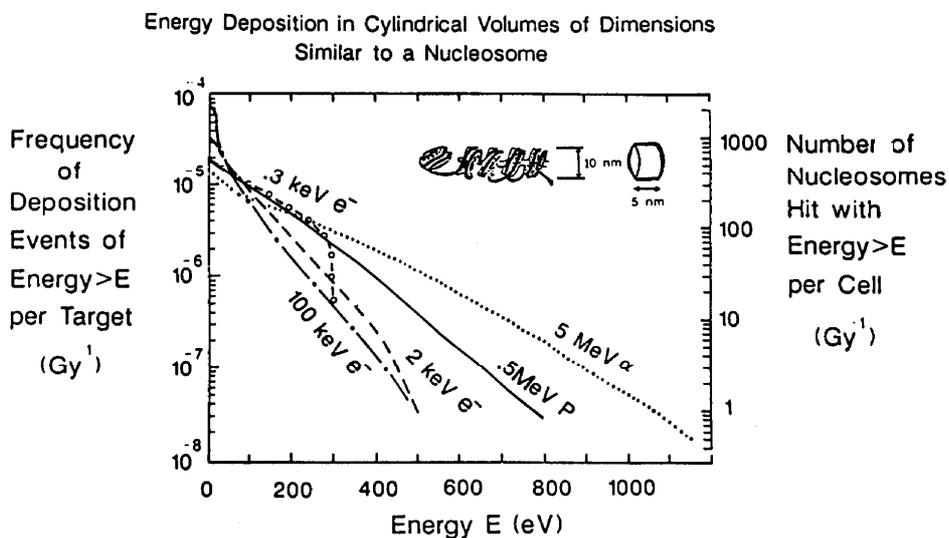


Figure 11 : Calcul Monte-Carlo¹⁰⁾ de la fréquence absolue de dépôts d'énergie supérieure à une énergie E , dans un volume cylindrique représentant un nucléosome.

En comparant la fréquence de dépôts d'énergie seuil donnée dans un volume donné et l'EBR de mort, on constate que pour les particules de bas TEL, il existe une corrélation entre EBR de mort et dépôts ≥ 100 eV dans un segment d'ADN et pour les particules de haut TEL une corrélation entre EBR de mort et dépôts $\geq 300-400$ eV dans un nucléosome. De plus, en

prenant une efficacité létale d'environ 4% pour ces microdépôts, on retrouve exactement le nombre expérimental d'événements létaux (figures 12 et 13).

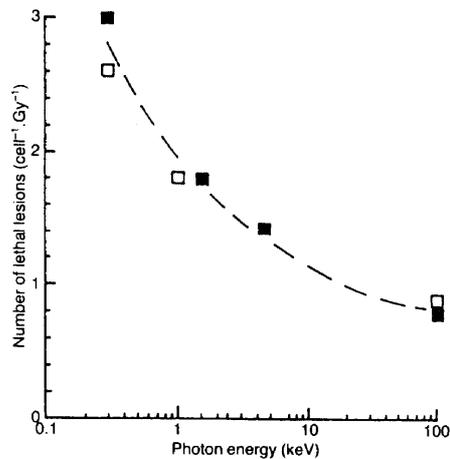


Figure 12 : Comparaison¹¹⁾ du nombre expérimental de lésions létales (carrés pleins) engendrées par des rayons X de différentes énergies et de la fréquence pondérée de 4% des dépôts d'énergie supérieurs à 100 eV dans un segment d'ADN.

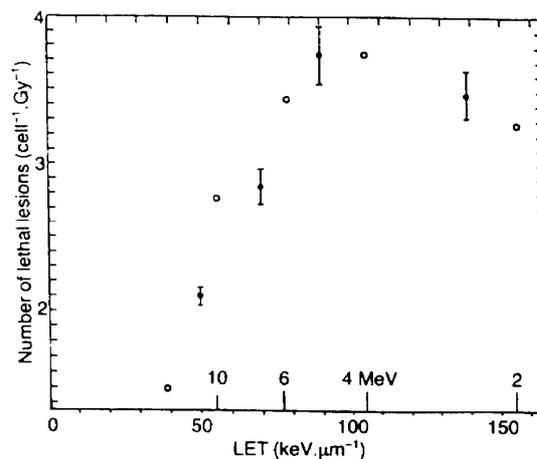


Figure 13 : Comparaison¹¹⁾ du nombre expérimental de lésions létales créées par des particules α de divers TEL (cercles pleins) et de la fréquence pondérée de 4% des dépôts d'énergie supérieurs à 340 eV dans un nucléosome (cercle vide).

Il est donc postulé que ces microdépôts constituent les événements physiques critiques.

En réalité, les expériences récentes, détaillées ci-dessous, ont montré que le modèle est mis en défaut sur deux points très importants :

- il s'avère incapable d'expliquer la forte discontinuité d'EBR des rayons X ultra-mous qui apparaît au passage du seuil K du carbone (290 eV, Fig.16).

- pour les ions de très haut TEL ($U \sim 14000 \text{ keV}/\mu\text{m}$), il est incapable de reproduire la baisse caractéristique d'efficacité létale (Fig.7) et surestime la production d'événements létaux d'un facteur 20 environ¹²⁾.

5°) Modèle des événements de cœur (ou de clusters K)^{13), 14), 15)}

Plus récemment l'attention s'est focalisée sur un autre type de microdépôts, à savoir les clusters d'ionisations liés à la création d'une lacune en couche interne des atomes de l'ADN. En effet, pour des ions de divers TEL, il a été observé une forte corrélation entre les sections efficaces d'inactivation cellulaire et celles d'ionisation en couche interne, dites « K », des atomes de l'ADN : couches K des atomes de carbone (C), azote (N), oxygène (O), K et L du phosphore (P).

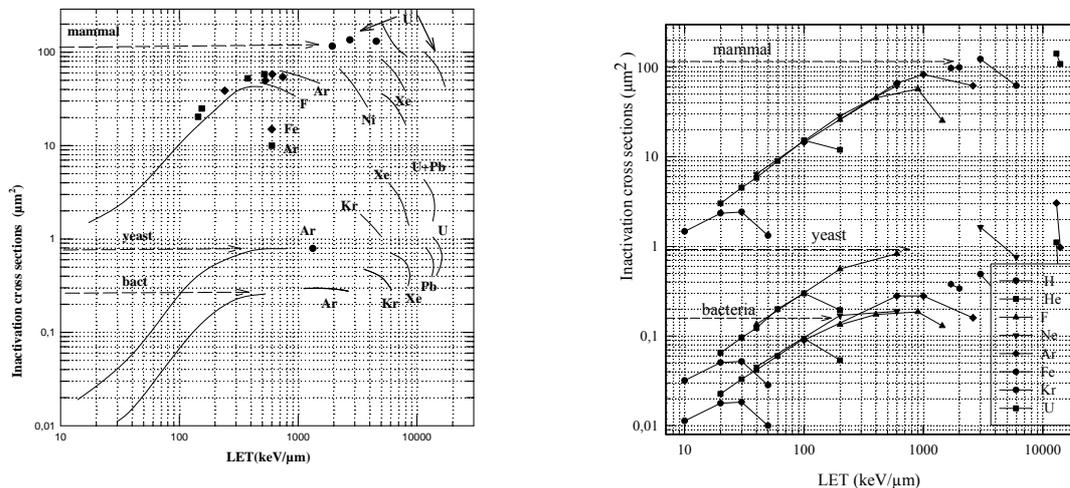


Figure 14 : Sections efficaces expérimentales d'inactivation de cellules de mammifères, levures et spores de bactéries (à gauche) et (à droite) sections efficaces calculées¹³⁾ d'après la formule (17) avec $n(r)$ nombre d'événements « K » créés sur l'ADN par un ion passant au paramètre d'impact r et $\epsilon=6\%$.

Les caractéristiques des courbes de sections efficaces d'inactivation correspondent à des propriétés intrinsèques des sections efficaces d'ionisation en couche interne : croissance quasi-linéaire à bas TEL (en représentation log-log) puis passage par un maximum pour une vitesse d'impact de l'ion de l'ordre de la vitesse orbitale des électrons K.

En fait, l'efficacité des événements "K" sur l'ADN n'est pas surprenante car ceux-ci conjuguent interaction physique la plus intense et site cellulaire le plus stratégique. En effet aux multiples ionisations créées au site même d'interaction par relaxation Auger simple et double s'ajoutent celles induites par les deux électrons éjectés -l'électron Auger et l'électron

secondaire- tous deux dans la gamme d'énergies très ionisantes de quelques centaines d' eV (Fig.15). Les événements « K » peuvent donc engendrer des CDB complexes, non réparées ou mal réparées par la cellule.

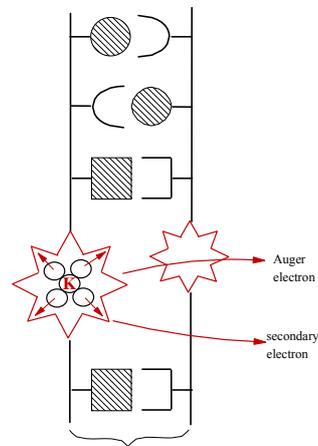


Figure 15 : Schéma d'un événement « K » sur l'ADN

Les événements « K » ont cependant longtemps été négligés en raison de leur rareté : quelques 0.1 % des événements induits par les rayonnements usuels (rayons X durs γ , électrons, ions).

Leur rôle biologique peut être directement testé à l'aide des rayons X ultra-mous fournis par les sources de rayonnement synchrotron. En effet :

- Ces rayons X ont la propriété unique, inverse de celle des particules chargées, d'interagir avec la matière biologique préférentiellement par ionisation en couche interne : la proportion de ce type d'interactions va de 30% à 250 eV à 94% et plus au delà de 800 eV.

- En choisissant une énergie de rayonnement supérieure de quelques centaines d'eV à celle d'un seuil K, il est possible d'ajuster l'énergie de l'électron secondaire accompagnant l'électron Auger et donc de « simuler » expérimentalement les événements « K » créés dans la trace des particules ionisantes usuels.

- Enfin, la variation de l'EBR des rayons X autour du seuil K de C fournit un test décisif des effets biologiques des événements « K » sur l'ADN. En effet le rendement de ces événements par unité de dose dans la cellule est environ deux fois plus important après le seuil K de C qu'avant. Cette propriété résulte de la grande abondance du carbone dans l'ADN (37% au lieu de 11% dans le milieu cellulaire). Si les événements « K » sur l'ADN sont des vecteurs importants d'effets biologiques, leur signature doit être l'apparition d'un accroissement abrupt d'EBR au passage du seuil K du carbone.

Les expériences^{14), 15)} ont de manière reproductible démontré l'existence effective d'un accroissement d'EBR d'un facteur 2 (à $\pm 20\%$) entre 250 eV et 340 eV (Fig.15).

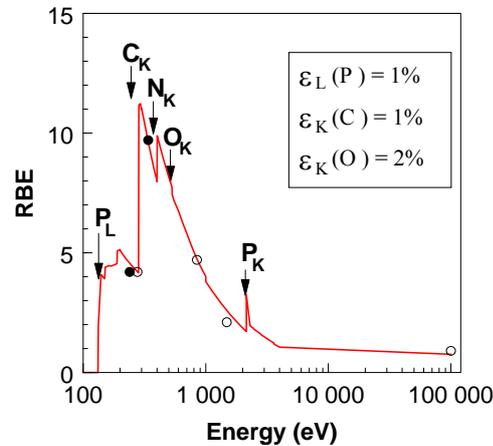


Figure 16 : EBR des rayons X ; la ligne continue représente les prédictions du modèle K, les cercles pleins correspondent aux résultats expérimentaux^{14), 15)}.

Ces expériences ont été reproduites avec des cellules humaines et donnent le même accroissement. Cet effet, absolument inexplicable dans toute autre théorie antérieure, et en particulier dans la théorie des clusters de fin de trace de D.T. Goodhead, est révélateur de la très forte implication des événements d'ionisation en couche interne de l'ADN dans la létalité des rayons X ultra-mous.

Ces expériences ont en outre permis d'estimer l'efficacité létale d'un événement « K » et de montrer que la contribution « K » à la létalité de toutes les catégories de rayonnements ionisants est très forte. Pour les ions par exemple, il a été montré que cette contribution pourrait aller de $\sim 50\%$ à $\sim 100\%$ ¹⁵⁾. Enfin pour les rayons γ et électrons rapides elle apparaît égale à $(75 \pm 25)\%$ (à paraître).

Des résultats récents semblent aussi indiquer un rôle majeur des événements d'ionisation de cœur dans l'induction d'aberrations du type anneaux et dicentriques¹⁶⁾. Il apparaît en effet que les EBR d'aberrations des rayonnements X ultra-mous sont, comme pour la létalité, corrélées aux nombres d'événements « K » produits sur l'ADN.

6°) Conclusion

Les événements de cœur sur l'ADN semblent être des événements-clé pour l'inactivation cellulaire et certains types d'aberrations chromosomiques radio-induites. La détermination de leur contribution exacte à ces effets constitue un challenge majeur pour le futur. Cette connaissance conditionne en effet l'application des résultats à la radiothérapie et à la radioprotection. Elle nécessitera de comprendre ce qui fait la spécificité de ces événements : est-ce par exemple une propension à induire des cassures double-brin d'ADN très complexes ou une capacité à produire plusieurs cassures double-brin dans un rayon de quelques nanomètres ? Enfin il sera important de déterminer si les événements de cœur sur l'ADN sont aussi impliqués dans d'autres phénomènes biologiques majeurs comme l'apoptose (mort cellulaire programmée) et l'instabilité génomique. Ces recherches impliquent une approche concertée en physique, chimie, biologie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) M. Tubiana, J. Dutreix and A. Wambersie, Radiobiologie, Hermann, Paris (1986).
- 2) J. F. Ward, Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology 35 (1988) 95
- 3) M. R. C Mc Dowell and J. P. Coleman, Introduction to the theory of ion collision, North Holland (1970).
- 4) S. Uehara, H. Nikjoo and D. T. Goodhead, Radiation Research 152 (1999) 202
- 5) D. T. Goodhead, J. Thacker and R. Cox, Int.J.Radiat.Biol. 36 (1979) 101
- 6) J. Thacker, R. E. Wilkinson and D. T. Goodhead Int.J.Radiat.Biol. **49**, 645-656 (1986)
- 7) G. Kraft, Nucl.Sci.Appl. 3 (1987) 1
- 8) M. Scholz, G. Kraft, Biophysical modelling of radiation effects, eds K. H.Chadwick, G. Moschini, M. N. Varna, Adam Hilger (1992).185
- 9) D. T. Goodhead, Int.J.Radiat.Biol. 56 (1989) 623
- 10) H. Nikjoo and D. T. Goodhead, Phys.Rad.Biol. 36 (1991) 229
- 11) D. T. Goodhead, H. P. Leehausts, H. G. Paretzke, M. Terrissol, H. Nikjoo, R. Blaauboer, Rad.Prot.Dos. 52 (1994) 217
- 12) C. Champion, A. L'Hoir, M. F. Politis, A. Chetioui, B. Fayard, A. Touati, N.I.M. B 146 (1998) 533
- 13) A. Chetioui, I. Despiney, L. Guiraud, L. Adoui, L. Sabatier, B. Dutrillaux, Int.J.Radiat.Biol 65 (1994) 511

- 14) M. A. Hervé du Penhoat, B. Fayard, F. Abel, A. Touati, F. Gobert, I. Despiney-Bailly, M. Ricoul, L. Sabatier, D. L. Stevens, M. A. Hill, D. T. Goodhead, A. Chetioui, *Rad.Res.* 151 (1999) 649
- 15) B. Fayard, A. Touati, F. Abel, M. A. Hervé du Penhoat, I. Despiney-Bailly, F. Gobert, M. Ricoul, A. L'Hoir, M. F. Politis, M. A. Hill, D. L. Stevens, L. Sabatier, E. Sage, D. T. Goodhead and A. Chetioui *Rad. Res.* 157 (2002) 128
- 16) F. N. Gobert, M. Lamoureux, M.-A. Hervé du Penhoat, M. Ricoul, A. Boissière, A. Touati, F. Abel, M.-F. Politis, B. Fayard, J. M. Guigner, L. Martins, I. Testard, L. Sabatier and A. Chetioui *Int. J. Radiat. Biol.* 80 (2004) 1

REPONSE PRECOCE AUX RAYONNEMENTS IONISANTS : EFFETS MOLECULAIRES ET CELLULAIRES

NATHALIE GAULT

C.E.A.

Direction des sciences du vivant

Département de Radiobiologie et Radiopathologie

18, route du panorama, 92265 Fontenay aux Roses cedex

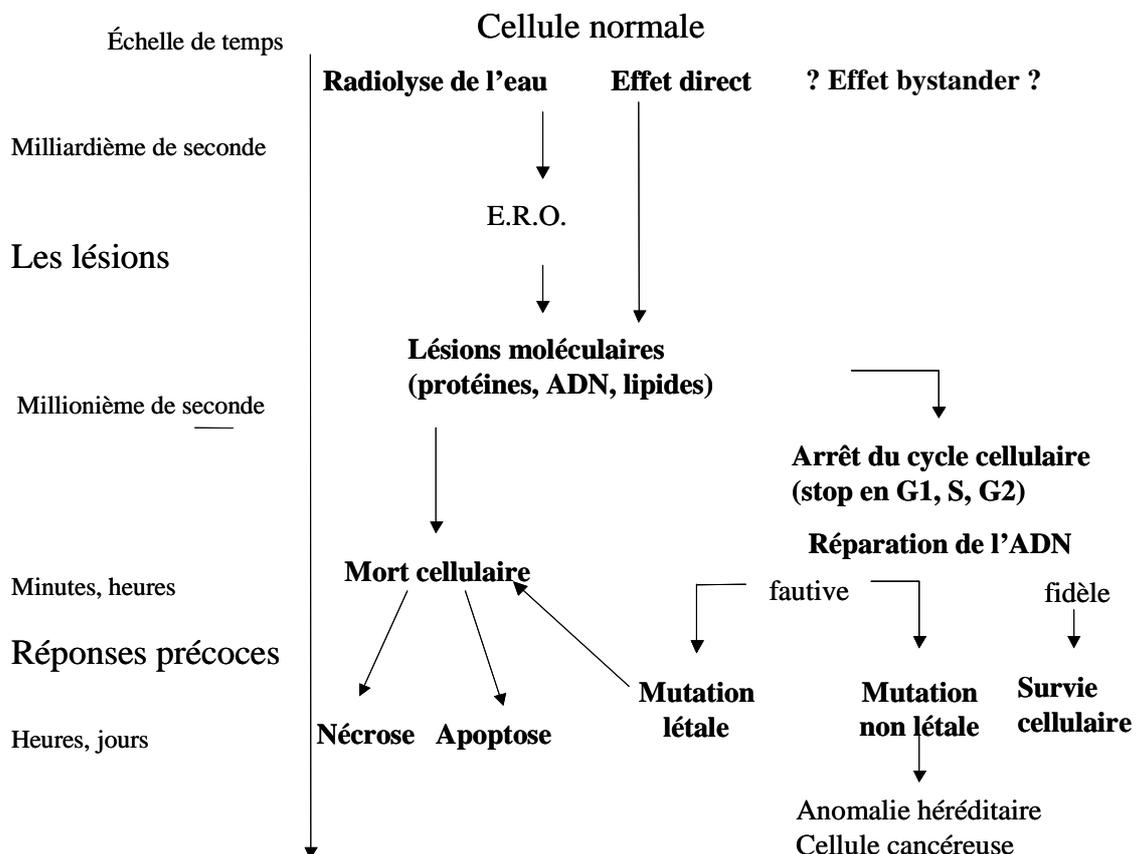
RESUME

Les rayonnements ionisants provoquent par des effets directs et indirects via les radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau, des lésions dans les structures cellulaires par altérations des molécules constitutives d'une cellule (lipides, protéines, acides nucléiques). En raison du rôle important de la molécule d'ADN, les lésions radio-induites de l'ADN sont le plus étudiées. De nombreuses cellules sont capables de répondre efficacement aux lésions de l'ADN provoquées par les rayonnements ionisants dans les minutes, les heures, les jours qui suivent l'agression : réponse précoce. Cette réponse peut aboutir, dans le cas de cellules irradiées en activité mitotique, à l'arrêt à des stades critiques du cycle cellulaire, le temps d'activer les systèmes de réparation des lésions génomiques. Cependant, lorsque les lésions de l'ADN mal ou non réparées persistent durablement, cet état crée un risque de passage de mutations aux cellules filles. La persistance de ces lésions peut aussi engager irréversiblement les cellules vers des processus de mort cellulaire soit par apoptose ou par nécrose. Dans ce cours seront développés les différentes classes de lésions identifiées, les défenses antioxydantes cellulaires puis les différentes molécules clés impliquées dans la réponse précoce après irradiation.

ABSTRACT

Ionizing radiation cause by direct and indirect effects via the free radicals resulting from the radiolysis of water, lesions in cellular structure by alterations of the constitutive molecules of cells (lipids, proteins, nucleic acids). Because of the important role of the DNA molecule, radio-induced DNA lesions are more studied. Many cells are able to respond effectively to the DNA lesions in the minutes, the hours, the days which follow the aggression : early response. This respond can lead, in the case of cells irradiated in mitotic activity, to the stop at critical stages of cell cycle, time to activate the systems of repair of genomic lesions. However, when the badly or not repaired DNA lesions durably persist, this state creates a risk of passage of mutations in the daughter cells. The persistence of these lesions can also engage cells towards processes of cellular death by apoptosis or necrosis. In this lecture will be developed different classes of identified lesions, cellular antioxydant defenses, then the various key molecules involved in the early response after irradiation.

La réponse cellulaire aux rayonnements ionisants est fonction de la dose, du débit de dose, du type de rayonnement, du type cellulaire et de son micro/ macro environnement. La cellule réagit immédiatement à l'atteinte de son ADN dans les minutes, les heures, les jours qui suivent l'agression : **les effets précoces**.



I - Les lésions moléculaires

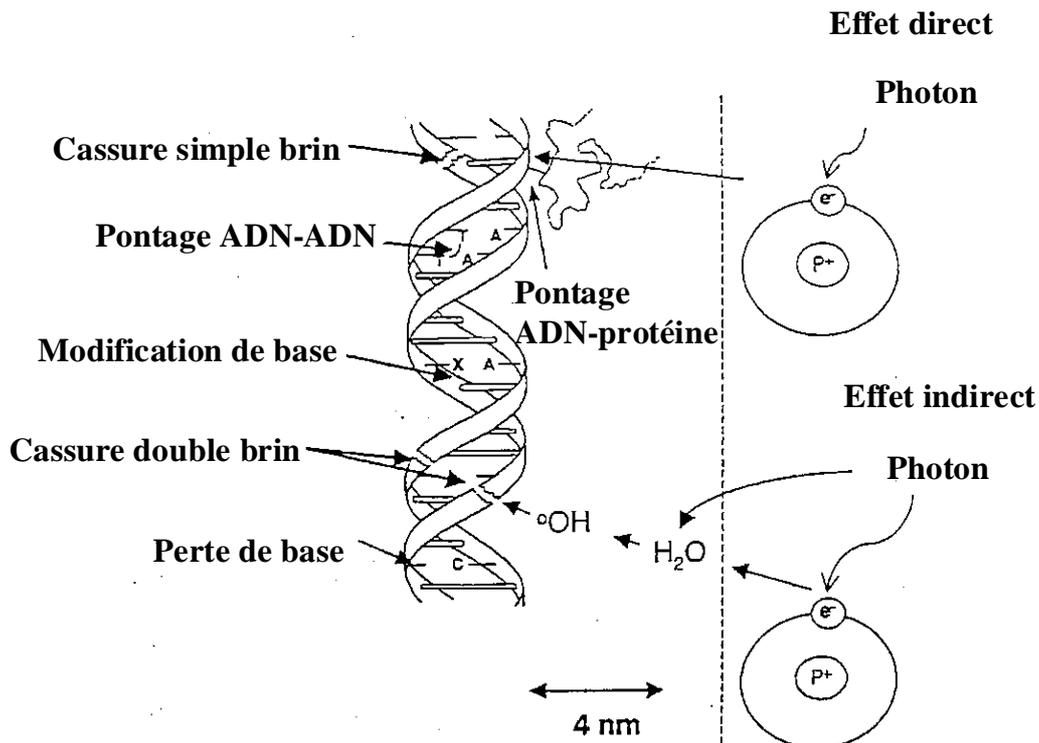
Deux mécanismes sont impliqués :

- le premier fait intervenir un **effet direct** des rayonnements ionisants. Il se traduit par des excitations et des ionisations des atomes et molécules avec lesquels les rayonnements ionisants rentrent directement en collision.

- le deuxième mécanisme est essentiellement **indirect**. Il implique les espèces réactives de l'oxygène provenant de la décomposition des molécules d'eau sous l'effet des rayonnements. Ces espèces réactives sont essentiellement le radical hydroxyle OH^\bullet , dont la réactivité est prédominante.

Toutes les molécules constitutives d'une cellule sont des cibles potentielles: eau, acides nucléiques (ADN), protéines, lipides, carbohydrates.

En raison de la fonction centrale de l'ADN dans la cellule, les lésions de l'ADN ont été les plus étudiées.



Représentation schématique des lésions de l'ADN induites par les effets directs et indirects des rayonnements ionisants

1 - Les lésions produites par les rayonnements ionisants dans la molécule d'ADN

Cinq grands types de modifications qui résultent de ces deux principaux mécanismes ont été identifiés : les cassures de chaînes d'ADN, les modifications de la structure chimique des bases puriques et pyrimidiques, la création de sites abasiques, la formation de pontages ADN-protéines, la formation d'adduits.

1-1 Les cassures

La rupture de la chaîne d'ADN peut se faire sur un brin ou bien sur les deux brins (cassure simple brin ou double brin). Ces deux types de cassures résultent principalement de l'attaque des radicaux OH° sur la liaison sucre-phosphate (réaction d'arrachement d'un atome d'hydrogène au niveau du sucre) mais peuvent être produites également après l'action des radicaux hydroxyles sur les bases pyrimidiques. Si deux cassures proches affectent le même brin, il se produira une perte d'un morceau de la chaîne (gap ou lacunes). Ces lacunes peuvent aussi être générées par l'organisme lors du processus de réparation de l'ADN. La fréquence des cassures est estimée autour de 1000 et 500 / cellule / Gy pour les rayonnements ionisants de bas TEL et de haut TEL respectivement. La fréquence des cassures double brin est plus faible (40 /cellule /Gy pour des rayonnements de bas TEL) : cette lésion étant difficilement réparable, elle est considérée comme la lésion la plus délétère.

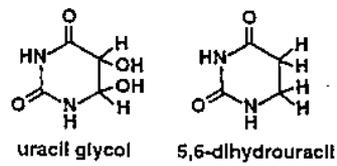
1-2 Les altérations de bases

Ces altérations résultent de l'attaque des radicaux libres, le radical OH° étant le plus réactif. Les réactions principales sont l'addition du radical OH° sur la double liaison des bases en position C_5 et C_6 des bases pyrimidiques (cytosine, thymine) et C_4 et C_8 des bases puriques (adénine, guanine) (80%). Il en résulte une pléthore de bases modifiées qui sont pour certaines stables et pour d'autres instables et se décomposent en produits plus stables. Environ une vingtaine de bases modifiées ont été mises en évidence et dont pour certaines le pouvoir mutagène a été mis en évidence *in vitro*. (Cadet J.¹, Wallace S.²).

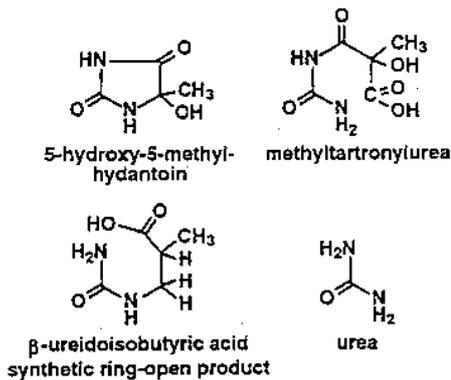
THYMINE RING SATURATION PRODUCTS



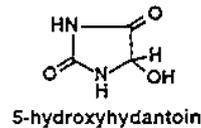
CYTOSINE RING SATURATION PRODUCTS



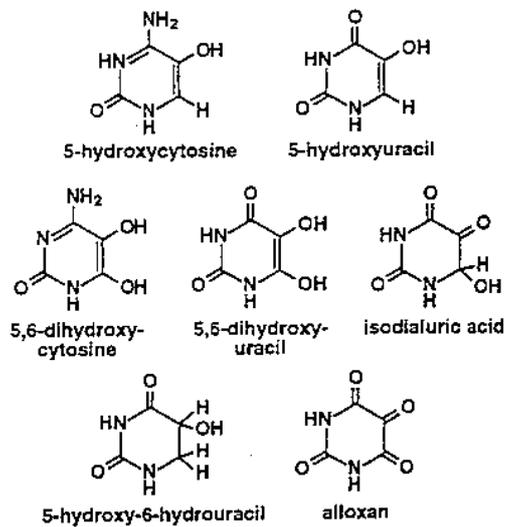
THYMINE RING CONTRACTION, RING OPEN AND RING FRAGMENTATION PRODUCTS



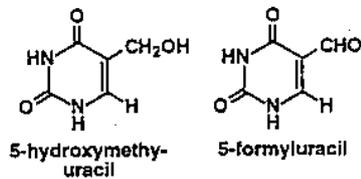
CYTOSINE RING CONTRACTION PRODUCTS



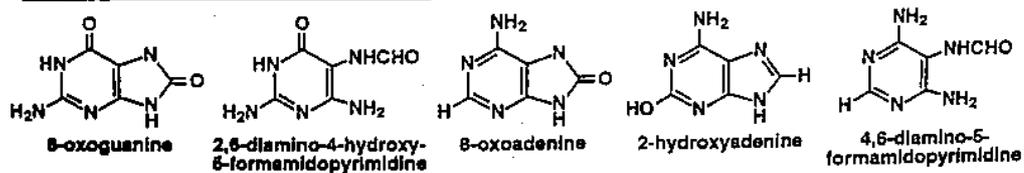
CYTOSINE RING OXIDATION PRODUCTS



THYMINE OXIDATION PRODUCTS

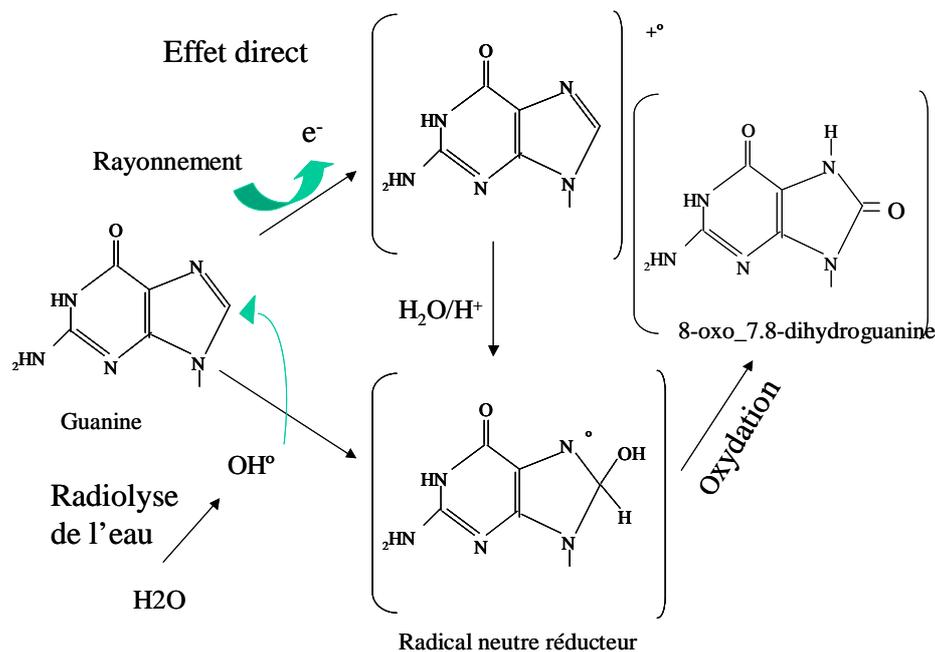


PURINE PRODUCTS



Produits stables typiques produits par l'attaque du radical OH^\bullet sur les bases pyrimidiques et puriques de l'ADN (Wallace S. ²).

Il a été montré que les effets directs produisaient aussi ces mêmes bases altérées mais dans des proportions différentes.



Exemple: cette figure présente le mécanisme simplifié d'oxydation radicalaire de la base guanine conduisant à la formation de 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoGua). Il a été montré que cette modification de l'ADN peut résulter indifféremment d'un effet indirect par addition du radical hydroxyle en position 8 de la guanine ou d'un effet indirect après arrachement d'un électron du noyau purique. (Clefs CEA³)

Certaines lésions de bases peuvent provoquer une déstabilisation de la liaison N-glycosidique reliant la base au squelette sucre-phosphate, cette rupture entraîne l'élimination totale de bases (site abasique). S'il s'agit d'une purine ce processus est appelé dépurination; dans le cas d'une pyrimidine, il est nommé dépyrimidination.

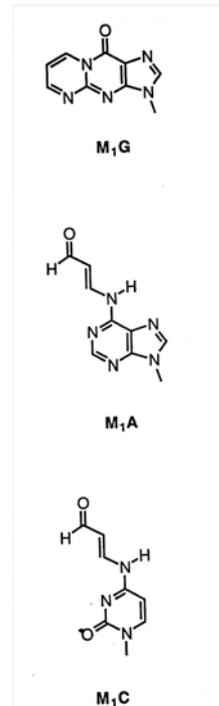
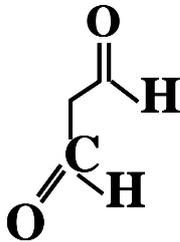
1-3 Les pontages

Les radicaux peuvent aussi être impliqués dans les pontages ADN-protéines quand ils sont produits à la fois dans les protéines et l'ADN. Les pontages ADN-protéines impliquent principalement les acides aminés tyrosine des protéines et les bases pyrimidiques de l'ADN.

1-4 Addition à des bases de l'ADN de produits issus de la peroxydation lipidique

Ces produits issus de la peroxydation lipidique sont en général des aldéhydes et réagissent avec les bases des acides nucléiques pour former de multiples adduits.

MDA : malondialdéhyde

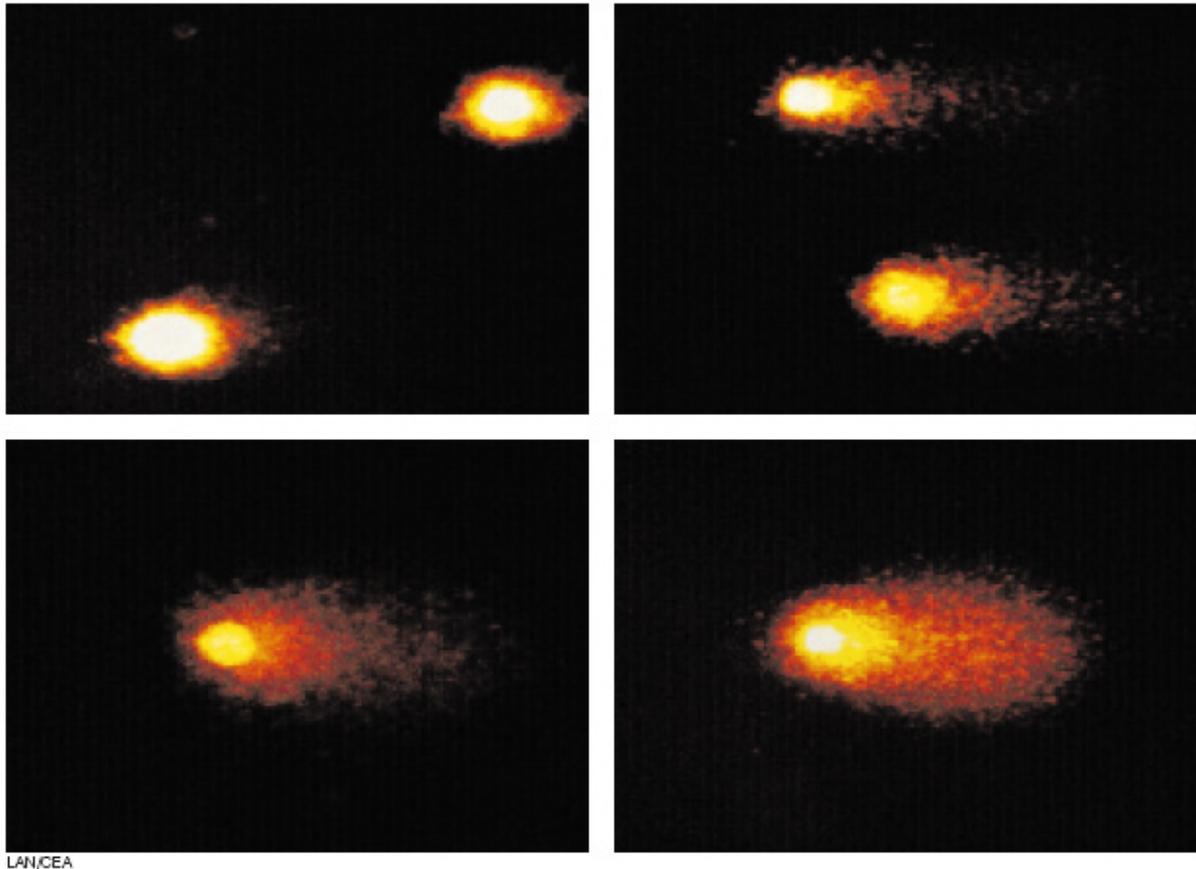


Exemple : formation des adduits MDA-DNA. (Marnett L. ⁴)

1-5 Mise en évidence des lésions de l'ADN

Test des comètes en milieu alcalin (cassures et bases oxydées)

Le test des comètes mesure les cassures de l'ADN et les sites alcali-labiles dans les cellules isolées, exposées à des génotoxiques. Par ailleurs, la digestion de l'ADN par des enzymes spécifiques de la réparation des bases pyrimidiques oxydées (endonucléase III) et des bases puriques (formamido pyrimidine glycolase (fpg)) transforme ces lésions en cassures simple brin de l'ADN, ce qui permet d'étendre le champ d'application de cette méthode.

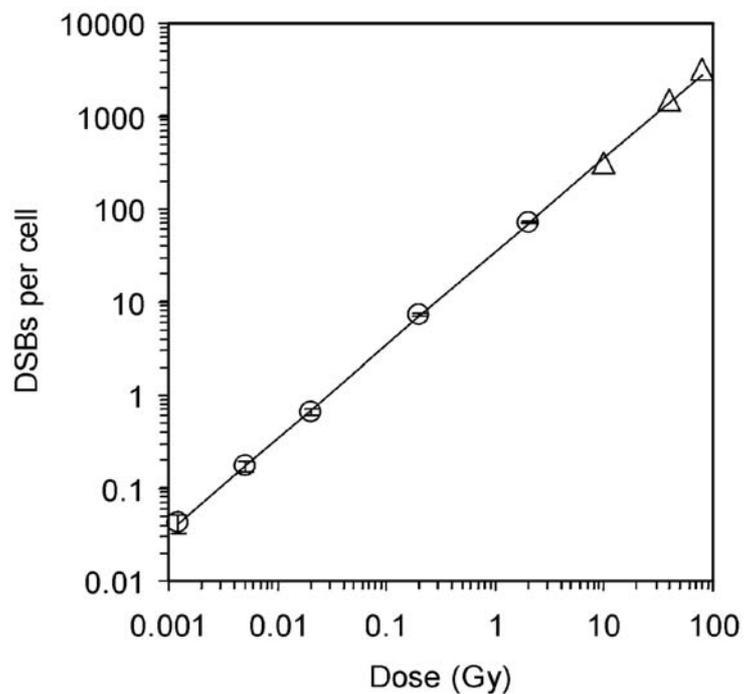


En haut, cellules non irradiées (à droites cellules contrôles traitées avec l'enzyme Fpg); en bas cellules irradiées avec une dose unique de 8 Gy (^{60}Co) (à droite cellules traitées avec l'enzyme Fpg) (clefs du CEA n°43). Les queues de comètes représentent les fragments d'ADN qui ont migré à l'extérieur du noyau. (clefs CEA ³)

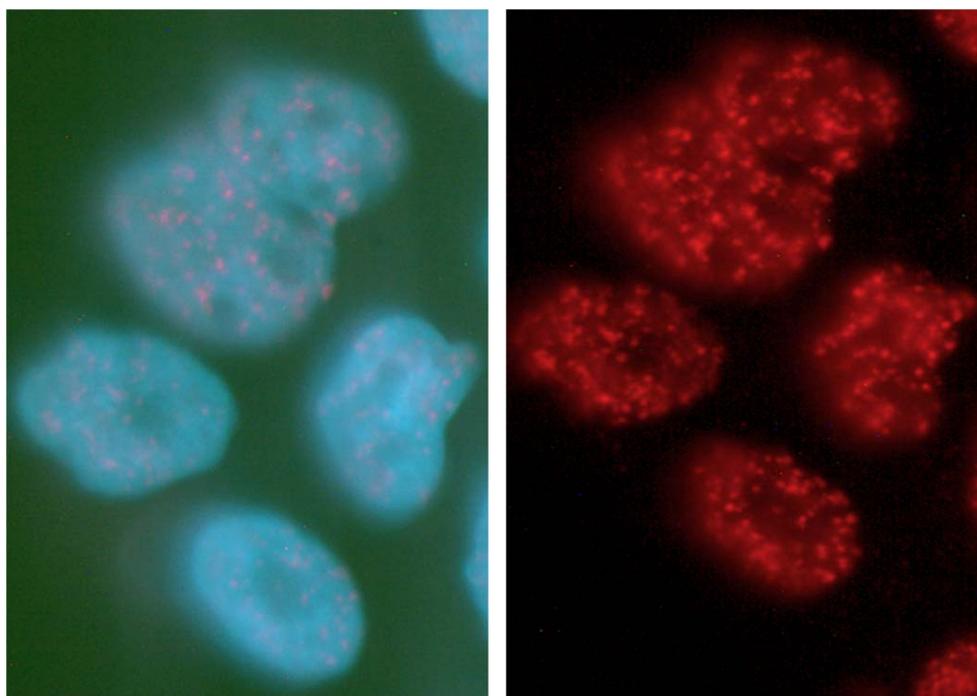
Phosphorylation de la protéine H₂AX (cassures doubles brins)

L'histone H₂AX est une protéine ubiquitaire de la famille des histones H₂A. Une des réponses cellulaires précoces aux cassures double brin de l'ADN est la phosphorylation rapide au niveau de la sérine 139 de la nucléoprotéine H₂AX. En utilisant un anticorps spécifique fluorescent qui reconnaît spécifiquement la forme phosphorylée H₂AX (appelé γ -H₂AX), des foyers fluorescents peuvent être visualisés aux sites des CDB induits (un foyer représentant plusieurs centaines de molécules γ -H₂AX au niveau d'une CDB).

Les travaux de Rothkamm *et al* (Rothkamm K. ⁵) montrent que les cassures double brin peuvent être détectées après des doses aussi faibles que 1mGy.



Induction des CDB dans les cellules MRC-5. (Rothkamm K.,⁵): cercles: CDB analysées par analyse H2AX; triangle : CDB par analysées PFGE.



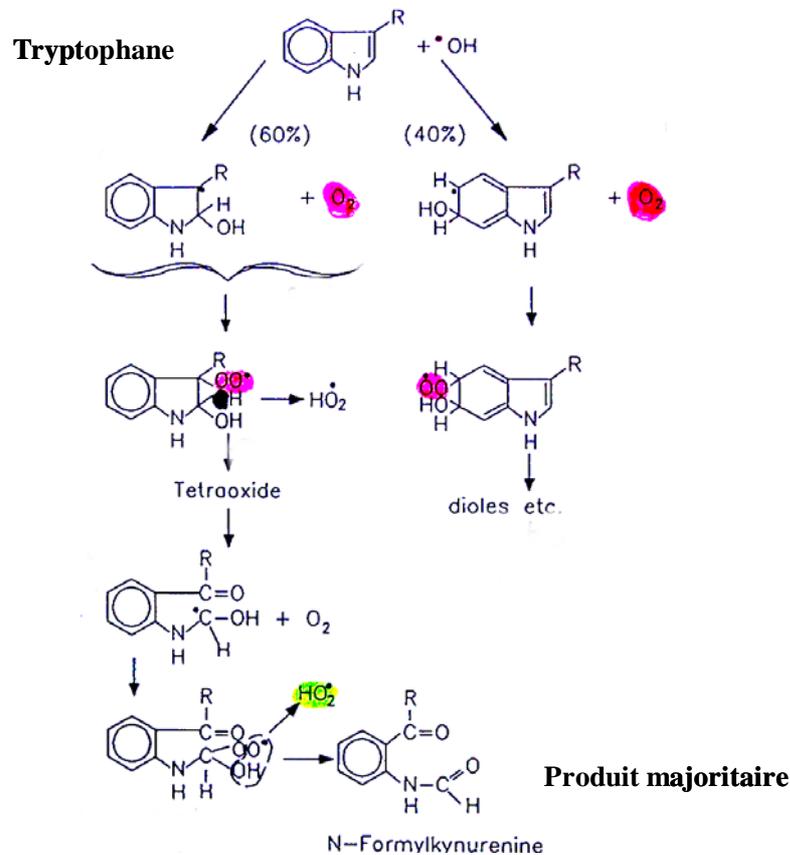
Induction des CDB dans les cellules HaCaT irradiées avec une dose de 6 Gy (Cs^{137}).

2 - Les autres molécules cibles

2-1 Les lésions des protéines

Il a été montré que 90% des lésions produites par les rayonnements ionisants étaient dus à l'attaque des radicaux issus de la radiolyse de l'eau. Ils entraînent essentiellement des réactions d'oxydation des protéines. Tous les acides aminés sont susceptibles d'être oxydés par les E.R.O. (espèces réactives de l'oxygène). Les radicaux OH^\bullet réagissent peu avec la liaison peptidique, en revanche ils vont facilement s'ajouter sur les doubles liaisons présentes dans certains résidus :

histidine \longrightarrow 2 oxo histidine
tyrosine \longrightarrow DOPA
tryptophane \longrightarrow N formylkynurenine

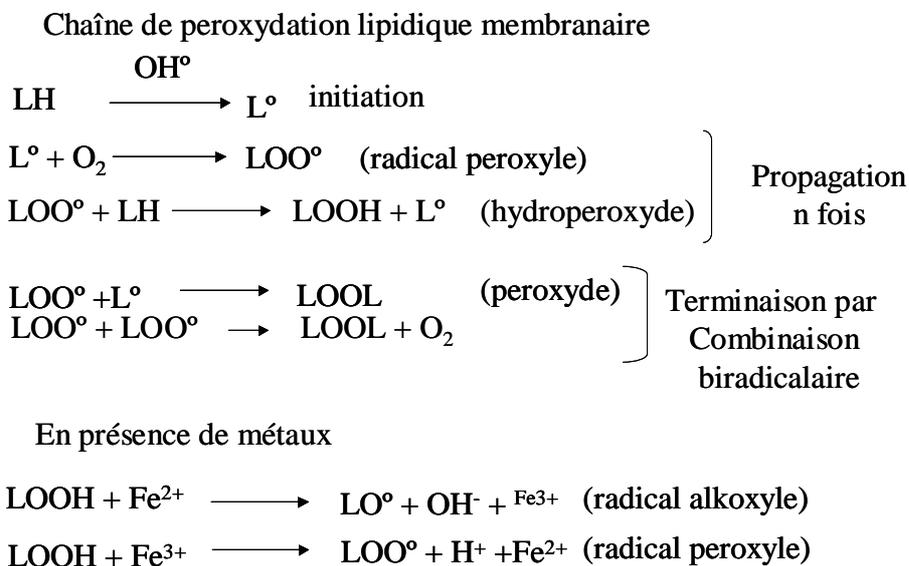


Exemple : action des radicaux hydroxyle sur le tryptophane (Getoff ⁶)

Les dommages oxydatifs des acides aminés mènent à des modifications de la structure II et III des protéines : dénaturation, fragmentation, formation d'agrégats. Les protéines endommagées peuvent être dégradées par le protéasome (complexe multienzymatique exprimée dans le cytoplasme et noyau de toutes les cellules eucaryotes). Cependant, les agrégats sont résistants à la dégradation protéolytique, entraînant une accumulation d'agrégats de protéines qui inhibe graduellement le protéasome.

2-2 Les lésions des lipides

La peroxydation lipidique est une réaction en chaîne, initiée par l'attaque d'un radical R tel que le radical hydroxyle sur un acide gras insaturé (LH) (abstraction d'un atome d'hydrogène). Dans un environnement aérobique, l'oxygène s'additionne sur le radical lipide pour donner le radical peroxyde (LOO°). Une fois initié, le radical peroxyde peut propager la réaction en chaîne de peroxydation par abstraction d'un atome d'hydrogène d'un autre acide gras insaturé. L'hydroperoxyde, (LOOH) peut être décomposé en d'autres espèces réactives : radical alkoxy, (LO°), aldéhydes (malonyldialdéhyde), alcanes ...



Les conséquences de la peroxydation des lipides membranaires sont nombreuses. Les membranes deviennent rigides, perdent leur perméabilité sélective, et sous conditions extrêmes, peuvent perdre leur intégrité. Les produits de la peroxydation (particulièrement les aldéhydes) peuvent diffuser à travers les membranes et atteindre d'autres compartiments

cellulaires. Ces aldéhydes peuvent agir comme agent de pontage et peuvent jouer un rôle dans l'agrégation des protéines. Il a été observé que les produits de la peroxydation lipidiques inhibaient les fonctions enzymatiques. De telles modifications entraînent des perturbations fonctionnelles des cellules pouvant aboutir à la mort cellulaire.

3 - Particularité des rayonnements ionisants : sites multiples de lésions

Lors du dépôt d'énergie du rayonnement ionisant, la formation de lésions multiples dans un environnement très proche est susceptible de se produire = sites multiples de lésions localisées (L.M.D.S.). Ils se composent de plusieurs simples lésions définies précédemment, localisées à quelques paires de base de distance sur le même brin d'ADN ou sur les 2 brins d'ADN. (Ward J. ⁷)

Exemple la cassure double brin de l'ADN

La complexité de ces L.M.D.S. dépend du T.E.L. du rayonnement ionisant. Ces lésions sont difficilement réparables ou non réparables ce qui explique l'effet cytotoxique des rayonnements ionisants par rapport à d'autres agents génotoxiques.

II - Le métabolisme oxydatif

La molécule d'oxygène par sa structure chimique est à l'origine de la formation d'espèces « intermédiaires » appelées espèces réactives de l'oxygène (E.R.O. ou radicaux libres). Ces E.R.O. comprennent :

- des espèces radicalaires OH° , $\text{O}_2^{\circ-}$ (espèces chimiques possédant 1 électron libre ce qui leur confère une grande réactivité)
- des espèces non radicalaires H_2O_2 et ROOH

1 - Origine endogène des espèces radicalaires.

Le métabolisme cellulaire aérobie normal produit de façon constitutive de faibles quantités d'E.R.O.

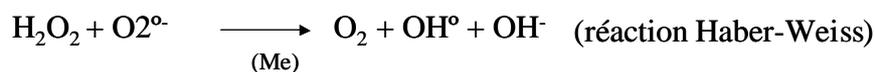
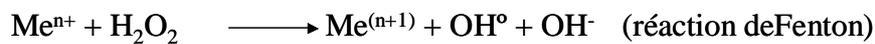
La chaîne respiratoire mitochondriale

Elle peut produire de faible quantité d'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) rapidement dismuté en H_2O_2 soit spontanément, soit sous l'action de superoxyde dismutases. Le peroxyde présente une faible réactivité chimique et est capable de diffuser à travers les membranes. En présence de métaux de transition, il est capable de générer le radical hydroxyle OH° .

Dismutation de l'ion superoxyde



Le radical Hydroxyle



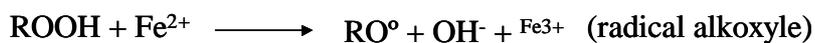
En présence de molécules organiques, le radical OH° peut générer des peroxydes organiques. Ces composés sont capables de générer en présence de fer des radicaux alkoxyde (RO°) ou des radicaux peroxyde (ROO°). Le radical peroxyde présente une faible réactivité lui conférant la capacité de diffuser à travers les membranes biologiques.



Réaction en chaîne et formation



En présence de métaux



Enzymes cellulaires impliquées dans différents processus métaboliques oxydatifs

NADPH cytochrome P450 liée au réticulum endoplasmique lisse impliquée dans les processus de détoxification; enzymes solubles du cytoplasme Xanthine oxydase ou la flavoprotéine déhydrogénase.

Production au cours de processus physiologiques

La phagocytose : lors de la phagocytose d'une particule étrangère, les cellules phagocytaires (macrophages ou neutrophiles polynucléaires) créent dans le phagosome un environnement propice à l'élimination du corps étranger. Ainsi une grande quantité de E.R.O. est produite par le complexe NADPH oxydase et contribuent à l'inactivation de la particule étrangère.

Une variété de cytokines et de facteurs de croissance qui se lient à différents récepteurs peut générer des E.R.O. dans les cellules non phagocytaires (Thannickal V. ⁸).

2 - Origine exogène des espèces radicalaires.

Une production d'E.R.O. peut être engendrée par l'exposition à divers agents environnementaux physiques ou chimiques (rayonnements ionisants, U.V., tabac, alcool, ...).

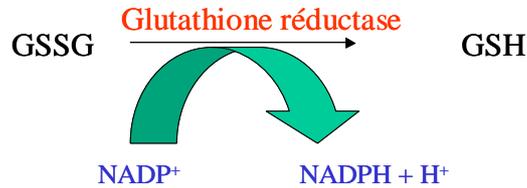
En raison des dommages potentiels que peuvent engendrer les E.R.O. sur les différentes biomolécules (ADN, protéines, lipides), plusieurs systèmes de défenses cellulaires antioxydants sont présents dans les cellules. En complément de ces systèmes de défense, l'organisme possède également des systèmes de réparation et d'élimination des molécules endommagées par l'attaque radicalaire.

3 - Les défenses anti-oxydantes non enzymatiques

Le glutathion (GSH)

Ce tripeptide possédant un groupement thiol présente de nombreuses fonctions cellulaires. La forme réduite joue un rôle dans la détoxification en réagissant avec H_2O_2 ou ROOH.

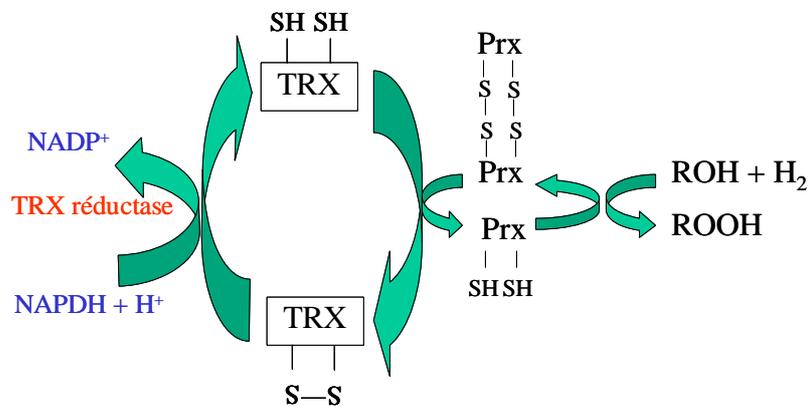
Le système glutathion



La thioredoxine (TRX)

C'est une petite protéine multifonctionnelle. Tout comme le GSH cette protéine joue un rôle clé dans le maintien du statut redox de la cellule. C'est un donneur d'électrons pour les peroxydoxines ce qui leur confère un rôle important dans la réduction des peroxydes.

La Thioredoxine (TRX)



Un grand nombre de composés de faible poids moléculaire sont d'importants anti-oxydants biologiques. Ils peuvent être:

α tocophérol, de nature lipophile, qui est exclusivement localisé dans les membranes cellulaires. Son rôle est de bloquer la réaction en chaîne de la peroxydation lipidique en piégeant les peroxydes d'acides gras. Il piège également OH° , O_2° .

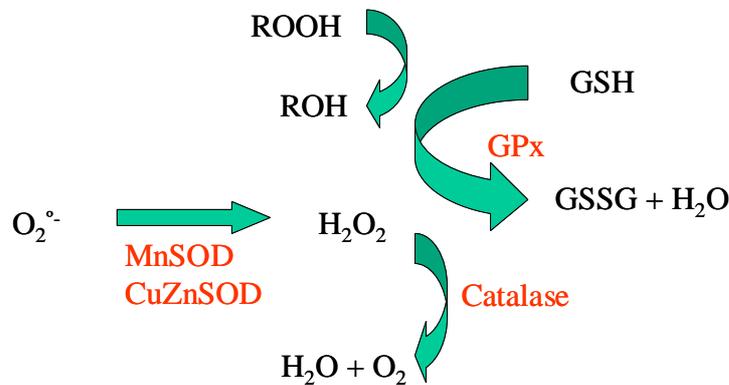
acide L ascorbique, de nature hydrophile, réducteur OH° , O_2°

4 - Les défenses antioxydantes enzymatiques

Ces systèmes comprennent les superoxydes dismutases (SOD), la catalase et les glutathion peroxydases (GPx). Les SOD sont responsables de la dismutation de $O_2^{\cdot -}$ en H_2O_2 .

Le peroxyde d'hydrogène est ensuite réduit en H_2O et en O_2 par la catalase soit transformé en H_2O lors d'une réaction couplée au GSH par GPx (glutathion peroxydase). La GPx peut également réduire les peroxydes organiques.

Le système enzymatique antioxydant



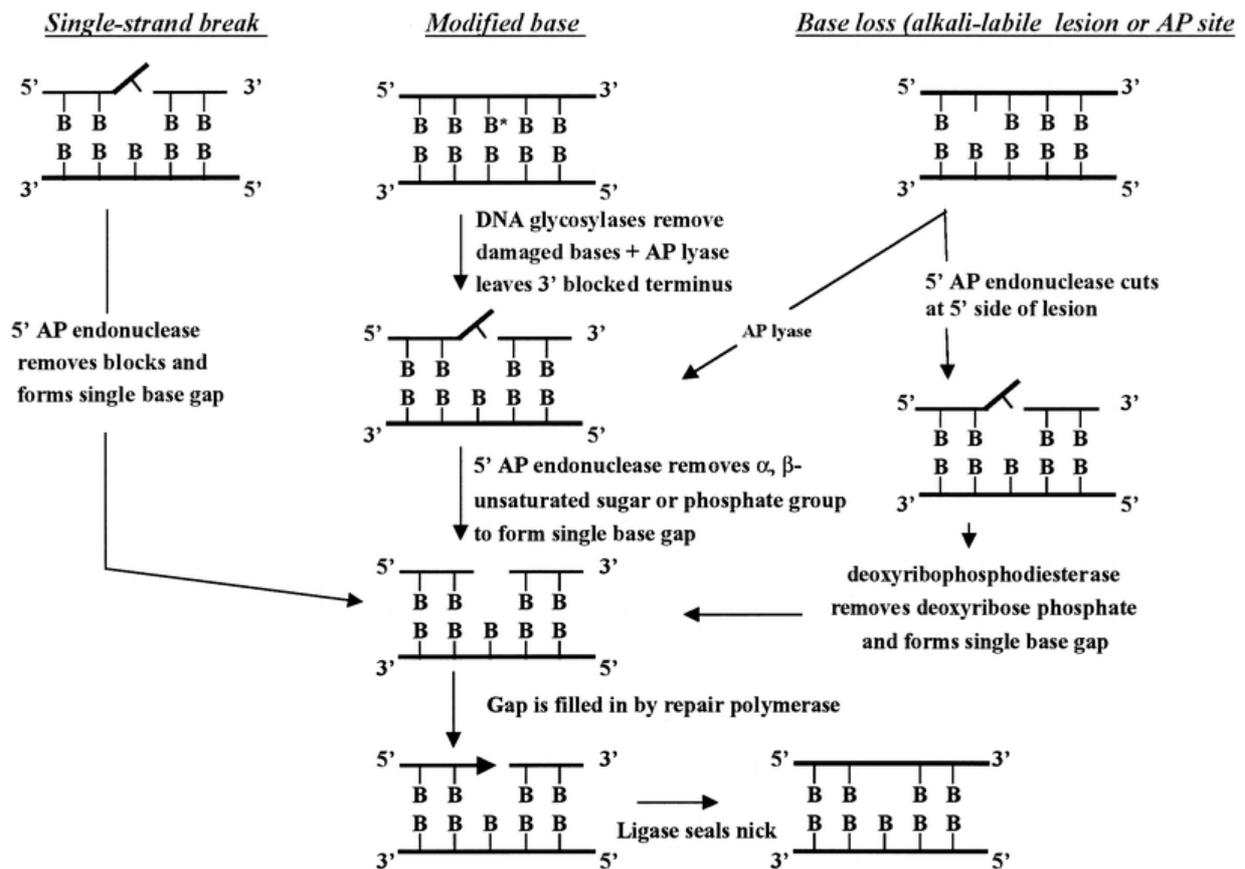
5 - Les systèmes de réparation

Il existe des systèmes de réparation dits directs ou indirects. La réparation directe a été démontrée seulement pour quelques classes de molécules oxydées.

Les résidus cystéines des protéines sont très sensibles à l'oxydation. Lorsque deux résidus cystéines d'une même protéine ou de deux protéines sont proches, par oxydation ils forment souvent des ponts disulfure menant à l'inactivation des enzymes ou des protéines. Ces ponts disulfure intra ou intermoléculaires peuvent être réduits par des enzymes appelées disulfides réductases présentes dans les cellules. L'oxydation des résidus méthionine en méthionine sulfoxyde peut provoquer la perte de fonction protéique et/ou enzymatique. Ces résidus méthionine peuvent être régénérés par une enzyme (méthionine sulfoxyde réductase) et restaurer les fonctions des protéines.

La réparation indirecte implique deux étapes distinctes: la reconnaissance et l'excision l'élimination ou la dégradation de la molécule endommagée, ou d'une partie de la molécule endommagée, puis son remplacement.

Exemple : la réparation par excision - resynthèse (BER), mécanisme principal qui permet aux cellules de corriger divers types de lésions produites au niveau des bases de l'ADN. Le modèle largement admis pour le mécanisme de réparation BER impliquent 5 réactions séquentielles. (Fortini P. ⁹).



Représentation schématique du système BER (Pouget J-P. ¹⁰)

Des mécanismes de réparation indirects existent également pour les protéines et les lipides membranaires oxydés (Davies K. ¹¹).

6 - Le rôle physiologique des E.R.O.

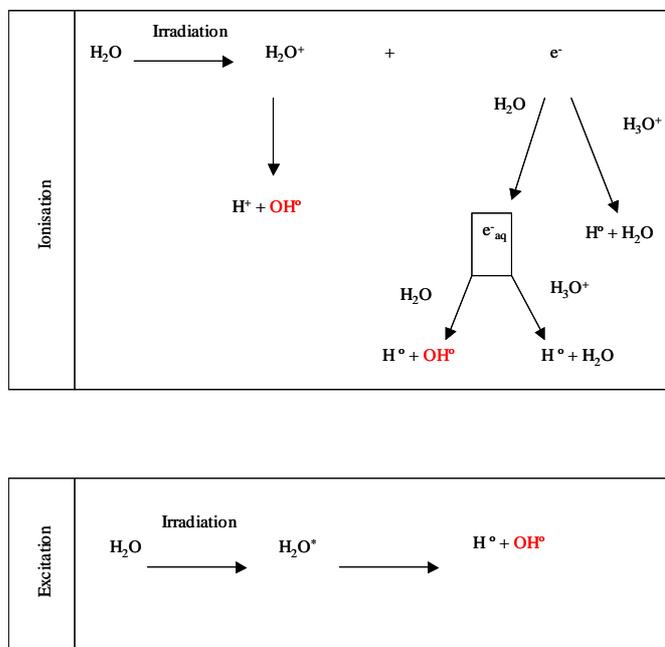
Bien que le rôle physiologique de la production basale des E.R.O. n'est pas connu, de nombreux travaux suggèrent que les E.R.O. formés via l'activité métabolique jouent un rôle de second messagers dans les voies de signalisation impliquées dans la prolifération et la différenciation cellulaire (Thannickal⁸, Barrett¹²).

7 - Le stress oxydant radio-induit

Les E.R.O. sont maintenus dans des conditions étroites dans l'organisme. Dans certaines conditions, (réponse inflammatoire, exposition à des chimiques, rayonnements ionisants...), l'équilibre entre la production des E.R.O. et leur élimination par les systèmes antioxydants peut être rompu. Dans la majorité des cas, l'augmentation de la teneur en E.R.O. provient d'une production massive d'espèces oxydantes excédant les capacités des systèmes antioxydants à les éliminer.

8 - Origine des E.R.O. radio-induits

Les espèces radicalaires sont essentiellement produites au cours de la dissociation radiolytique de l'eau.



Représentation schématique des étapes de la radiolyse de l'eau (Tubiana¹³)

A partir de ces radicaux, il se produit un certain nombre de réactions. Après la phase de décomposition radicalaire de l'eau, les espèces radicalaires produites (OH° et H°), soit se recombinent (H_2 , H_2O , H_2O_2), ou soit diffusent avant de réagir. Les réactions qui succèdent à la formation de radicaux libres dépendent du TEL du rayonnement ionisant, de la présence d'oxygène et de la présence de molécules organiques.

Pour les rayonnements de haut TEL, le nombre d'ionisation est grand donc la probabilité de recombinaison des radicaux libres formés est élevée, ainsi la probabilité de la réaction:



est importante si les ionisations sont très rapprochées (grappes d'ionisations).

En présence d'oxygène, un certain nombre de réactions avec les radicaux produits lors de la radiolyse de l'eau ou de la peroxydation lipidique peut se produire, générant d'autres espèces radicalaires, et des peroxydes:



(durée de vie plus longue que OH° donc peut diffuser plus loin). H_2O° peut se recombinaison pour donner H_2O_2 . En présence de molécules organiques, des radicaux organiques se produisent, générant des peroxydes.

Les E.R.O. d'origine radiolytique se distinguent des E.R.O. produits lors du métabolisme normal par leur nature et leur distribution cellulaire :

- les E.R.O. radiolytiques ne sont pas produits de façon homogène mais sont produits en grand nombre dans un volume relativement restreint : clusters de radicaux libres
- la radiolyse de l'eau conduit à la production d'anion superoxyde et radical OH° en quantités équivalentes, tandis que le métabolisme cellulaire conduit en premier lieu à la formation du radical superoxyde puis au radical hydroxyle en second lieu.

Les E.R.O. ont une durée de vie très courte ce qui limite leur diffusion, cependant des études dans lesquelles les niveaux cellulaires de E.R.O. sont mesurés après irradiation montrent à l'évidence un mécanisme extranucléaire d'amplification des E.R.O. ce qui permet de maintenir un stress oxydatif après irradiation. D'autres études suggèrent que les voies de signalisation activées en réponse à l'irradiation sont également à l'origine de l'amplification des E.R.O.. Les études de Leach *et al* (Leach J. ¹⁴) mettent en évidence une production d'E.R.O. dans les secondes qui suivent l'irradiation pour des doses de 1 à 10 Gy. L'exposition à des doses croissantes ne modifie pas les niveaux d'E.R.O. produits par cellule, mais augmente le nombre de cellules qui produisent des E.R.O.

Peu de données bibliographiques portent sur les modifications des activités enzymatiques des enzymes antioxydantes après irradiation. Les études réalisées sont essentiellement axées sur les enzymes superoxyde dimutases (SOD). La diversité des modèles cellulaires, les doses d'irradiation utilisées, et les paramètres mesurés ne permettent pas une interprétation globale des données. Par exemple, il a été observé *in vitro* qu'en fonction du type cellulaire, l'activité CuZn-SOD est induite rapidement ou n'est pas modifiée. En revanche, la Mn-SOD est induite après irradiation dans la majorité des modèles cellulaires étudiés *in vitro*, aux niveaux transcriptionnel, traductionnel et au niveau de son activité enzymatique.

III - Réponse cellulaire

1- Généralités

Cette réponse cellulaire est caractérisée par des modifications de l'expression génique des produits impliqués (régulations de la transcription, de la traduction et modifications post-traductionnelles) :

- dans la réparation de l'ADN
- dans le ralentissement ou même le blocage temporaire du cycle cellulaire (dans le cas de cellules se divisant) permettant aux différents mécanismes de réparation de restaurer avec plus ou moins de fidélité l'intégrité du matériel génétique

- dans la mort cellulaire par apoptose / nécrose (réparation inefficace face à des lésions trop importantes ou à l'absence d'arrêt du cycle cellulaire).

Avant d'adopter la réponse cellulaire appropriée, la cellule doit en premier lieu détecter les modifications délétères produites dans la molécule d'ADN (lésions et altérations conformationnelles), les membranes cellulaires, et émettre un signal d'alarme (phase de signalisation où plusieurs voies moléculaires sont activées parallèlement).

A la suite de la reconnaissance et la signalisation de la présence de lésions de l'ADN, plusieurs scénarios peuvent se présenter :

- **dans le cas le plus simple**, la lésion initiale est éliminée rapidement et correctement. La majorité des lésions radio-induites est éliminée dans les minutes suivant l'irradiation. En revanche, en cas de CDB, la réparation est lente et rendue difficile.
- **dans le cas plus complexe** d'une population de cellules irradiées en activité mitotique, simultanément au processus de réparation, la cellule active la machinerie de contrôle du cycle cellulaire et la machinerie qui mène à la mort cellulaire par apoptose.

Lorsque la structure et l'information de l'ADN sont restituées à l'égale de la situation précédant l'irradiation (réparation fidèle), la cellule sort de son arrêt transitoire et reprend son rythme habituel de division et réplication. Lorsque que la réparation n'est pas fidèle, soit la cellule n'est pas éliminée (cellule mutante), soit elle est éliminée. Ceci dépend donc du nombre de lésions résiduelles induites aussi bien que de la fidélité de la réparation. Il faut noter que la mort cellulaire peut survenir directement après l'irradiation, après un arrêt transitoire du cycle cellulaire ou se manifester plusieurs heures voire jours après l'irradiation. L'absence d'élimination d'une cellule irradiée n'ayant pas réparé correctement son matériel génétique représente une des étapes fondamentales dans le développement tumoral. Ainsi, cette réponse cellulaire permet à la cellule irradiée d'éviter la transmission de mutations aux cellules engendrées.

Plusieurs protéines sont présumées impliquées dans la détection et la transmission de signaux (Szumiel I. ¹⁵, Dragovich T. ¹⁶) :

Poly(ADP-ribose)Polymerase : PARP

C'est une enzyme dont l'activité est dépendante de la présence de cassures dans l'ADN. Son rôle biologique est de catalyser la synthèse de poly(ADP-ribose). Lors de sa fixation au niveau des cassures de l'ADN et son auto-modification (étape senseur), les polymères poly(ADP-ribose) liés à la PARP recrutent d'autres protéines telles que topoisomérases, DNA-PK, p53, p21 ou PARP elle-même. Ce polymère polyanionique produit une répulsion électrostatique qui peut produire un obstacle stérique ayant pour conséquence la suspension passagère des activités protéiques. Ainsi, ces polymères empêcheraient la recombinaison illégitime en occupant les sites de coupures au cours de l'intervalle de temps nécessaire au recrutement des enzymes de réparation et rendraient l'ADN plus accessible aux enzymes de réparation.

DNA-PK (DNA-Activated Protein Kinase : kinase sérine/thréonine)

Cette enzyme (hétérotrimère), est impliquée dans la réparation des CDB de l'ADN au cours de la phase G1 et S du cycle cellulaire. Elle est composée de 2 sous unités Ku (86 et 70) régulatrices qui se lient aux extrémités des CDB de l'ADN et d'une sous unité catalytique DNA-PKs. Cette enzyme a une activité kinase uniquement quand elle est liée à l'ADN. Son mécanisme potentiel de reconnaissance et de transducteur de signal se compose de la liaison des sous unités Ku à l'ADN qui permet de recruter puis activer la sous unité catalytique DNA-PKcs. DNA-PK peut ainsi phosphoryler des résidus sérine ou thréonine de nombreuses protéines.

P53 (Amundson S. ¹⁷)

Cette protéine est un facteur de transcription qui joue un rôle central dans la réponse aux rayonnements ionisants. Les lésions de l'ADN induisent une augmentation du taux de protéine p53 ainsi que son transport dans le noyau (une cassure double brin par génome nucléaire peut être suffisante pour activer p53). Elle se fixe alors sur des séquences régulatrices de certains gènes déclenchant leur transcription. Les produits de ces gènes sont impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire (p21, GADD45, PCNA) et dans l'apoptose.

ATM : Ataxia-telangiectasia mutated gene (Meyn M. ¹⁸, Canmam C. ¹⁹)

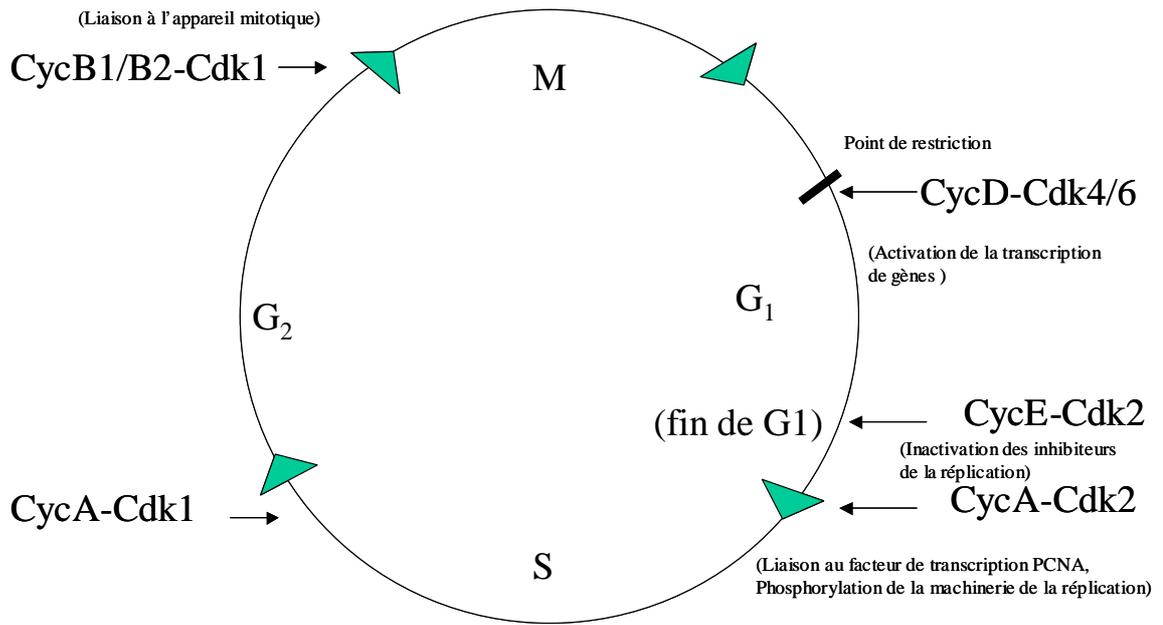
La protéine ATM (kinase) joue un rôle important de transducteur de signal. Cette protéine activée par les lésions de l'ADN, pourrait phosphoryler et activer la protéine ABL kinase. Cette tyrosine kinase se complexe avec ATM et phosphoryle p53 et pRB exerçant ainsi un effet inhibiteur dans la progression du cycle cellulaire en G1/S.

2 - Le cycle cellulaire (rappels) (Viallard J. ²⁰, Taylor W. ²¹)

Le cycle cellulaire des cellules de mammifères est divisé en quatre phases (G1, S, G2 (= interphase) et M mitose (= processus de division cellulaire)) survenant selon un ordre établi, chaque phase ne pouvant débuter que si la précédente est totalement terminée.

Le déroulement correcte des phases successives du cycle cellulaire est assuré par une famille de kinases sérine-thréonine dites kinases dépendantes des cyclines (CDK) qui sont activées par des modifications post-traductionnelles (phosphorylation/déphosphorylation) et par leur association avec une cycline et des petites protéines qui sont en général des inhibiteurs ((CIP/KIP, INK4).

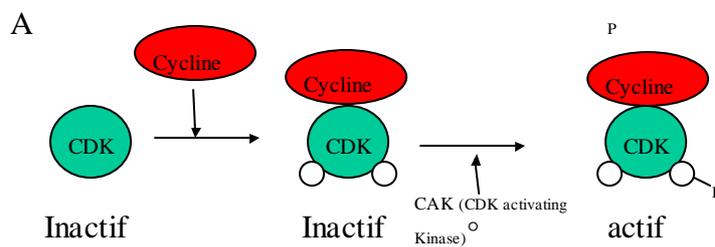
Au cours du cycle cellulaire, il existe plusieurs transitions (point de restriction R, G1/S, S/G2 et G2/M) correspondant à un changement unidirectionnel de la cellule. Ces transitions coordonnées pour survenir à un temps bien précis et dans un ordre bien défini sont sous le contrôle des complexes CDK-cyclines spécifiques et sous le contrôle de mécanismes de surveillance; ensembles, ils sont capables de retarder voire même de stopper le cycle cellulaire. Checkpoint est le nom donné à ces voies de contrôle, qui sont des points de décision où ces mécanismes de contrôles opèrent et empêchent la progression dans le cycle si les étapes précédentes n'ont pas été complètes ou si l'ADN est lésé. Ces checkpoints peuvent être divisés en plusieurs classes (contrôle de la synthèse d'ADN, contrôle de l'assemblage correct du fuseau mitotique...), il existe également les "DNA damage checkpoints", mécanismes qui détectent une altération de l'ADN et génèrent un signal qui arrête les cellules dans la phase du cycle où elles se trouvent, et induit la transcription de gènes réparateurs ou de mort cellulaire. Les mécanismes moléculaires des checkpoints sont complexes.



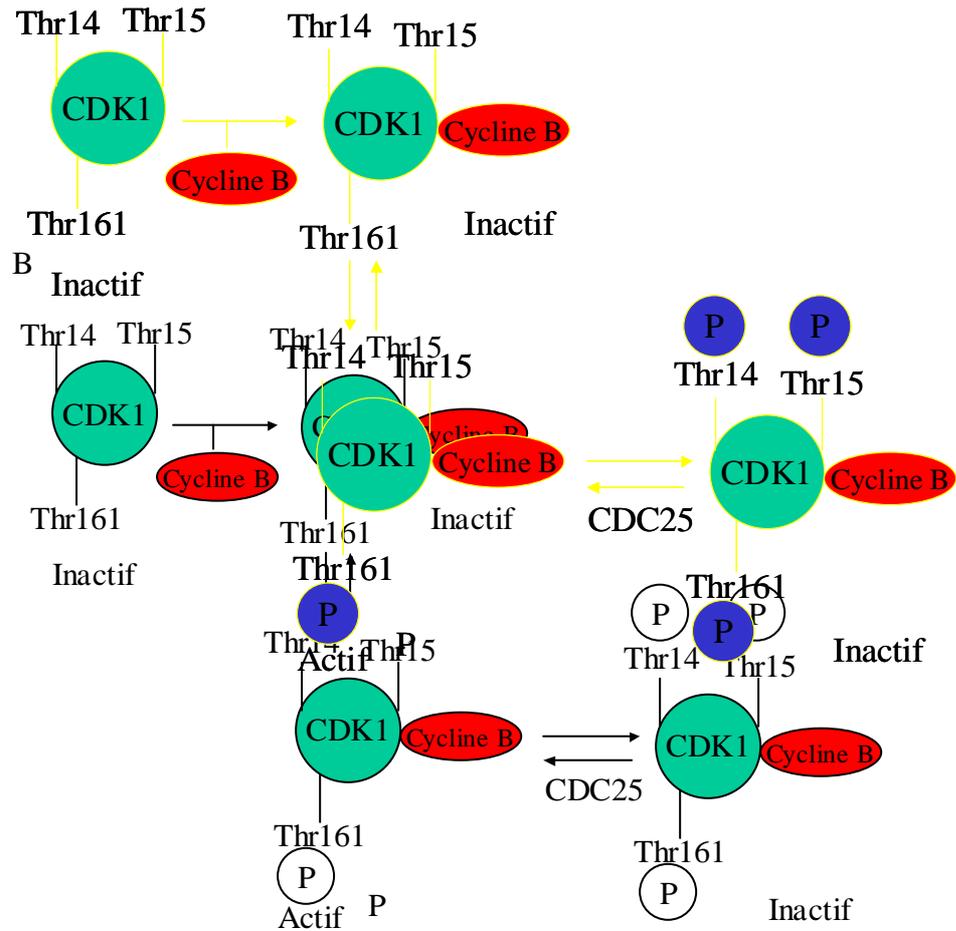
Les étapes du cycle cellulaire

Activation des CDKs

- association avec une cycline
- phosphorylation/déphosphorylation



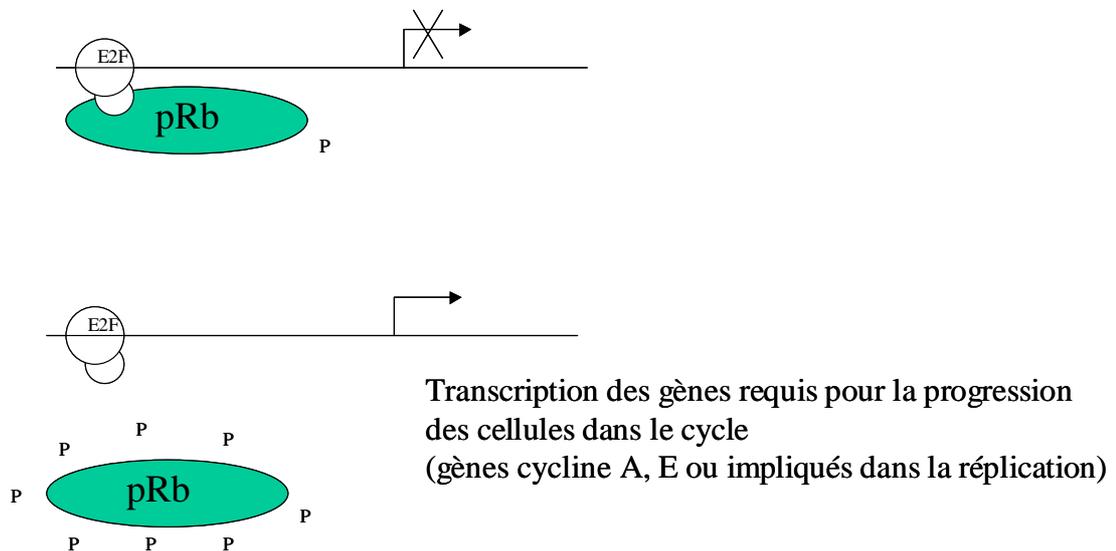
B



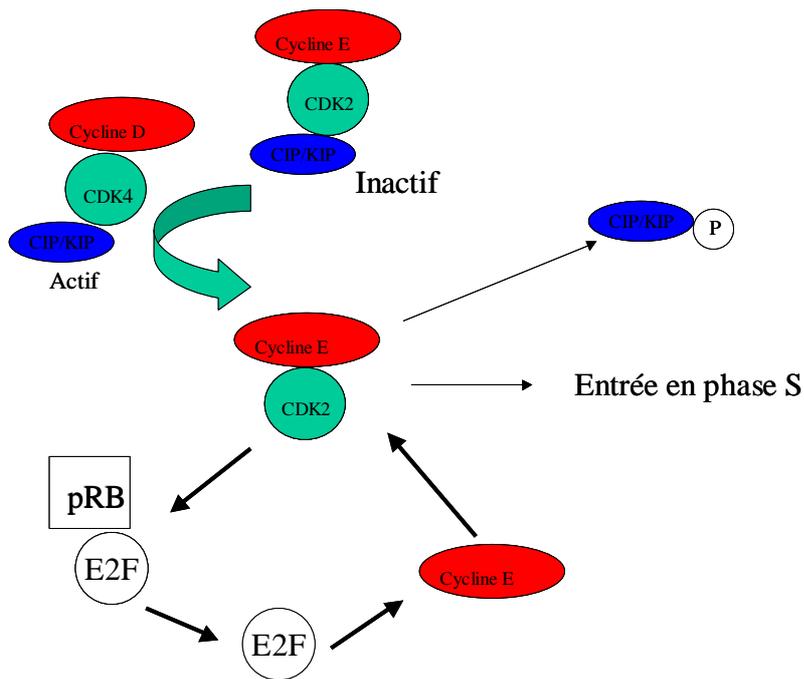
La régulation de l'activité des CDK se fait à trois niveaux:

- la liaison à une cycline
- phosphorylation
- la liaison à des protéines en général inhibitrices (KIP/CIP, INK4).

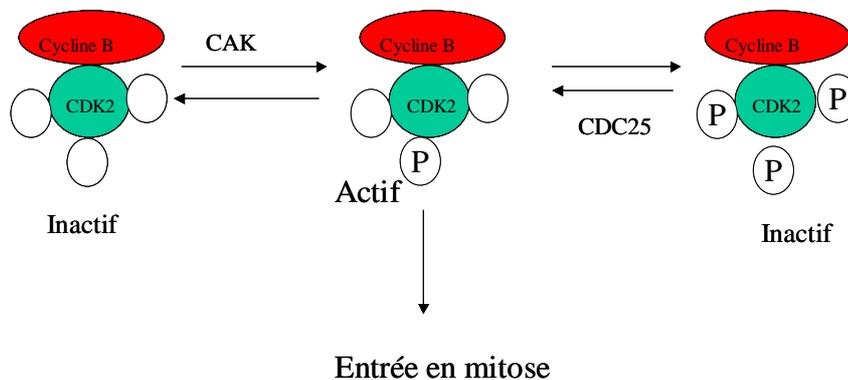
La protéine du rétinoblastome (pRB), est une sorte de gardienne moléculaire qui empêche la progression en phase G1. pRb est hypophosphorylée (active) en première partie de G1 et devient hyperphosphorylée (inactive) aux alentours du point R. La cellule, lorsqu'elle arrive au point R, ne peut progresser que si pRB devient phosphorylée par le complexe cyclineD/CDK. La phosphorylation de pRB rend possible l'expression des gènes dépendants des facteurs de transcription de la famille E2F. Les produits de gènes sont requis pour la progression dans le cycle cellulaire (cyclines A et E), ou impliqués dans la réplication de l'ADN (ADN polymérase α , PCNA). Ainsi, la progression dans le cycle peut avoir lieu au-delà du point de restriction R.



Les protéines E2F jouent un rôle primordial dans la transition de G1 à S. Une fois la cellule passée en phase S, les membres de la famille E2F sont inactivés par phosphorylation par le complexe cycline A/CDK2 empêchant leur liaison à l'ADN.



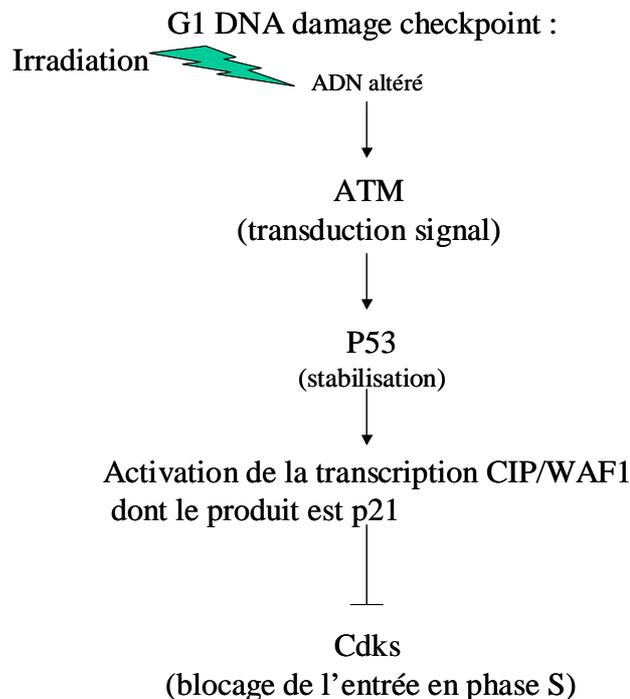
La liaison de CDK2 à la cycline B est la phosphorylation au niveau de la thréonine 161 de CDK2 par la CDK activating kinase (CAK) sont nécessaire pour activer CDK2. Au cours de la phase G2, le complexe CDK2/ cycline B est maintenu inactif par la phosphorylation des résidus Tyr 15 et Thr14 de CDK2. A la transition G2/M, ces deux résidus sont déphosphorylés par une phosphatase cdc25, la phosphorylation de cdc25 signale l'entrée en mitose.



3 - Les arrêts du cycle cellulaire

Il est connu depuis longtemps que la progression des cellules irradiées dans le cycle cellulaire peut être retardée voire même stoppée. Des arrêts en phases G1/S, S et G2/M sont observés pour des cellules exposées à des rayonnements ionisants de bas et haut TEL.

Arrêt en G1 : L'arrêt en G1 est observé dans beaucoup de types cellulaires et dans les cellules exposées aux rayonnements ionisants de bas et de haut TEL. Le nombre de cellules bloquées augmentent avec le TEL du rayonnement et avec la dose. La protéine p53 est principalement impliquée dans l'arrêt en G1 via la transactivation de la protéine p21 (inhibiteur CIP/KIP) en réponse aux lésions de l'ADN de sources endogènes et exogènes. p21 est indispensable à l'arrêt du cycle cellulaire au point de contrôle G1 en réponse à des lésions de l'ADN. Cette protéine se lie par son domaine aminoterminal au complexe cycline/CDK de la phase G1 et par son domaine carboxyterminal à l'antigène nucléaire PCNA (domaine sous catalytique de l'ADN polymérase δ). La fixation au complexe cycline/CDK empêche l'hyperphosphorylation de pRB et la libération de E2F empêchant la transcription de gènes requis pour les étapes suivantes et la progression dans le cycle cellulaire.



Mécanisme d'arrêt en G1

Arrêt en S :

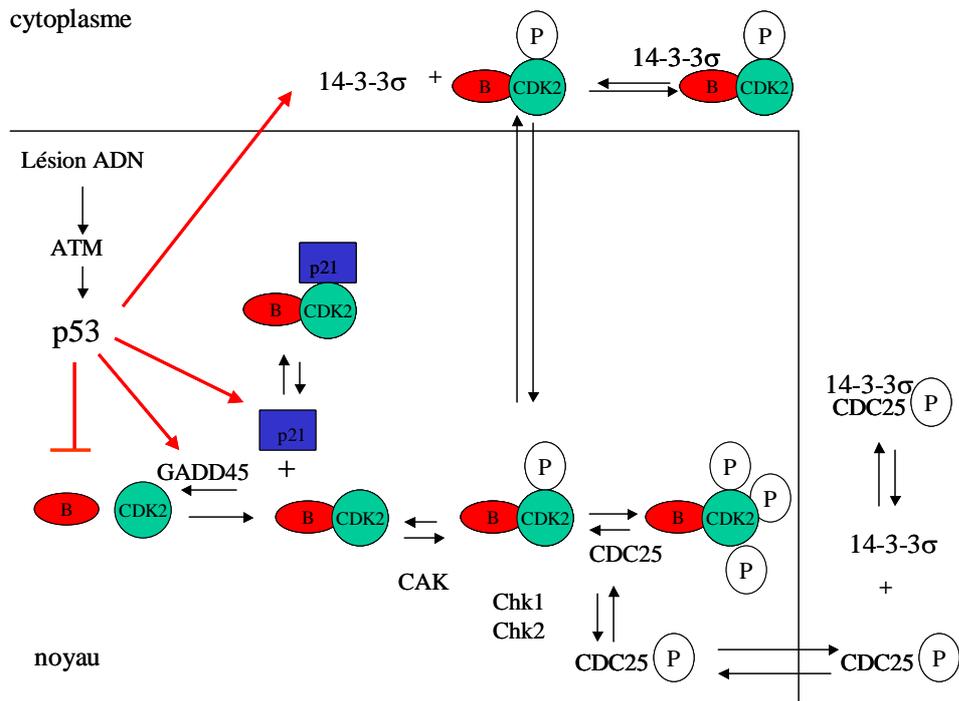
L'arrêt en S est aussi observé dans les cellules exposées aux bas et haut TEL. Bien que le mécanisme ne soit pas bien compris il semblerait que le blocage peut se produire avant le début de la synthèse ADN ou au niveau des fourches de réplication. p21 inhiberait PCNA, sous unité de l'ADN polymérase δ impliqué dans la réplication.

Arrêt en G2 :

L'arrêt en G2 se produit lorsque les cellules sont irradiées en fin de phase S ou en G2. Cet arrêt est plus prononcé avec les rayonnement de haut TEL. Les principales protéines impliquées dans cet arrêt sont GADD45, Chk1 et Chk2 activées par ATM. La protéine p53 n'est pas indispensable pour l'arrêt en G2, mais peut le moduler et est indispensable pour le soutenir.

La voie p53 indépendante fait intervenir la kinase ATM qui va phosphoryler les kinases Chk1 et Chk2 qui peuvent à leur tour phosphoryler CDC25 créant un site de liaison avec la protéine 14-3-3 σ qui va séquestrer CDC25 dans le cytoplasme. Par ailleurs l'inactivation du complexe CDK2/cycline B est maintenu par la phosphorylation des résidu 14 et 15.

Plusieurs produits de gènes dont la transcription est activée par p53 peuvent inhiber le complexe CDK2/cycline B: p21 peut directement se lier à CDK2 et l'inhiber; la protéine 14-3-3 σ qui séquestre CDK2 dans le cytoplasme, la protéine GADD 45 qui dissocie le complexe CDK2/cycline B.



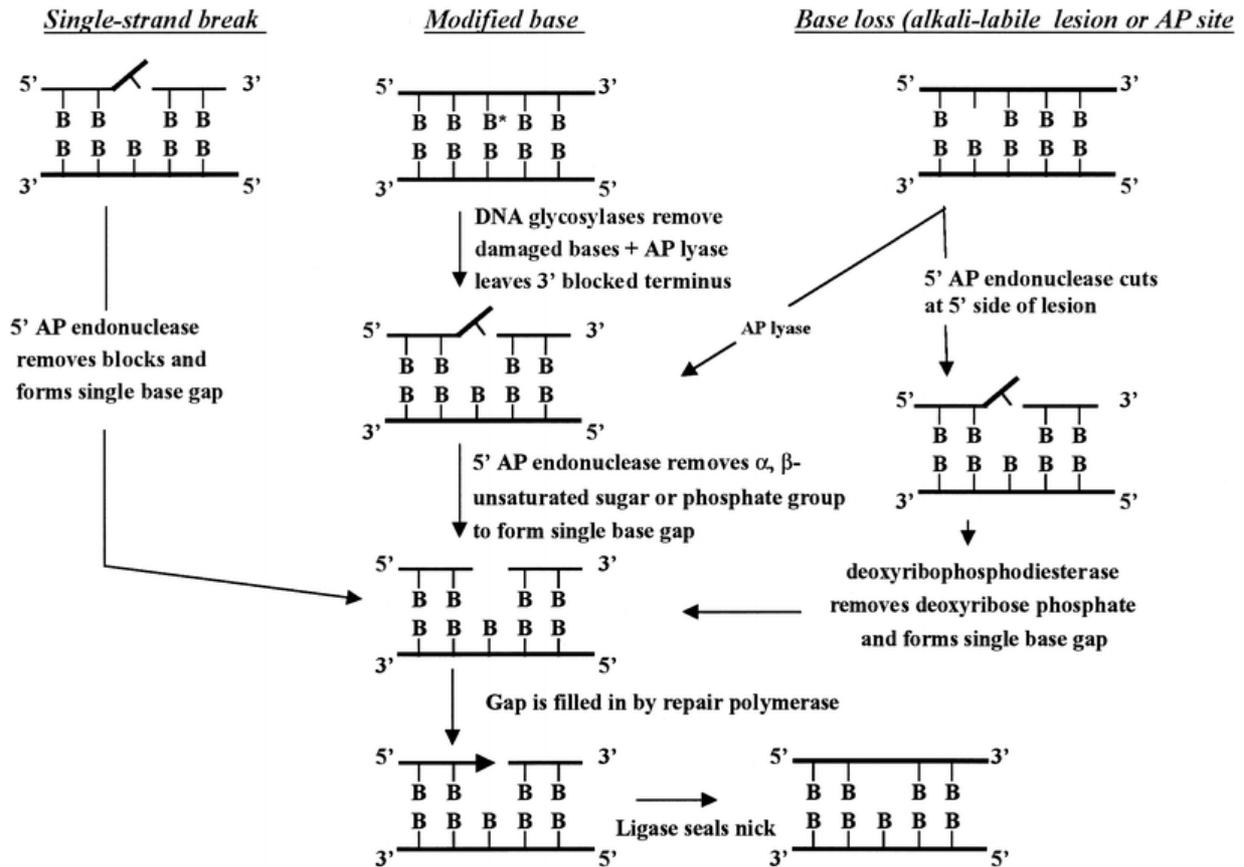
Mécanisme d'arrêt en G2

4 - Réparation des lésions de l'ADN

Pour éviter la transmission d'altérations génétiques, les cellules ont développé plusieurs systèmes de réparation de l'ADN qui agissent en même temps que les DNA damage checkpoints. La réparation de l'ADN peut se produire à différents points au cours du cycle cellulaire.

Les principaux mécanismes de réparation sont :

Excision-re-synthèse dont le mécanisme est représenté schématiquement ci dessous :
(Fortini P. ²²)



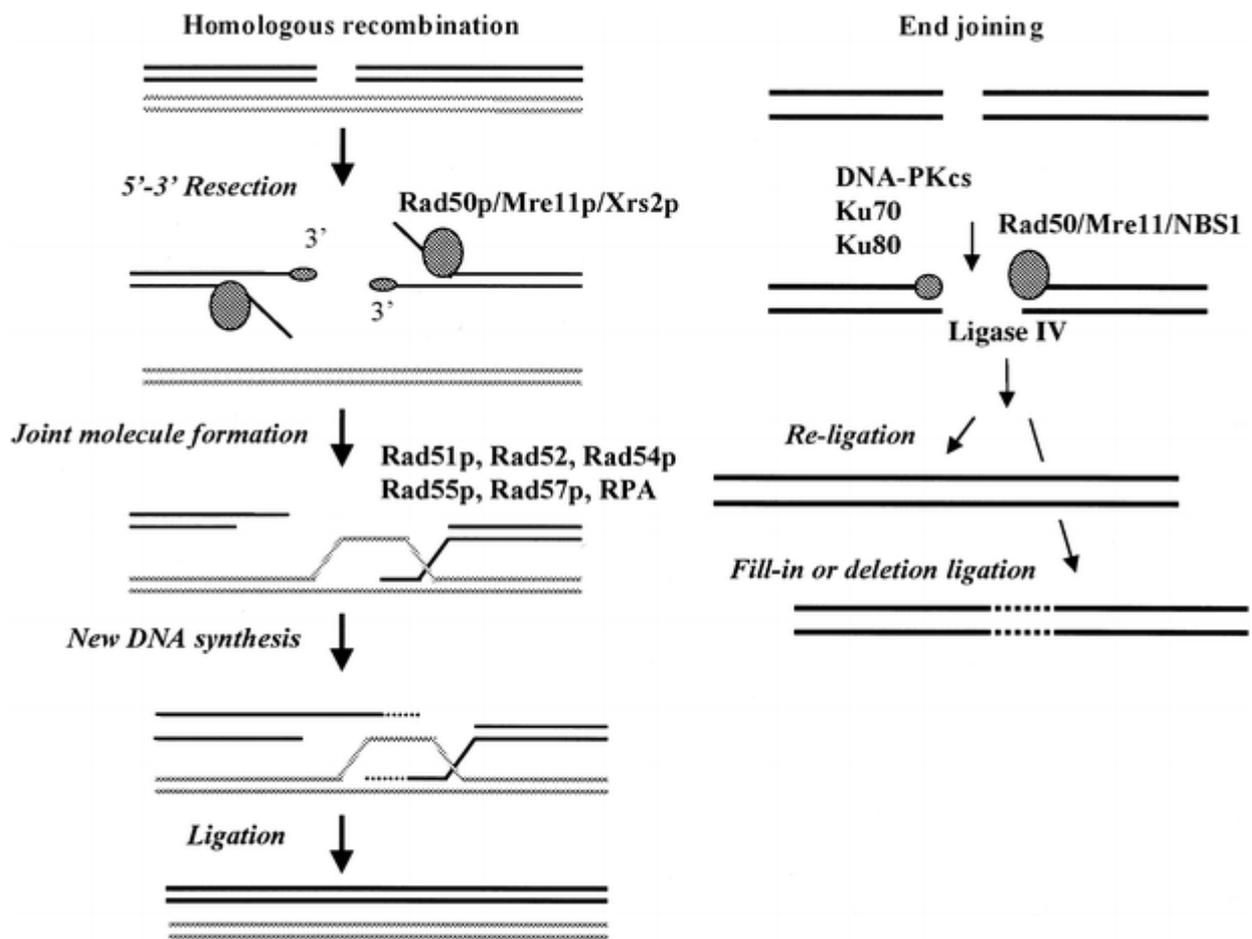
Représentation schématique du mécanisme de réparation excision-resynthèse d'après Pouget J-P¹⁰

Réparation des cassures double brin dont une représentation schématique est représenté ci-dessous.

La plupart des cassures doubles brins est réparée après exposition des cellules aux rayonnements ionisants. Il existe deux voies majeures de réparation des cassures double brin de l'ADN dans les cellules de mammifères :

- la recombinaison homologue (HR) qui prédomine après la réplication de l'ADN. Les protéines requises pour HR incluent Rad51, Rad 52, Rad 54 et RPA. HR répare précisément les CDB en utilisant la chromatide sœur comme matrice.

- NHEJ (Non Homologous End Joining) qui prédomine en phase G0 et G1 du cycle cellulaire. Les protéines impliquées sont DNA-PK, XRCC4 et DNA ligase IV. NHEJ est un processus de réparation imprécis qui peut générer la perte de nucléotides au niveau des sites de coupures. (Lees-Miller S.²³)



Représentation schématique des mécanismes de réparation recombinaison homologue et NHEJ d'après Pouget J-P ¹⁰

La réparation des cassures double brin en fonction du temps montre une composante rapide et une composante lente. Une proportion plus importante de cassures double brin reste non réparée après exposition aux rayonnements de haut TEL qu'après exposition aux rayonnements de faible TEL.

Malgré des systèmes de réparation extrêmement efficaces, un nombre réduit de lésions peut subsister. Les bases modifiées non réparées ne bloquant pas l'ADN polymérase, peuvent être associées avec des bases non apparentées au cours de la réplication. Un point de mutation est alors produit dans le brin dupliqué qui sera fixé aux réplications cellulaires suivantes. De telles modifications sont en général non létales mais mènent à des mutations des gènes.

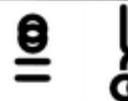
Exemples :

- le résidu thymine peut être oxydé en urée. La présence d'urée dans la molécule d'ADN entraîne une mutation car la polymérase lors de la réparation ou la réplication place préférentiellement une thymine (et non une adénine comme attendu).

- la lésion 8 oxo-gua mène soit à une mutation de transition GC:AT (remplacement d'une paire GC par une paire AT) ou à une mutation transversion GC:TA (remplacement de la paire GC par une paire TA), la guanine modifiée étant associée soit à une thymine ou adénine.

Si aucune base n'est associée au niveau de la base modifiée, une lacune (gap) peut être produite au niveau du brin fille. La cassure simple brin résultante peut être convertie en cassure double brin au cours de la réplication suivante. La capacité des radiations à produire des mutations et des délétions dans les gènes a été étudiée particulièrement au niveau du gène HPRT.

Les cassures double brin non réparées ou incorrectement réparées mènent à des délétions ou des aberrations chromosomiques. Les aberrations chromosomiques résultent de cassures non réparées (fragment, délétion), d'une réparation incomplète du chromosome, ou d'échange de matériel entre au moins deux chromosomes (translocation, dicentrique). Les aberrations des chromosomes produites dépendent de la situation des cellules dans le cycle cellulaire au moment de l'irradiation. Les cassures produites dans les cellules irradiées au cours de la phase G0/G1, si elles ne sont pas réparées peuvent être répliquées: les deux chromatides sœurs sont affectées, ainsi une aberration chromosomique peut être produite. Si l'irradiation se produit après la réplication de l'ADN, en général une seule chromatide présente une anomalie (aberration chromatidique). Les aberrations chromosomiques ou chromatidiques sont en général létales pour la cellule, cependant les inversions ou translocations sont plus stables et peuvent persister après plusieurs divisions cellulaires.

			INTRACHANGES	Chromatid aberrations	
normal	gap	fragment			
				INTERCHANGES	
normal		exchanges			
					INTRACHANGES
normal	terminal deletion	inversion	interstitial deletion	centric or acentric Rings and fragments	
					
normal		dicentric and fragments		interchanges	
					INTERCHANGES
					Chromosome aberrations

Aberrations chromosomiques produites par les rayonnements ionisants (Pouget J-P ¹⁰)

Avec leur forme atypique, les dicentriques et anneaux centriques sont facilement observables au cours de la métaphase de la mitose qui suit l'irradiation. Ces aberrations sont dites instables et favorisent l'élimination des cellules présentant ces anomalies. Les dicentriques sont utilisés comme indicateur spécifique de l'irradiation cellulaire.

5 - La mort cellulaire

Deux mécanismes principaux appelés mort par nécrose et mort par apoptose peuvent mener à la mort cellulaire.

La nécrose est une forme de mort dites passive qui suit le passage des cellules en mitose contenant des cassures de l'ADN et des aberrations chromosomiques. La nécrose est caractérisée par une perte précoce de la perméabilité membranaire, dilatation de vésicules cytoplasmiques, et une fragmentation aléatoire de l'ADN.

Lorsque des lésions de l'ADN sont mal réparées ou non réparables, la persistance de ces lésions peuvent activer une (des) voie(s) de signalisation différente(s) de celles qui sont

impliquées dans l'arrêt du cycle cellulaire et engager irréversiblement ces cellules dans la mort cellulaire par apoptose.

L'apoptose est caractérisée par des modifications morphologiques caractéristiques : la diminution du volume avec arrondissement cellulaire, des excroissances au niveau des membranes cytoplasmiques, la condensation de la chromatine formant plusieurs masses le long de la membrane nucléaire, puis la fragmentation du noyau et la formation des corps apoptotiques. L'activité endonucléotidique ordonnée conduit à la fragmentation oligonucléosomale de l'ADN (fragments de 180pb). Contrairement à la mort cellulaire par nécrose, la dégradation de l'ADN se produit avant la perte d'intégrité membranaire. L'apoptose implique l'activation de caspases, qui clivent une série de protéines cibles cytoplasmiques et nucléaires. La PARP impliquée dans la réparation de l'ADN est clivée par différentes caspases au niveau de son site de liaison à l'ADN ce qui la rend non fonctionnelle. Plusieurs protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire sont clivées par les caspases (pRB, p27), ainsi que plusieurs protéines de la structure du cytosquelette (actine, lamine...). (Nunez G. ²⁴)

Les fortes doses d'irradiation tendent à produire de la nécrose, tandis que les faibles doses provoquent l'apoptose. De même, les rayonnements de haut TEL induisent plus rapidement l'apoptose que les rayonnements de bas TEL.

L'occurrence de l'apoptose dépend du type cellulaire. Par exemple, les fibroblastes en culture meurent plus probablement par nécrose alors les lymphocytes par apoptose. L'apoptose peut se produire à différents temps après irradiation:

- **l'apoptose précoce** se produit dans les heures qui suivent l'irradiation avant la division cellulaire (lymphocytes),
- **l'apoptose tardive** se produit après un arrêt en phase G2 du cycle cellulaire ou plusieurs jours après irradiation.

Radford ²⁵ proposent que l'apoptose précoce est induite par les cassures de l'ADN, tandis que l'apoptose retardée est due à des lésions non réparées ou mal réparées au niveau des chromosomes.

Les études montrent qu'il existe plusieurs mécanismes d'induction de l'apoptose radio-induite, qui sont distincts et indépendants: (Basu S.²⁵, Baatout S.²⁶)

- une voie peut être initiée à partir du noyau

Les lésions persistantes de l'ADN vont activer la protéine ATM qui a son tour va activer et stabiliser la protéine p53 ce qui augmente sa concentration intranucléaire de manière prolongée. La protéine p53, facteur de transcription, active la transcription de plusieurs gènes dont le gène Bax. Après synthèse dans le cytoplasme et incorporation dans la membrane mitochondriale externe, la protéine BAX peut jouer son rôle de protéine de mort cellulaire. En effet, la mitochondrie contient dans son espace inter-membranaire 2 facteurs apoptogènes, le cytochrome c et l'AIF (facteur inducteur apoptose). La protéine Bcl2 (protéine de survie cellulaire) permet de maintenir confinée ces deux protéines dans l'espace membranaire et le maintien de la synthèse d'ATP. Lors de l'engagement apoptotique, la protéine Bcl2 est inactivée, la protéine BAX favorise la libération des deux facteurs apoptogènes dans le cytosol générant une cascade d'activation des caspases. Il peut y avoir de façon concomitante la suppression de synthèse ATP. Les cellules qui entrent en apoptose présentent des modifications structurales et fonctionnelles avant que les noyaux ne manifestent leurs changements apoptotiques caractéristiques.

- l'autre voie peut être initiée à partir de la membrane plasmique

Les rayonnements ionisants peuvent activer la sphingomyélinase qui hydrolyse la sphingomyéline (phospholipide essentiellement localisé dans le feuillet externe de la membrane) en céramide. Le céramide permet d'initier une cascade de protéine kinases menant à l'augmentation de l'activité de la protéine-kinase JNK par phosphorylation (c jun terminal kinase). JNK phosphoryle des domaines d'activation transcriptionnel de facteurs de transcription ATF2, Elk-1 et c-jun augmentant leur activité transcriptionnel. Des récepteurs de cytokines dénommés FAS ou APOI (qui appartiennent à la famille des récepteurs TNF α) peuvent être directement activés par p53 ou par l'irradiation. L'activation de ces récepteurs déclenche l'apoptose via la stimulation d'une cascade de caspases, l'activation de la sphingomyélinases, et finalement l'activation de c-Jun.

6 - Les courbes de survie (rappels)

Il est possible d'établir *in vitro* une courbe dose-effet qui permet de quantifier la létalité. Ces courbes sont obtenues par le test de clonogénicité. Elles représentent une réponse globale des cellules à l'irradiation (apoptose, arrêt en G1 etc...).

Pour beaucoup de cellules, et pour les rayonnements ionisants de bas TEL, la courbe de survie dans sa partie initiale présente un épaulement puis une diminution exponentielle de la survie. Cette courbe dans la plupart des cas peut être modélisée par une fonction linéaire quadratique:

$$\ln(S(D)/S(D=0\text{Gy})) = \alpha D + \beta D^2$$

ou les paramètres α et β sont associés à des lésions appelées lésions létales (LD), et lésions sublétales (SLD).

Les lésions létales sont celles qui mènent inévitablement à la mort cellulaire car elles ne sont pas réparables. Les lésions sub-létales dépendantes de la capacité de réparation individuelle des cellules peuvent évoluer soit vers un état irréparable soit se réparer.

Deux modèles très différents permettent d'interpréter ces courbes de survie après irradiation par des rayonnements de bas TEL : le modèle balistique et le modèle basé sur la réparation cellulaire.

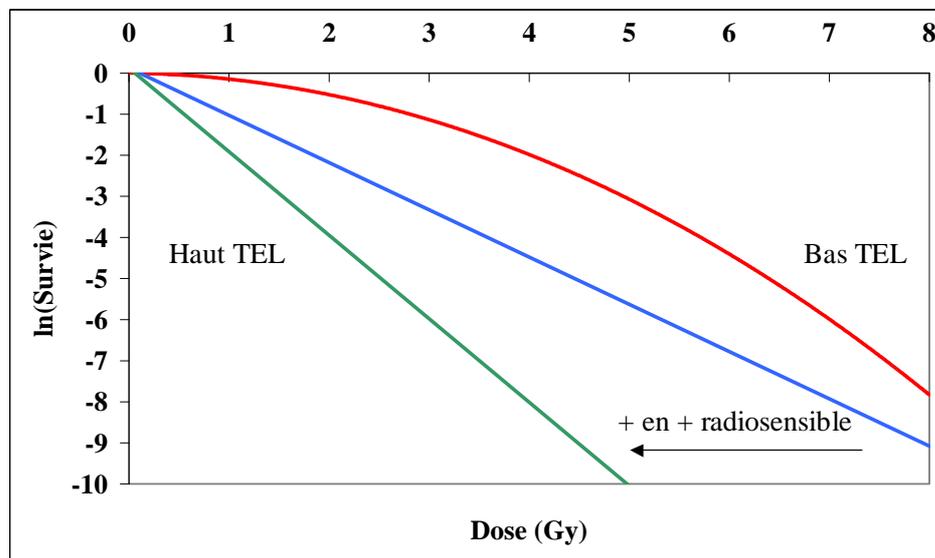
Le modèle balistique admet que la mort cellulaire peut résulter soit d'évènements directement létaux soit de l'accumulation d'évènements sub-létaux. Les coefficients α et β se rapportent respectivement aux deux modes de mort cellulaire considérés et leur rapport est un indice de leur importance relative dans la mortalité cellulaire. L'épaulement résulte de l'accumulation de lésions sub-létales indépendantes.

Dans le modèle de réparation, l'épaulement est attribué à la présence de lésions sublétales nombreuses entraînant une baisse de capacité de réparation. Lorsque la capacité de réparation est saturée, tous les évènements deviennent létaux et la courbe de survie devient exponentielle.

Pour les cellules exposées à des rayonnements ionisants de haut TEL, la courbe de survie ne présente pas d'épaulement et est entièrement exponentielle, ainsi $\ln(S)$ est

représentée par une droite (voir figure ci-dessous). Un seul modèle mathématique permet d'interpréter les courbes de survie : le modèle de la cible à un coup. La mort cellulaire résulte de l'atteinte de la cible par un événement létal. Les lésions létales augmentent linéairement avec la dose et sont plus efficacement produites quand le TEL augmente, atteignant un maximum entre 100 et 200 keV/μm.

A partir de ces courbes de survie, la D_0 appelée dose létale moyenne pour laquelle la survie cellulaire est de 37%, est déterminée. Ce paramètre permet d'apprécier la radiosensibilité des cellules et sa valeur est d'autant plus faible que les cellules sont radiosensibles.



Courbes de survie typiques des rayonnements de haut et bas T.E.L.

7 - Effet Bystander Radio-Induit (revues récentes : Oncogene²⁷)

Depuis la découverte des rayons X par Röntgen il y a plus d'un siècle, il a été progressivement puis définitivement admis que les effets délétères des rayonnements ionisants sur la cellule vivante, comme les mutations ou la transformation néoplasique, étaient en grande partie dus aux lésions de l'ADN. Cependant, avec la précision balistique des micro-faisceaux de particules, permettant de délivrer une particule unique tant dans le noyau que

dans le cytoplasme d'une cellule, il a été mis en évidence sans équivoque l'existence d'un "effet bystander", pouvant se traduire par de multiples effets biologiques. Ces études ont montré que des cellules irradiées pouvaient induire un effet mutagène dans les cellules voisines non directement impactées, et que la complexité des communications inter-cellulaires jouait un rôle particulièrement critique dans la modulation du phénomène "bystander". Par ailleurs, la récente accessibilité à des microsondes de rayons X a également permis de mettre en évidence une relation directe entre la qualité du rayonnement X et des altérations chromosomiques, ainsi qu'un "effet bystander" sur les cellules voisines non irradiées.

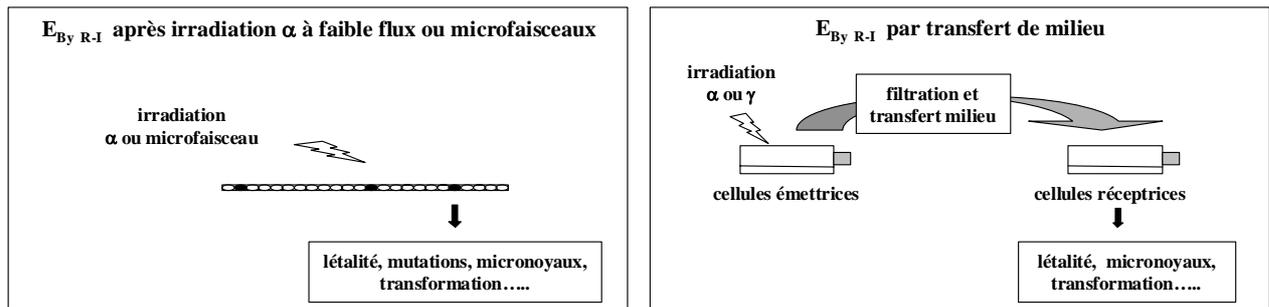
Le terme "effet bystander" correspond à l'aptitude de cellules affectées par un agent physico-chimique (cellules émettrices) d'induire des modifications phénotypiques ou génétiques à d'autres cellules non directement affectées par cet agent (cellules réceptrices), ou même sensibles à cet agent.

L'effet bystander radio-induit ($E_{By\ R-I}$) *in vitro*, recouvre des effets non ciblés, certains étant délétères pour les cellules réceptrices, et d'autres non. Ces effets dépendent principalement du type de cellule produisant le "facteur" et du type de cellule réceptrice. Trois grands groupes internationaux se sont investis dans ces études: l'Université de Columbia (USA) avec un micro-faisceau alpha, le Gray Center Institute (UK) avec un micro-faisceau alpha et une micro-sonde X, et le Dublin Institute of Technology (EIR) avec des irradiations γ .

Schématiquement, l' $E_{By\ R-I}$ est classiquement mis en évidence *in vitro* après irradiation:

- sous fluence faible de particules,
- du noyau cellulaire par micro-faisceau,
- du cytoplasme cellulaire par micro-faisceau,
- par rayonnement γ .

selon des expériences schématisées ci-dessous.



E_{By R-I} et irradiation α

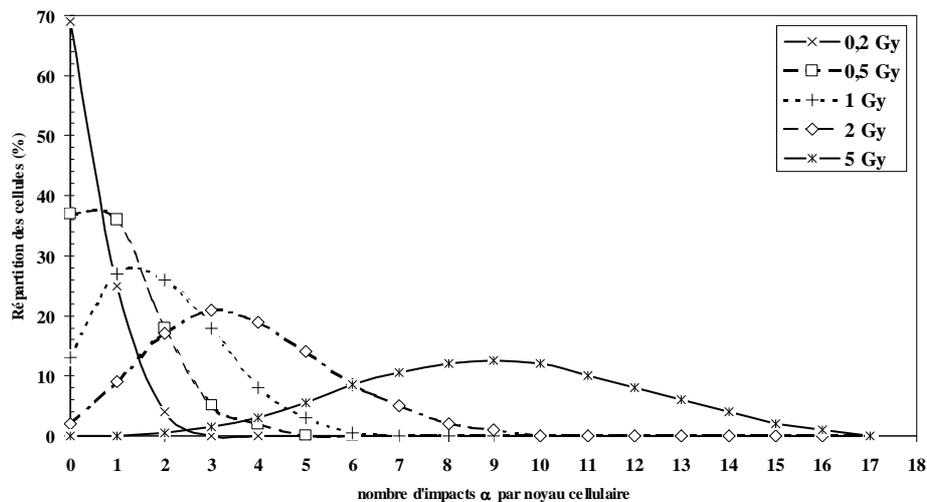
Une irradiation sous fluence faible de particules α ne conduit pas nécessairement à l'irradiation de toutes les cellules. De nombreuses études ont montré que les dommages cellulaires observés dans de telles conditions, étaient largement supérieurs à ceux attendus: par exemple, il est apparu une augmentation de 30% d'échanges de chromatides sœurs alors que moins de 1% des cellules avaient été impactées. Ce phénomène pouvait être inhibé par un ajout de superoxyde dismutase, démontrant ainsi le rôle transitoire des radicaux libres et de cytokines telles que le TNFα et l'IL1. Dans le même genre d'expériences, il a été montré indirectement par des inhibiteurs des jonctions inter-cellulaires, que la communication inter-cellulaire pouvait jouer un rôle fondamental dans l'induction et la diffusion de facteurs induisant un E_{By R-I} dans des cellules confluentes.

E_{By R-I} et irradiation nucléaire par micro-faisceau α

Dans une première étude de mutagenèse utilisant le micro-faisceau de l'Université de Columbia, après repérage des cellules (cellules hybrides humaine-hamster) seules 20% d'entre elles étaient impactées, chacune avec 20 particules (dose induisant moins de 1% de survie): un taux 4 fois supérieur au bruit de fond de mutation était observé, indiquant une induction par E_{By R-I}. Par ailleurs, le type de mutations induites était différent des mutations spontanées. Ce phénomène n'était pas modulable par un ajout de piègeurs de radicaux libres comme le DMSO, à l'inverse des phénomènes observés sous fluence faible de particules α, de même que l'ajout d'inhibiteurs de jonctions inter-cellulaires éliminait partiellement le phénomène. Dans une expérience complémentaire, où une particule α unique par noyau était délivrée à respectivement 5, 10, 20 ou 100% des cellules, la fréquence des mutations induites et celle

des ré-arrangements chromosomiques observés impliquait une participation majeure des cellules non impactées à l'ampleur du phénomène: par exemple, pour 10% de cellules impactées par une particule, l'effet mutagène était le même que pour 100% de cellules. Ces résultats démontraient qu'une seule particule dans un noyau cellulaire pouvait induire des altérations génétiques dans plusieurs cellules, ce qui a été confirmé ensuite dans plusieurs autres types cellulaires.

Cependant, lorsque l'on compare les résultats d'expériences d'irradiations par micro-faisceau et sous fluence faible de particules afin d'évaluer l'impact biologique d'une particule par noyau cellulaire, il est clair qu'une particule unique est moins efficace qu'une moyenne calculée d'une particule sous faible fluence (distribution statistique suivant la loi de Poisson), compte tenu du nombre relativement important de cellules ayant reçu au moins deux particules, comme schématisé ci-dessous.



d'après Poncy J-L²⁸.

Dans d'autres expériences utilisant des cellules non confluentes et la ligne micro-faisceau du Gray Center Institute, il a été montré que lorsqu'une seule cellule sur 1200 était impactée, le taux de micro-noyaux observés augmentait d'environ 20%, comparé au nombre attendu d'un effet direct. Ceci démontrait l'implication d'un "facteur" diffusible émis dans le milieu par la cellule irradiée, qui pouvait induire des modifications cellulaires à distance par

un mécanisme indépendant des jonctions inter-cellulaires. L'ajout d'un piègeur spécifique d'une des espèces des radicaux NO pouvait, dans ces conditions d'expériences, diminuer l'induction de micro-noyaux par $E_{By\ R-I}$. Cependant, il n'est pas encore clairement établi si l' $E_{By\ R-I}$ induit par ces radicaux NO agit en synergie ou indépendamment des radicaux oxygénés.

$E_{By\ R-I}$ et irradiation cytoplasmique par micro-faisceau α

La démonstration la plus convaincante de l'existence de l' $E_{By\ R-I}$ a été apportée par ces expériences malgré leur nombre relativement faible. Utilisant la ligne de l'Université de Columbia, des expériences ont montré une mutagenèse augmentée après irradiation du cytoplasme, sans cytotoxicité majeure: l'irradiation avec une particule unique doublait le taux de mutations spontanées, et celui-ci augmentait presque de trois fois avec quatre particules par cytoplasme cellulaire. Par ailleurs, le spectre des mutations observées, majoritairement des mutations ponctuelles, était analogue au spectre des mutations spontanées, à l'inverse des mutations de délétions observées lors d'irradiations nucléaires. L'ajout de piègeur de radicaux oxygénés montrait également que ceux-ci étaient impliqués dans cette mutagenèse induite par irradiation cytoplasmique.

Il apparaît donc que des effets délétères des rayonnements ionisants, au niveau du génome, peuvent être observés même lorsque l'ADN n'est pas directement atteint, et que l'irradiation du cytoplasme peut-être encore plus délétère que l'atteinte du noyau, en raison d'une induction mutagène plus forte, pour une survie cellulaire non affectée.

$E_{By\ R-I}$ et irradiation γ : expériences de transfert de milieu de culture

Cet aspect de l'étude de l' $E_{By\ R-I}$ a été principalement réalisé lors d'expériences mettant en jeu des transferts de milieux de culture - milieux de culture de cellules irradiées sur cellules non irradiées - avec le corollaire de milieux irradiés sans cellules. Il a été ainsi observé une forte diminution de la survie de cellules non irradiées, évoquant la libération d'un "facteur" soluble cytotoxique, alors que le milieu irradié sans cellules était sans effet. Cependant, lors d'expériences intra- et inter-lignées, il a été démontré que tous les types cellulaires n'étaient pas aptes à libérer un tel facteur, de même que tous les types cellulaires n'étaient pas

sensibles. L'effet était dépendant de la quantité de cellules irradiées et du délai de récupération du milieu après irradiation. Les effets observés étaient généralement une diminution d'efficacité de clonage par induction d'apoptose et une augmentation de la transformation cellulaire et de l'instabilité génétique dans les cellules non irradiées. Les effets observés les plus précoces étaient une fuite de calcium dans les deux premières minutes suivi par des modifications de la perméabilité membranaire des mitochondries et une induction de radicaux libres oxygénés entre trente minutes et deux heures. La confluence des cellules n'était pas indispensable pour observer ces effets, bien que ceux-ci étaient directement liés à la quantité de cellules. De même, l'ajout d'inhibiteurs de l'apoptose modulait ou prévenait l' $E_{By\ R-I}$. De plus, des doses de 1 à 50 cGy réduisaient l'efficacité de clonage après transfert de milieu, cet effet pouvant être imputé à un $E_{By\ R-I}$. La mortalité cellulaire était majoritairement due à l' $E_{By\ R-I}$ pour des doses de 3 à 5 cGy, alors que pour des doses supérieures à 50 cGy, elle était directement liée aux effets directs de l'irradiation.

Ceci suggérerait, qu'à très faibles doses, les $E_{By\ R-I}$ domineraient la réponse cellulaire globale, au moins pour la lignée cellulaire utilisée dans cette étude. On notera cependant, que ces travaux n'émanent que du Dublin Institute of Technology et n'ont pas été confortés par ailleurs.

A l'inverse, des résultats contradictoires - augmentation de la prolifération - ont été également observés lors d'expériences assez semblables de transferts de milieux conditionnés de cellules irradiées en α , avec une implication du TGF- β 1 et des radicaux libres intracellulaires. De même il a été montré dans des expériences de clonage cellulaire, que du milieu de culture provenant de clones cellulaires eux-mêmes issus de cellules irradiées survivantes et présentant une instabilité génétique persistante, était fortement cytotoxiques pour des cellules normales. Cet $E_{By\ R-I}$ disparaissait après chauffage ou congélation du milieu mais ne disparaissait pas après dilution. Concernant l'effet mutagène, des expériences de transfert ont montré que le milieu conditionné de cellules irradiées ne modifiait pas la fréquence de mutations alors qu'il réduisait la survie cellulaire, ce qui indiquerait que l'induction de mutations nécessite le contact inter-cellulaire contrairement à la diminution de la survie.

En résumé, il apparaît nettement que des "facteurs" diffusibles émis par des cellules irradiées dans le milieu de culture sont capables d'induire des changements dans la survie, le métabolisme et la stabilité génétique de cellules non irradiées. Toutes les cellules n'émettent pas de tels facteurs, de même que toutes les cellules n'y sont pas sensibles. Ces effets semblent modulés par des radicaux libres et/ ou des cytokines non encore identifiés.

Bibliographie

- 1) Cadet J. *et al.* Hydroxyl radicals and DNA base damage. *Mutation research*, 1999, 424, pp 9-21.
- 2) Wallace S. Enzymatic processing of radiation-induced free radical damage in DNA. *Radiation research*, 1998, 150 S60-S79.
- 3) Clefs CEA n° 43 : Les rayonnements, l'ADN et la cellule, 2000
- 4) Marnett Lawrence. Lipid peroxydation DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research*, 1999, 424, pp83-95.
- 5) Rothkamm K. *et al.* Evidence for a lack of DNA double –strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *P.N.A.S.*, 2003, 100, pp5057-5062.
- 6) Getoff 1992
- 7) Ward J. The complexity of DNA damage : relevance to biological consequences. *Int. J. Radiat. Biol.* 1994, 66, pp427-432.
- 8) Thannickal V. *et al.* Reactive oxygen species in cell signalling. *Am.J.Physiol.Lung cell Mol. Physiol.*, 2000, 279, pp L1005-L1028.
- 9) Fortini P. *et al.* The base excision repair : mechanisms and its relevance for cancer susceptibility. *Biochimie*, 2003, 85, pp1053-1071.
- 10) Pouget J-P *et al.* General aspect of the cellular response to low and high-LET radiation. *European journal of nuclear medicine*, 2001, 28, pp 541-561.
- 11) Davies K. Oxidative Stress, antioxydant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *Life*, 2000, 50, pp 279-289. (revue)
- 12) Barrett C. *et al.* Roles of Superoxyde radical anion in signal transduction by reversible regulation of protein-tyrosine phosphatase 1 B. *The Journal of Biological Chemistry* 1999, 274, pp 34543-34546.
- 13) Tubiana M. *et al* Radiobiologie Ed Hermann 1986

- 14) Leach J. et al. Ionizing radiation-induced, mitochondria-dependent generation of reactive oxygen/nitrogen. *Cancer Research*, 2001, 61, pp 3894-3901.
- 15) Szumiel I. Monitoring and signaling of radiation-induced damage in mammalian cells. *Radiation research*, 1998, 150, pp S92-S101.
- 16) Dragovich T. *et al.* Signal transduction pathways that regulate cell survival and cell death. *Oncogene*, 1998, 17, pp 3207-3213.
- 17) Amundson S. *et al.* Roles for p53 in growth arrest and apoptosis : putting on the brakes after genotoxic stress. *Oncogene*, 1998, 17 pp 3287-3299.
- 18) Meyn M. Ataxia-telangiectasia and cellular responses to DNA damage. *Cancer Research*, 1995, 55, pp 5991-6001.
- 19) Canman C *et al.* The role of ATM in DNA damage responses and cancer. *Oncogene*, 1998, 17 pp 3301-3308.
- 20) Viallard J. Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire : aspects fondamentaux et implications en cancérologie. *Cancer/radiotherapy*, 2001, 5, pp 109-129.
- 21) Taylor W. *et al.* Regulation of G2/M transition by p53 : *Oncogene*, 2001, 20 pp 1803-1815.
- 22) Fortini P. *et al.* The base excision repair : mechanisms and its relevance for cancer susceptibility. *Biochimie*, 2003, 85, pp 1053-1071.
- 23) Lees-Miller S. *et al.* Repair of DNA double strand breaks by non-homologous end joining. *Biochimie*, 2003, 85, pp 1161-1173.
- 24) Nunez G. *et al.* Caspases : the proteases of the apoptotic pathway. *Oncogene*, 1998, 17 pp 3237-3245
- 25) Basu S. *et al.* Stress signals for apoptosis : ceramide and c-Jun kinase. *Oncogene*, 1998, 17, pp 3277-3285.
- 26) Baatout S *et al.* Mechanism of radio-induced apoptosis. *Can. J. physiol. Pharmacol.*, 2002, 80, pp 629-637.
- 27) Revues sur l'effet bystander: *Oncogene* octobre 2003 vol 22.
Little JB. Genomic instability and bystander effects: a historical perspective. pp 6978-6987.
Hall EJ, Hei TK. Genomic instability and bystander effects induced by high-LET radiation. pp 7034-7042.
Prise KM, Folkard M, Michael BD. Bystander responses induced by low LET radiation. pp 7043-7049.

Azzam EI, de Toledo SM, Little JB. Oxidative metabolism, gap junctions and ionizing radiation-induced bystander effect. pp 7050-7057.

Lorimore SA, Coates PJ, Wright EG. Radiation-induced genomic instability and bystander effects: inter-related nontargeted effects of exposure to ionizing radiation. pp: 7058-7069.

Morgan WF. Is there a common mechanism underlying genomic instability, bystander effects and other non targeted effects of exposure to ionizing radiations? pp 7094-7099.

28) Poncy J-L et al Radio-induced inactivation and transformation of rat epithelial cell by alpha particles. In : "Molecular mechanisms for radiation-induced cellular response and cancer development" (Tanaka K., Takabatake T., Fujikawa K., Matsumoto T. & Sato F. Eds.), Institute for Environmental Sciences, 2002, pp 46-54.

LA RADIOTHERAPIE EXTERNE

RÉGIS FERRAND

*Institut Curie – Centre de protonthérapie d’Orsay
Bât 101 Campus Universitaire d’Orsay. BP 65
91402 Orsay cedex
Email : ferrand@ipno.in2p3.fr*

RESUME

Modalité majeure dans le traitement des cancers, la radiothérapie constitue une interface entre la physique et la médecine non seulement naturelle mais indispensable pour traiter les patients. En témoigne les progrès majeurs de cette discipline découlant du transfert de compétences et technologies de physique (utilisation de l’IRM, PET, modulation d’intensité).

Ce cours est articulé en deux parties :

- dans un premier temps, à partir des connaissances de physique des rayonnements et des interactions avec la matière, il aborde les différents outils et domaines de connaissance nécessaires pour ce type de traitement : les différentes particules utilisées, la distribution de dose, les notions de radiobiologie indispensables, la technologie des accélérateurs et les modèles de calcul utilisés dans la planification du traitement.
- dans un deuxième temps, il déroule un traitement de radiothérapie externe : les différentes étapes (imagerie, contourage, planification du traitement, dosimétrie, réalisation pratique du traitement), la précision recherchée à chaque étape, les notions d’assurance qualité et de radioprotection.

Les progrès de la radiothérapie externe passent aujourd’hui par les progrès de la physique et de l’ingénierie associées à cette discipline. C’est là une question de transfert dont on peut mesurer quotidiennement les effets bénéfiques quand cette synergie se met en place.

ABSTRACT

One of the main treatment modalities against cancer (representing 40 % of the curative treatments), radiotherapy is naturally at the edge between medicine and physics. Over the past twenty years, where external radiation therapy moved towards an increased conformation of the dose distribution (conformal therapy), major improvements (extensive use of MRI and PET for tumor imaging and delineation, beam optimization methods to improve the dose distribution, on line imaging,...) originally came from the physics world.

During this overview of external radiation therapy, we will first consider the basic concepts (types of particles, dose distribution, particle accelerators, radiobiological concepts, treatment planning models) and then follow the procedure of a standard treatment, in order to notice the routine use of the concepts, the problems encountered (precision in particular) and the practical experience. From this and from the recent improvements in radiation therapy, we will finally illustrate how much the transfert of knowledge and technology from physics to the hospital can improve the daily treatment of the patients. Whatever can be said about the evolution of various treatment modalities, external beam radiotherapy is still under active development.

Introduction 95	
Rappel des principes de base : 95	
1. Les rayonnements utilisés :	95
2. L'unité de mesure : la Dose.....	96
3. La balistique :	97
4. La radiobiologie, influence sur le traitement :	99
5. Quelques idées de base pour bien comprendre la stratégie de traitement :	102
Effet dose, TCP/NTCP, tolérance des organes :	102
Dose par fraction et multiples faisceaux :	103
La production et la mise en forme des faisceaux cliniques : 104	
1. La production des particules	104
Production des électrons :	104
Production des photons :	104
2. La mise en forme du faisceau clinique :	105
le bras isocentrique :	105
l'adaptation du faisceau : les différents accessoires.....	106
Déroulement d'un traitement : 109	
1. Imagerie et contourage :	109
2. Planification dosimétrique du traitement :	111
Poser la balistique.....	111
Les modèles de calcul	112
L'évaluation du plan de traitement.....	113
3. La dosimétrie :	114
4. Réalisation pratique du traitement.....	117
5. Quelques mots sur la radioprotection :	119
Les techniques particulières 120	
1. la radiochirurgie stéréotaxique	120
2. l'irradiation corporelle totale.....	121
Les dernières découvertes : 121	
1. Modulation d'intensité et spot scanning.....	121
2. Radiothérapie « 4D ».....	122
Conclusion : quelle place pour la radiothérapie externe 123	
Bibliographie 124	

Introduction

Dans une certaine mesure, on pourrait dire que la radiothérapie est née avec la découverte quasi concomitante des rayons X et de la radioactivité. Il a néanmoins fallu expérimenter l'effet des rayonnements sur les tissus (rayonnements émis par les tubes ou « curiethérapie » par radium, par exemple) pour que la radiothérapie prenne son essor, par une association entre médecins « pionniers » et physiciens, le couple le plus célèbre étant celui formé autour des années 20 par Marie Curie et Claudius Regaud.

L'essor de la radiothérapie est lié à une double évolution dans les domaines :

- dans le domaine médical, la compréhension approfondie de l'effet des rayonnements sur les tissus, le fractionnement, l'étalement ainsi que bien sur l'accumulation d'expérience clinique dans les traitements (doses curatives pour certaines tumeurs, doses limites pour les organes critiques)
- dans le domaine physique et technologique, l'évolution des machines produisant des rayons : l'apparition du cobalt, les premiers accélérateurs de particules (électrons et rayons de haute énergie), le développement des bras isocentriques (rotation du faisceau autour du patient) et bien sur les progrès considérables de la dosimétrie prévisionnelle (simulation du traitement) et expérimentale (mesure de la dose et contrôle du traitement).

La radiothérapie traite aujourd'hui annuellement plusieurs millions de personnes dans le monde et reste une modalité majeure dans le traitement du cancer (60 % des patients reçoivent une radiothérapie en France soit environ 180000 patients et elle représente 40 % des guérisons, seule ou en association). Elle est actuellement en expansion, sous l'effet de plusieurs progrès importants dans l'imagerie et les techniques de délivrance de la dose.

Au sein de la radiothérapie, la radiothérapie externe, qui a connu ces dernières années une évolution majeure : la radiothérapie conformationnelle qui vise à conformer les doses autour de la zone visée, en occupe la plus grosse partie. Après avoir parcouru les notions pratiques nécessaires pour bien appréhender la stratégie de la radiothérapie, nous suivrons la procédure d'un traitement.

Rappel des principes de base :

1. Les rayonnements utilisés :

La base même de la radiothérapie externe est la capacité qu'ont certains rayonnements de pénétrer dans la matière et d'y déposer de l'énergie le long de leur parcours. Ce dépôt d'énergie se fait soit par l'interaction directe des particules incidentes avec le milieu, soit par la mise en mouvement d'électrons du milieu qui iront eux-mêmes déposer de l'énergie. Les particules utilisées en radiothérapie externe sont :

- les photons : principale particule utilisée en radiothérapie, il s'agit soit de rayons X produits par rayonnement de freinage d'un faisceau d'électrons dont l'énergie varie de la centaine de keV à plusieurs dizaines de MeV, soit de rayonnements gamma issus des désintégrations nucléaires de certains isotopes (ex : « bombe au cobalt », utilisant des γ de 1,17 et 1,33 MeV). Ils déposent de l'énergie selon plusieurs modes bien connus (que nous ne développerons pas ici) : diffusion Compton, effet photo-électrique, production de paire,...
- les électrons : c'est la particule produite dans la quasi-totalité des accélérateurs pour la radiothérapie, qui sert de source pour la production des photons mais qui est également

utilisée directement pour le traitement, dans le traitement de tumeurs peu profondes. Leur énergie se situe dans la gamme 4 à 25 MeV.

- Protons, neutrons et ions légers : les protons et ions (hélium, carbone, argon,... utilisées en radiothérapie) sont des particules à la balistique précise (les ions rajoutent à cet effet balistique un effet biologique supérieur) mais dont l'utilisation, en raison notamment du nombre d'installations, reste confidentielle (40000 patients traités dans le monde), bien que la protonthérapie soit en pleine expansion actuellement. L'énergie clinique pour les faisceaux de protons se situe autour de 70 MeV pour les traitements ophtalmologiques et 230 MeV pour pouvoir traiter toutes les autres localisations. Les neutrons, produits à partir de faisceaux de protons ou de deutons (par interaction sur une cible de beryllium), ont une balistique comparable aux faisceaux de X entre 300 keV et 8 MeV mais un effet radiobiologique important, exploité pour le traitement de certaines tumeurs radiorésistantes (tumeurs des glandes salivaires, sarcomes des tissus mous,...).

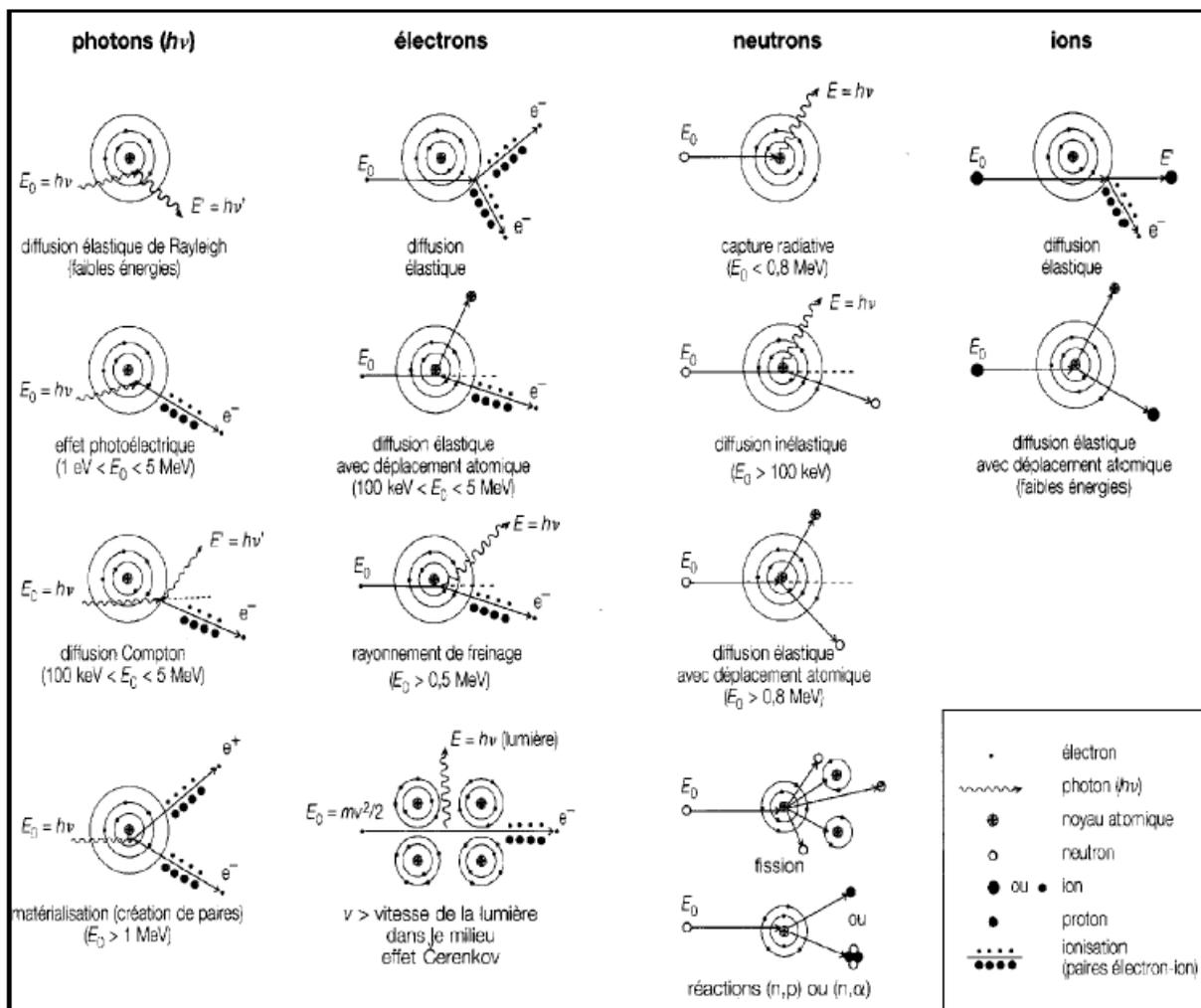


Fig. 1 : résumé des interactions des particules utilisées en radiothérapie

2. L'unité de mesure : la Dose

Exprimée en Gray (Gy) ou J.Kg^{-1} , c'est l'unité de mesure en radiothérapie, représentant la quantité d'énergie déposée par le rayonnement par unité de matière. Précisons que c'est une

grandeur plutôt macroscopique, qui ne se situe pas à l'échelle de la trajectoire finie de la particule et de la structure cellulaire. En particulier, elle intègre le dépôt d'énergie par les particules incidentes et celles mises en mouvement par le rayonnement.

De plus, il s'agit d'une grandeur physique qui ne rend pas compte des effets biologiques différentiels de certains rayonnements. Aussi, comme ce qui est important est l'effet biologique du rayonnement sur les tissus visés, on utilise également la notion de Gray équivalent Cobalt (GEC), qui représente une dose « biologique » comparée à l'effet biologique du cobalt en référence.

3. La balistique :

Utilisée essentiellement dans le traitement du cancer, la radiothérapie représente (sauf quelques rares exceptions comme l'irradiation corporelle totale) un traitement local, à visée curative (stérilisation d'un tissu tumoral) ou palliative (décompression d'organes, antalgie,...). La première propriété d'un rayonnement, tout particulièrement en radiothérapie externe où les rayons sont « projetés » sur le patient à distance, est donc sa balistique en 3D : le long de sa trajectoire vers la zone visée et transversalement à son parcours. Ces propriétés balistiques découlent directement de la variation de la perte d'énergie des particules dans la matière ainsi que des phénomènes de diffusion.

Ce sont les critères balistiques qui vont orienter préférentiellement le choix de tel ou tel rayonnement pour un traitement.

Introduisons ici deux représentations classiques de cette balistique:

○ le rendement en profondeur : représente la variation du dépôt d'énergie en profondeur en fonction de la distance dans la matière, dans l'axe du rayonnement. C'est cette courbe qui différencie le plus la balistique des rayonnements et justifie l'utilisation de telle ou telle particule.

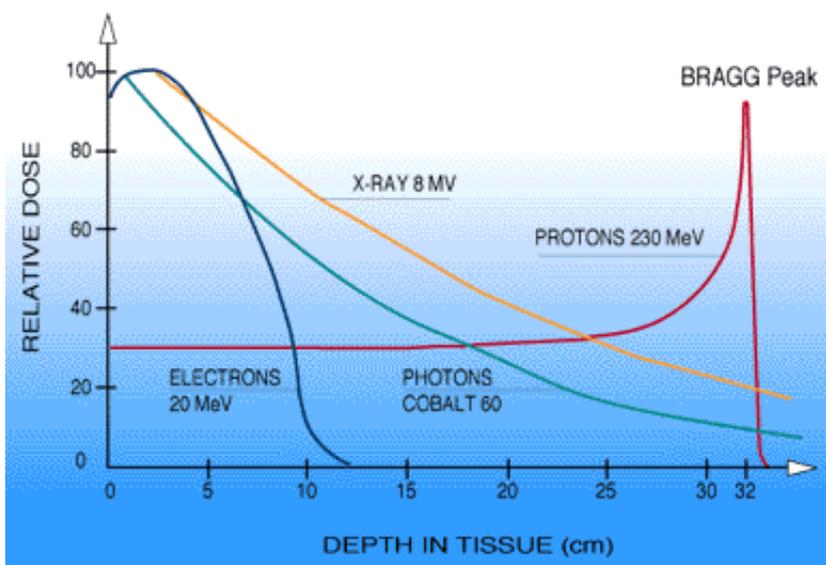


Fig. 2 : rendement en profondeur de la plupart des rayonnements utilisés en radiothérapie externe

Le rendement en profondeur sur l'axe est une combinaison du dépôt d'énergie du rayonnement direct (le long de l'axe) et du dépôt d'énergie du rayonnement diffusé (contribution des volumes voisins de l'axe).

○ La pénombre : représente la variation du dépôt de dose transversalement à l'axe du faisceau, liée aux propriétés diffusantes du rayonnement. Moins le rayonnement diffuse, plus la pénombre est étroite et plus on pourra cibler l'irradiation.

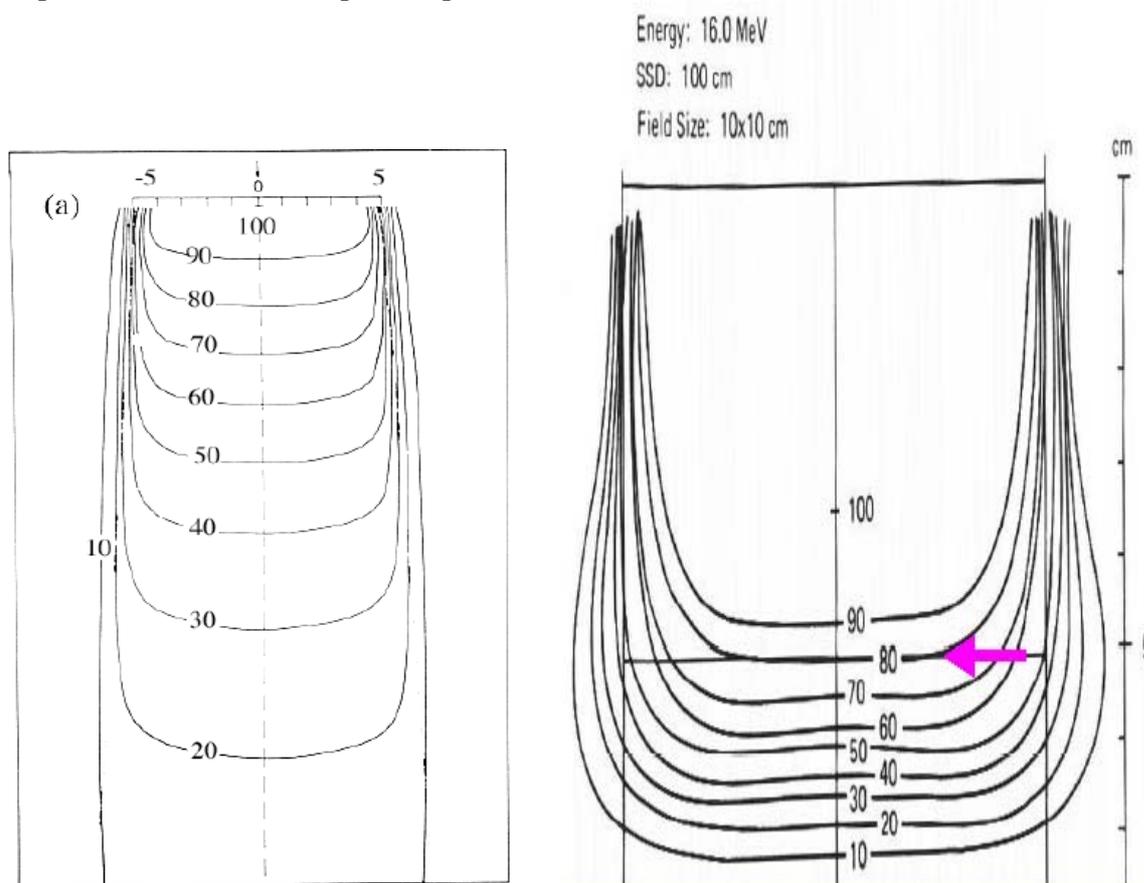


Fig. 3 : Exemple d'isodoses en profondeur d'un faisceau de cobalt (à gauche) et d'électrons de 16 MeV (à droite). La pénombre latérale correspond à la chute de dose transversalement au faisceau

Commentons un peu les deux types de courbes pour les différentes particules :

- Dans le cas des photons, la forme du rendement en profondeur est la somme de l'atténuation du rayonnement direct (de la forme $e^{-\mu x}$) et de la contribution du diffusé. Ce long rendement en profondeur permet de traiter des tumeurs profondes mais irradie un volume important de tissus sains le long de la trajectoire tant avant qu'après le volume visé. Plus l'énergie initiale du rayonnement est importante, plus le maximum est en profondeur et mieux c'est pour irradier des tumeurs profondes (voir comparaison Cobalt-8 MeV). Noter également l'épaule tout au début du rendement en profondeur : cette dose un peu plus faible à l'entrée est due au phénomène de « build-up » : en effet, l'énergie déposée par les photons l'est surtout par les électrons mis en mouvement par les photons incidents. En profondeur, les électrons mis en mouvement (et qui donc ne déposeront pas la dose à l'endroit considéré) sont

compensés par ceux mis en avant un peu avant et qui eux déposent la dose à cet endroit. Cet équilibre de régime n'existe pas au début (car il n'y a pas d'électron mis en mouvement avant le milieu), conduisant à ce sous-dosage à l'entrée, important puisqu'en épargnant les premiers millimètres, il permet de minimiser les séquelles cutanées.

Du fait de phénomène de diffusion importants liés aux interactions des photons (diffusions élastiques, effet compton, ...), la pénombre latérale est assez importante et croît bien évidemment avec la pénétration dans le milieu.

- Dans le cas des électrons, on a également cet épaulement initial, un maximum en profondeur qui croît avec l'énergie mais surtout un parcours fini de la particule (dont les interactions sont celles d'une particule chargée, donc essentiellement coulombiennes avec les électrons du cortège électronique des atomes). Cela permet de ne pas irradier les tissus après la tumeur. La pénombre distale (en profondeur) est relativement large en raison de la diffusion importante des électrons dans le milieu (car ils ont la même masse que les cibles électroniques et sont beaucoup plus petits que les noyaux). C'est un rayonnement bien adapté pour le traitement de tumeurs peu profondes.

En revanche, la diffusion est relativement importante, en particulier en fin de parcours, ce qui provoque ces isodoses en forme de « champignon » (figure 3), conduisant à une irradiation en profondeur de tissus sains voisins de la tumeur.

- Les protons ont avec le milieu des interactions coulombiennes (prépondérantes et surtout vers la fin du parcours) et nucléaires. Du fait de leur masse élevée, ils diffusent peu et ont donc une pénombre latérale étroite (de l'ordre de 20 % de la dose par mm), qui croît néanmoins avec la pénétration.

Leur rendement en profondeur présente la forme caractéristique d'un pic (« pic de bragg ») dont la position en profondeur dépend directement de l'énergie de la particule incidente. Cette forme résulte de la convolution de la fluence des particules et de leur dépôt d'énergie par unité de longueur (transfert d'énergie linéique ou TEL) : en effet, plus le proton ralentit et plus il interagit (d'où l'augmentation de la courbe) et ce jusqu'à ce qu'il n'ait plus d'énergie cinétique, ce qui provoque son arrêt brutal. La pénombre distale dépend du spectre initial des protons ainsi que des phénomènes diffusants dans le milieu susceptibles d'élargir le spectre initial (phénomène dit de straggling). Les ions utilisés en radiothérapie présentent des caractéristiques proches des protons avec pour les plus lourds une petite queue en fin de fin, caractéristiques des phénomènes de fragmentation nucléaire.

- Les neutrons, en raison de leur type d'interaction, ont des propriétés balistiques proches des photons. Leur utilisation en radiothérapie est surtout liée à leur effet biologique.

4. La radiobiologie, influence sur le traitement :

L'objet de ce paragraphe n'est pas de détailler la radiobiologie (expliquée dans un autre cours) mais d'en rappeler quelques notions fondamentales et l'utilisation qui en est faite en radiothérapie externe.

Rappelons d'abord l'action des rayonnements sur les cellules : les rayonnements ionisants agissent soit par action directe sur les molécules (événements peu fréquents), soit par lésions indirectes des molécules par l'intermédiaire de la radiolyse de l'eau (création de radicaux libres qui vont attaquer ensuite les molécules). La cible visée est le matériel génétique et tout

particulièrement l'ADN, de manière à provoquer des lésions suffisamment graves pour tuer la lignée cellulaire après n reproductions. Selon la gravité de la lésion provoquée, on distingue généralement :

- les lésions directement létales
- les lésions sub-létales
- les lésions potentiellement létales

La survie ou non de la cellule (et de ses descendantes) dépend des dégâts provoqués et surtout de la capacité de la cellule à les réparer via son pool enzymatique. Cette capacité est influencée par de nombreux paramètres (non détaillés ici) : le cycle cellulaire dans lequel se trouve la cellule au moment de l'irradiation, le nombre et la nature des lésions (qui dépend également du type de rayonnement, de la quantité d'oxygène présente, entre autres...).

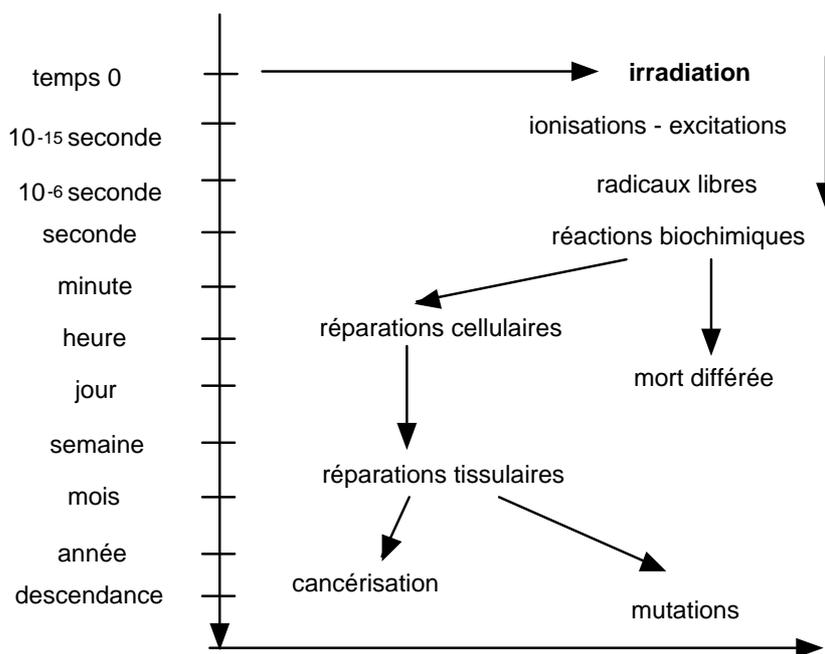


Fig. 4 Résumé des différents phénomènes après une irradiation

Au niveau tissulaire, beaucoup de paramètres influencent la radiosensibilité du tissu à l'irradiation : les paramètres cellulaires (cycle cellulaire, matériel génétique,...) et tout particulièrement le type de cellule, l'état d'oxygénation du tissu (dans le cas de l'irradiation, a été notamment introduite la notion d'effet oxygène ou OER (Oxygen Enhancement Ratio) pour quantifier l'influence de l'oxygène sur l'effet de différents rayonnements. (Cf Fig. 5) et l'organisation de celui-ci (croissante rapide anarchique, croissance lente,...).

Pour essayer de pouvoir comparer les différents types de traitements avec différents types de particules, a été introduite la notion d'EBR ou Efficacité Biologique Relative qui compare, à dose physique égale, l'efficacité d'un rayonnement par rapport au cobalt 60 pris comme référence.

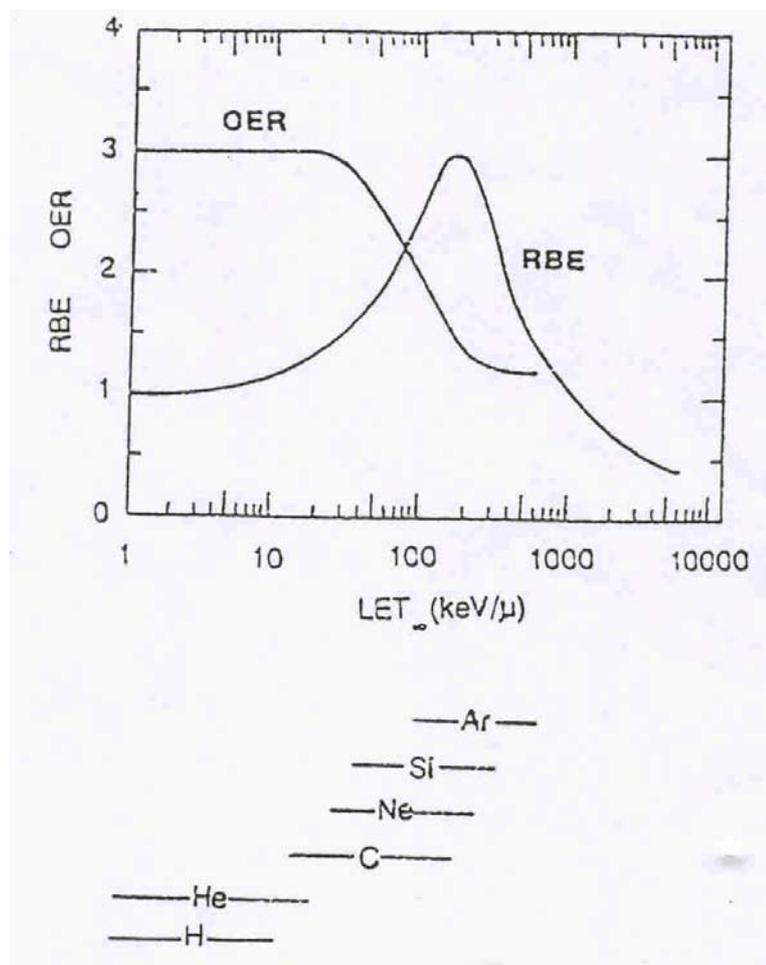


Fig 5 : Efficacité Biologique Relative (EBR ou RBE en anglais) et Effet oxygène (OER en anglais) en fonction du dépôt d'énergie par unité de longueur (LET)

Rappelons ici l'objectif fondamental de la radiothérapie externe : traiter par émission externe de rayons une lésion donnée (essentiellement, une tumeur) en minimisant les séquelles sur tous les tissus sains avoisinants. En association avec les efforts de précision balistique (le meilleur moins d'avoir peu de séquelles est encore de mettre le moins de dose dans les tissus sains), l'objectif radiobiologique est de jouer sur tous les paramètres afin de créer un effet biologique différentiel favorable aux tissus sains par rapport à la tumeur traitée (ou malheureusement parfois de réduire un effet différentiel défavorable dans le cas de tumeurs radorésistantes).

Sans détailler ici tous les modèles développés, nous pouvons résumer l'ensemble en donnant les paramètres sur lesquels on joue durant le traitement : outre le type de rayonnement utilisé et l'adjonction de produits radioprotecteurs ou radiosensibilisants, le radiothérapeute joue sur la dose totale (pour chaque type de tissu, on essaie d'évaluer la dose nécessaire pour stériliser le tissu considéré), le fractionnement (c'est-à-dire en combien de fractions on va délivrer la dose totale) et l'étalement (c'est-à-dire le délai laissé entre chaque fraction pour la réparation des tissus et éventuellement pour la réoxygénation de tissus hypoxiques). Afin de comparer l'effet de rayonnements donnés à fractions et étalement différents, on utilise des formules semi-empiriques. Par exemple, citons la comparaison des doses iso-effet à partir du modèle linéaire quadratique : En se basant sur ce modèle, le taux de survie cellulaire d'un tissu soumis à une dose totale D de n séances de d gray ($D = N \times d$) vaut $S = e^{-N(\alpha d + \beta d^2)}$, α et β étant

des paramètres de sensibilité des cellules obtenus à partir des courbes de survie en fonction de la dose. Pour comparer deux fractionnements différents ($D'=N' \times d'$ et $D = N \times d$), on dira que le même effet (donc le même S) sera obtenu si $D'/d=N' d'/Nd = (\alpha/\beta + d)/(\alpha/\beta + d')$.

5. Quelques idées de base pour bien comprendre la stratégie de traitement :

Effet dose, TCP/NTCP, tolérance des organes :

Bien que de nombreuses recherches aient été menées pour affiner des modèles physiques et radiobiologiques, c'est surtout l'expérience clinique d'un siècle de radiothérapie qui prévaut pour estimer la dose nécessaire pour traiter. La première notion essentielle est celle de « contrôle local » : dans le cas de la radiothérapie qui est un traitement presque essentiellement local, l'objectif est donc de contrôler localement la cible. Par exemple, dans le cas d'une tumeur, l'arrêt de la croissance de celle-ci (sans forcément disparition complète de la tumeur sur l'imagerie radiologique) est considéré comme une réussite. La question est alors celle de l'effet dose : quelle dose produit quel effet ? et notamment, si j'augmente la dose (et donc également le risque de complication), dans quelle proportion j'augmente la probabilité de contrôle local.

Depuis quelques années, sont apparus dans l'évaluation des plans de traitement deux paramètres important : la TCP ou Tumor Control Probability et la NTCP ou Normal Tissue Complication Probability.

Dans le cas d'une tumeur, par exemple, l'objectif est de détruire toutes les cellules clonogéniques du tissu, dont la probabilité de survie est liée à la densité de cellules de ce type et bien entendu de la dose délivrée. En appliquant alors la loi des probabilités (et en faisant intervenir des paramètres liés au type de tissu), on obtient pour la TCP une courbe de type sigmoïde :

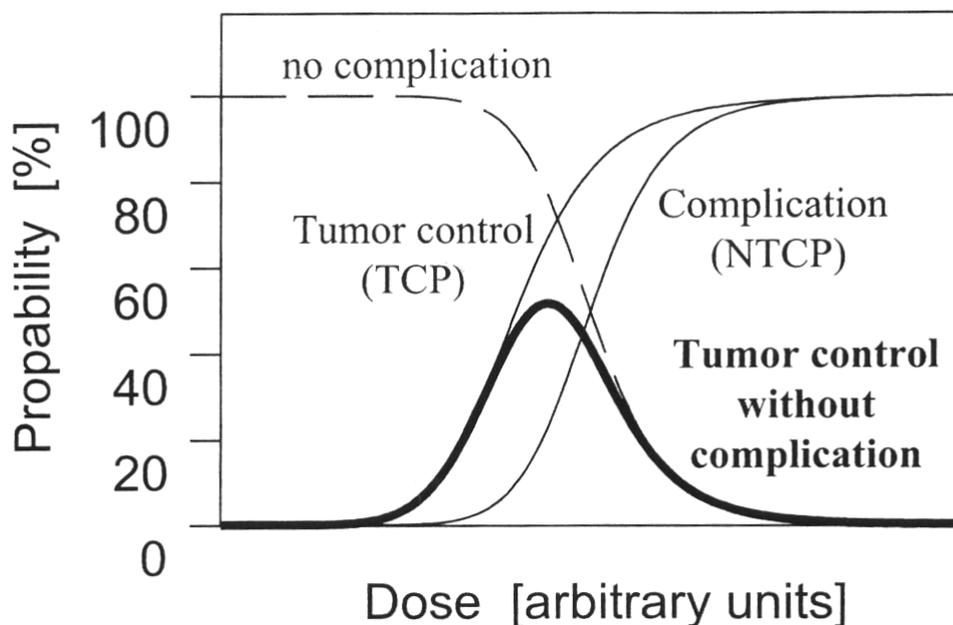


Fig 6 : représentation de deux courbes de TCP et de NTCP décalées. La courbe en gras représente alors la probabilité de contrôler la tumeur sans complication

En deçà d'une certaine dose, la probabilité est trop faible de détruire toutes les cellules clonogéniques et la TCP varie peu jusqu'à une certaine dose à partir de laquelle cette probabilité augmente très rapidement jusqu'à atteindre un seuil. A partir de ce moment là, une augmentation même importante de la dose n'augmentera que faiblement la TCP.

De la même manière, la NTCP suit une courbe de variation analogue à la TCP. On voit bien alors que la recherche d'un traitement optimal est la recherche d'une délivrance de dose optimisant ces deux paramètres : se situer sur le haut de la sigmoïde pour la TCP et en bas de la sigmoïde pour tous les tissus sains considérés. On voit aussi qu'à des doses élevées le risque de complication n'est jamais nul.

Dose par fraction et multiples faisceaux :

Dans l'étude des paramètres radiobiologiques, la dose par fraction est très importante dans les dégâts faits aux tissus. Par exemple, si on reprend le modèle linéaire quadratique, on a pour les complications tardives dans certains tissus ($\alpha/\beta=3$), $4 \times 4 \text{ Gy} \sim 11 \times 2 \text{ Gy}$ (on voit bien que la dose totale ne représente rien si on ne précise pas le fractionnement).

La dose par fraction choisie (traditionnellement entre 1,8 et 2 Gy) est donc un compromis optimal entre la dose utile (dose par fraction la plus élevée possible) pour stériliser la tumeur et la dose tolérable pour une bonne réparation des tissus sains (dose la plus faible possible). Aussi, la technique de base en radiothérapie consiste à délivrer la dose de chaque fraction par plusieurs faisceaux concourant sur la zone visée. Par exemple, si l'on donne 2 Gy à la tumeur, la dose sur le parcours des trois faisceaux qui la donnent sera inférieure à 1 Gy. Dans ce cas, même si la zone irradiée est plus importante par trois faisceaux qu'un seul, la dose par fraction aux tissus sains par chacun des faisceaux est acceptable.

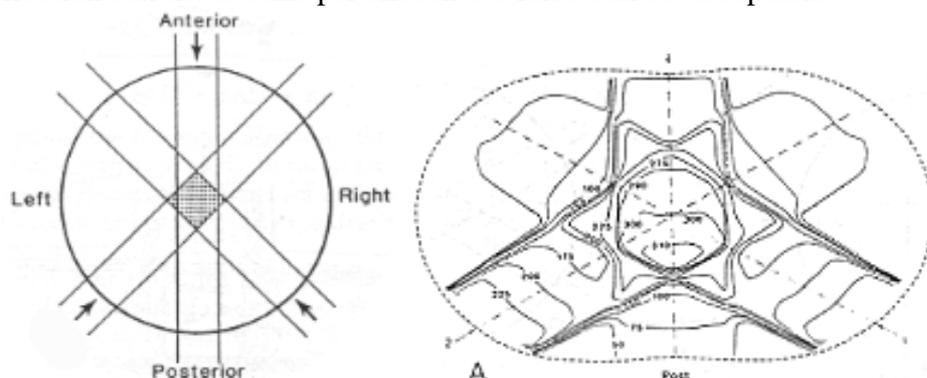


Fig. 7 : Principe des multi-faisceaux concourants (Fig. de gauche) et application pratique (Fig. de droite)

D'autre part (et bien que ce sujet soit encore en débat), l'objectif de la radiothérapie est de délivrer la dose la plus homogène possible dans le volume irradié (recommandation ICRU (International Commission on Radiation Units) : homogénéité à $\pm 5\%$). Une des difficultés de la radiothérapie consiste donc à délivrer une dose homogène dans un volume à partir de faisceaux dont la distribution de dose volumique en profondeur ne l'est généralement pas. Au moins, donner une dose homogène a permis de faire des comparaisons cliniques beaucoup plus faciles pour accumuler l'expérience des traitements.

La production et la mise en forme des faisceaux cliniques :

1. La production des particules

Production des électrons :

Les accélérateurs modernes les plus répandus en radiothérapie sont des accélérateurs d'électrons (qui permettent également la production des photons X de haute énergie). La production est basée sur :

- une source : cathode métallique chauffée
- un champ électrique constant initial pour extraire les électrons, associé à un champ coalescent pour maintenir le faisceau groupé (pencil beam)
- une cavité RF (ex : 3 GHz) alimentée par un klystron qui accélère le faisceau d'électrons.

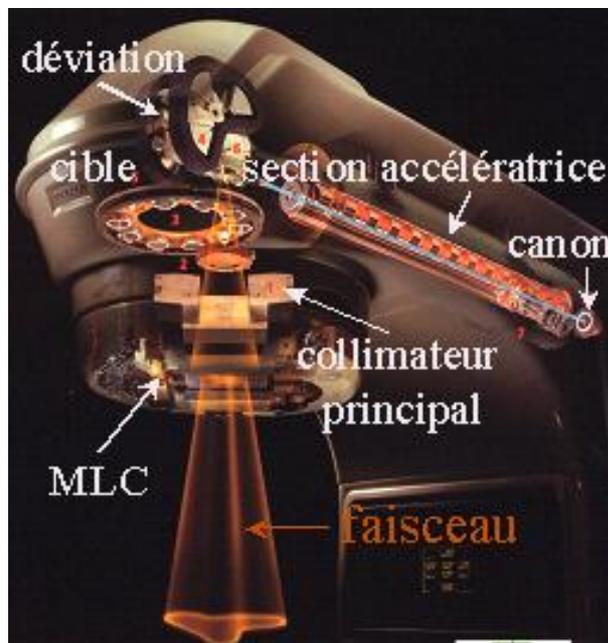


Fig. 8 : Schéma de la tête d'un accélérateur linéaire électrons-photons (Images varian)

Production des photons :

Plusieurs systèmes coexistent en fonction de l'énergie des photons souhaitée :

1 rayons X de basse énergie : par rayonnement de freinage produit sur une cible par des électrons émis depuis un tube (l'énergie des X , de l'ordre de quelques centaines de keV, dépende de la tension électrique entre l'anode et la cathode).

2 source de cobalt : le système le plus simple et le plus robuste est la fameuse « bombe au cobalt ». il s'agit d'une source de Co60 (émission de de 2 g de 1,17 et 1,33 MeV , période = 5,27 ans) scellée dans une préciser le récipient. La fabrication du cobalt se fait par exemple en soumettant du cobalt 59 à un flux de neutrons ($^{59}\text{Co} + n \rightarrow ^{60}\text{Co} + \gamma$ (Q = 7.492 MeV)) au rayonnement neutronique d'un réacteur nucléaire. Cette source est embarquée ensuite dans le bras de la machine.

3 photons de haute énergie (4 MeV à 25 MeV) : ils sont produits par rayonnement de freinage du faisceau d'électrons de l'accélérateur sur une cible de tungstène insérée dans la tête de la machine.

Protons, ions et neutrons : du fait de la masse des particules, les accélérateurs nécessaires pour produire ces particules sont beaucoup plus importants et directement issus du savoir faire de la recherche et physique des hautes énergies. Pour les protons, l'accélérateur est soit un cyclotron (isochrone, synchrocyclotron ou à secteurs séparés) qui délivre une énergie fixe soit un synchrotron dont l'énergie de sortie peut être variable.



Fig. 9 : Synchrotron (anneau) et cyclotron à protons de 230 MeV

Les neutrons sont produits en interposant dans un faisceau de protons (ou de deutons) une cible en beryllium.

2. La mise en forme du faisceau clinique :

le bras isocentrique :

La stratégie de la radiothérapie externe consiste à multiplier les portes d'entrée des faisceaux concourant au malade, ce qui revient à avoir des incidences dans toutes les directions de l'espace convergeant vers le patient. Toutefois, pour des raisons de confort du patient ainsi que pour garder le corps dans la position de l'imagerie ayant servi à préparer le traitement, il est important de traiter le patient en position couchée. En conséquence, pour pouvoir réaliser toutes les incidences, le faisceau est dirigé sur le patient depuis un bras mécanique qui tourne autour d'un axe horizontal et qui vise en permanence un point fixe dans la salle appelé isocentre. De cette manière, quand la table a été positionnée de manière à amener le centre de la tumeur à l'isocentre, tous les faisceaux convergent vers la cible quelle que soit l'angle du bras et de la table (qui elle aussi tourne autour de l'isocentre).



Fig. 10 : accélérateur linéaire électrons-photons avec le bras isocentrique et la table de radiothérapie

l'adaptation du faisceau : les différents accessoires

Le faisceau initial produit par la machine doit être « travaillé » pour pouvoir être utilisé cliniquement. Il doit notamment :

- être homogène (en énergie et en fluence) sur une surface importante au niveau du patient (typiquement 40 x 40 cm).
- avoir une pénombre optimisée par rapport au type de rayonnement
- être collimaté au niveau du patient de façon à se conformer à la forme du volume à irradier et protéger ainsi les tissus sains

D'autre part, pour pouvoir s'adapter à des configurations particulières du traitement (ex : forme de la surface d'entrée) et pour optimiser la forme des isodoses en profondeur, on doit également pouvoir disposer d'accessoires interposés dans le faisceau qui optimiseront la fluence ou le dépôt d'énergie des particules.

Parcourons ces différents accessoires :

1 Homogénéiser le faisceau : les cônes égalisateurs ou les diffuseurs

L'objectif étant de couvrir une grande surface, il est nécessaire d'éclater le faisceau initial pour disperser les particules à grande distance (ex : diffusion passive en protonthérapie). Ou alors, dans le cas de rayonnements issus de l'impact du faisceau initial sur une cible (cibles production de rayons X ou de neutrons), il est essentiel de pouvoir homogénéiser la fluence et l'énergie du rayonnement émis par unité de surface dans la direction du patient.

Ces deux opérations sont réalisées en interposant dans le faisceau des cibles généralement métalliques mais dont la forme a été calculée en fonction de la fluence et du spectre initial du faisceau incident. Dans le cas des photons et neutrons, on parle de cône égalisateur. Dans le cas des protons, on parle de diffuseurs.

2 Se conformer à la cible : les collimateurs

La première conformation possible, commune à tous les types de particules, consiste à collimater le faisceau incident de telle manière que le faisceau incident ne « vise » que la zone traitée. En pratique, cela se fait en interposant des blindages métalliques (assez épais pour absorber le faisceau incident) disposés de manière à laisser un trou (dans lequel le faisceau va passer) dont la forme est la plus proche possible de la forme de la cible vue du faisceau pour cette incidence de faisceau.

En pratique, on utilise plusieurs niveaux de collimation répartis le long du trajet depuis la source jusqu'au patient : cela permet d'arrêter le maximum de faisceau en amont (et donc de se prémunir tôt contre des rayonnements diffusés qui pourraient irradier le patient), de diminuer l'activation ou la production de neutrons par des pièces situées près du patient et enfin, cela permet dans certains cas (photons) de filtrer complètement le rayonnement incident.

Dans le cas le plus classique d'un accélérateur électrons-photons, le blindage des X haute énergie se fait par deux séries de collimateurs :

- des mâchoires parallèles mobiles (mâchoires XY) qui pré-collimatent le faisceau très en amont (on les règle de manière à ce que le rectangle formé soit celui dans lequel s'inscrit le volume traité + marge de pénombre)
- un collimateur personnalisé dont la forme reproduit fidèlement le contour de la zone traitée avec une marge pour prendre en compte la pénombre du faisceau. Cette collimation personnalisée se fait :
 - soit avec un collimateur personnalisé fabriqué mécaniquement pour l'occasion (pièce en plomb ou en cerrobend (alliage à base de plomb, cadmium, étain à bas point de fusion) et montée sur la tête de l'accélérateur.
 - Soit à partir d'un collimateur multi-lames (séries de micro-lames parallèles commandées qui se déplacent les unes par rapport aux autres pour « tangenter » la forme du volume à irradier)

Dans le cas des protons ou des électrons, il est important de pouvoir effectuer la dernière collimation au plus près du patient pour optimiser la pénombre latérale. On utilise dans ce cas des collimateurs personnalisés (protons, électrons) ou parfois des râteaux dans le cas des électrons.

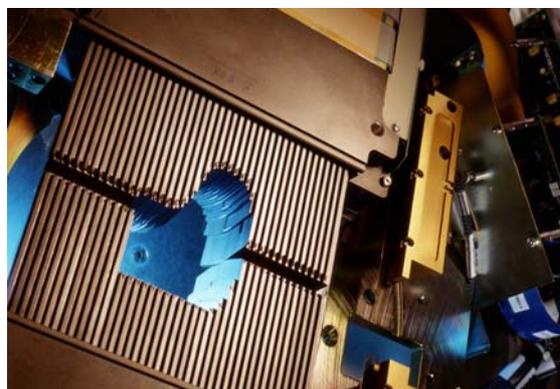


Fig. 11 : collimateurs finaux: collimateur multi-lames photons (fig de gauche) et collimateur personnalisé en laiton pour les protons (figure de droite)

3 Optimiser la conformation en profondeur : les modificateurs de faisceau

A énergie et fluence initiale fixées, la distribution de dose en profondeur dans le patient est fixée et peut ne pas être adaptée au volume traité. En particulier, à cause notamment des obliquités de surface, la combinaison de plusieurs faisceaux peut ne pas donner du tout un résultat homogène. Il faut aller modifier le faisceau en amont pour ajuster ces isodoses en profondeur. Plusieurs accessoires sont couramment utilisés :

- dans le cas des photons, on interpose des coins métalliques (dont on peut changer l'orientation par rapport au faisceau) qui auront pour but de déformer les isodoses en profondeur dans le sens de l'inclinaison du coin :

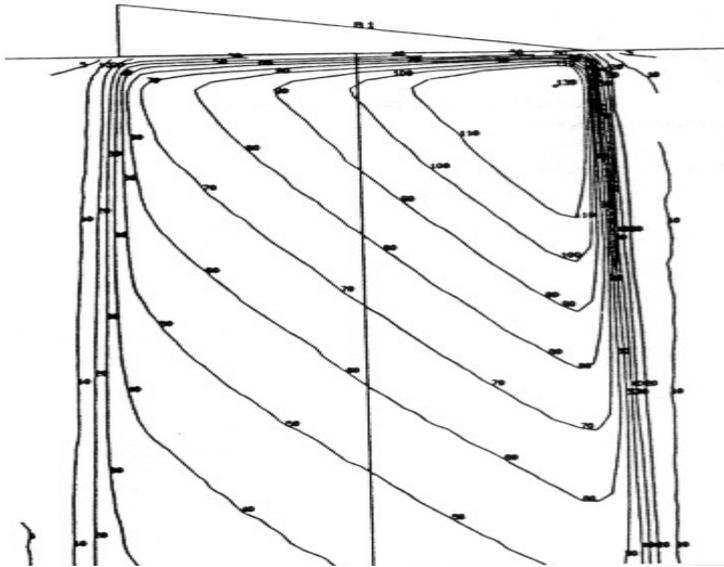


Fig. 12 : modification des isodoses photons avec un coin

Cela peut s'avérer particulièrement utile dans le cas de faisceaux obliques.

On peut également interposer sur la peau du patient quelques millimètres de matière de manière à échapper au phénomène de build-up et donc à augmenter la dose à la peau. Ces modificateurs sont appelés des bolus.

- dans le cas des protons, la profondeur du pic de bragg dépend directement de l'énergie de la particule incidente que l'on peut donc ajuster en interposant de la matière. On peut calculer et fabriquer des pièces, les compensateurs, dont l'épaisseur de matière de chaque pixel permet de compenser l'énergie des particules de telle manière que les faisceaux s'arrêtent juste après la zone traitée. C'est là une conformation en 3D de l'irradiation.

-

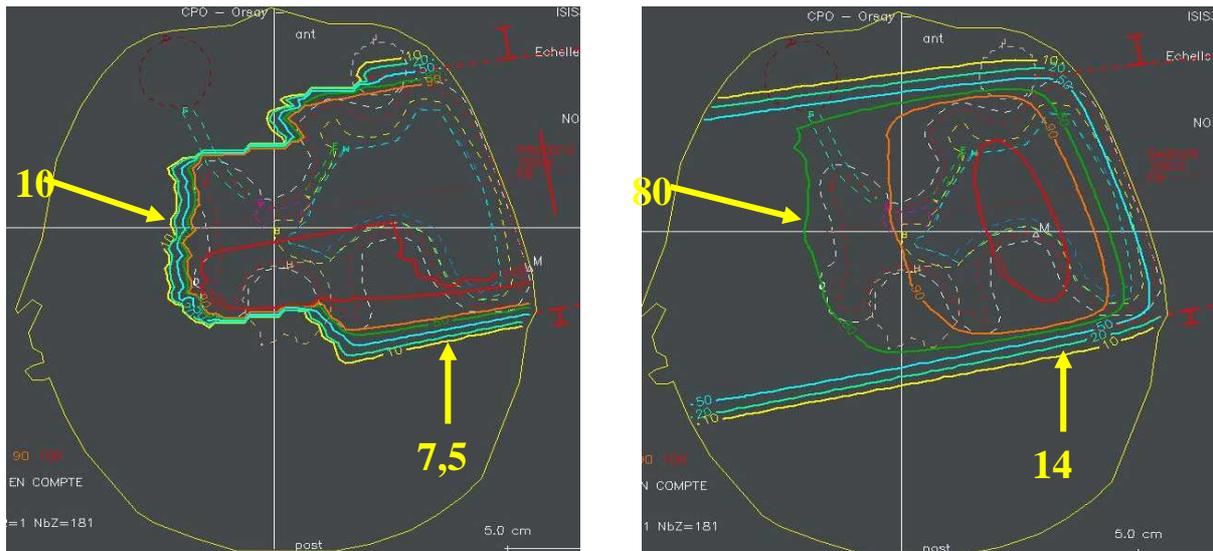


Fig.13 : faisceau de protons compensé (figure de gauche) et faisceau de photons brut

Déroulement d'un traitement :

1. Imagerie et contourage :

Première étape indispensable de la radiothérapie, le repérage de la cible est une étape essentielle puisqu'elle conditionne directement le succès ou l'échec du traitement. En oncologie, la priorité est donnée aujourd'hui à l'imagerie « multi-modalités », c'est-à-dire à l'utilisation conjointe de plusieurs types d'examens pour repérer le volume à irradier. Les plus connus sont :

- le scanner (imagerie tomographique des coefficients d'absorption X des différents voxel du corps humain) est non seulement très utile pour le repérage de la cible mais surtout indispensable pour la radiothérapie car c'est lui qui permet d'obtenir l'information volumique nécessaire pour simuler le dépôt d'énergie des rayonnements dans le patient.
- L'IRM (Imagerie par Résonance magnétique) : mesure des différents temps de relaxation des tissus à la suite de cycles d'excitation magnétique des tissus. Permet une excellente imagerie et est extrêmement important en oncologie.
- Plus récemment apparue, L'imagerie PET (Positron Emission tomographie) : A partir de l'injection d'un vecteur marqué avec un émetteur b^+ (qui va émettre un positron qui, en s'annihilant avec un électron, va provoquer l'émission en anti-coïncidence de deux photons de 511 keV), on peut faire une cartographie 3D de zones d'hyper-activité (notamment dans le cas de tumeurs).

Le travail informatique consiste ensuite à corréliser l'information de ces différentes imageries pour bien délimiter la zone à irradier. Actuellement, un travail important est fait pour fusionner les images, c'est-à-dire recalcr les différents examens de manière à ce qu'on puisse voir sur chaque coupe reconstruite du patient l'information recalcrée venant des différentes sources d'imagerie, quelle qu'ait été la position du patient dans chaque examen.

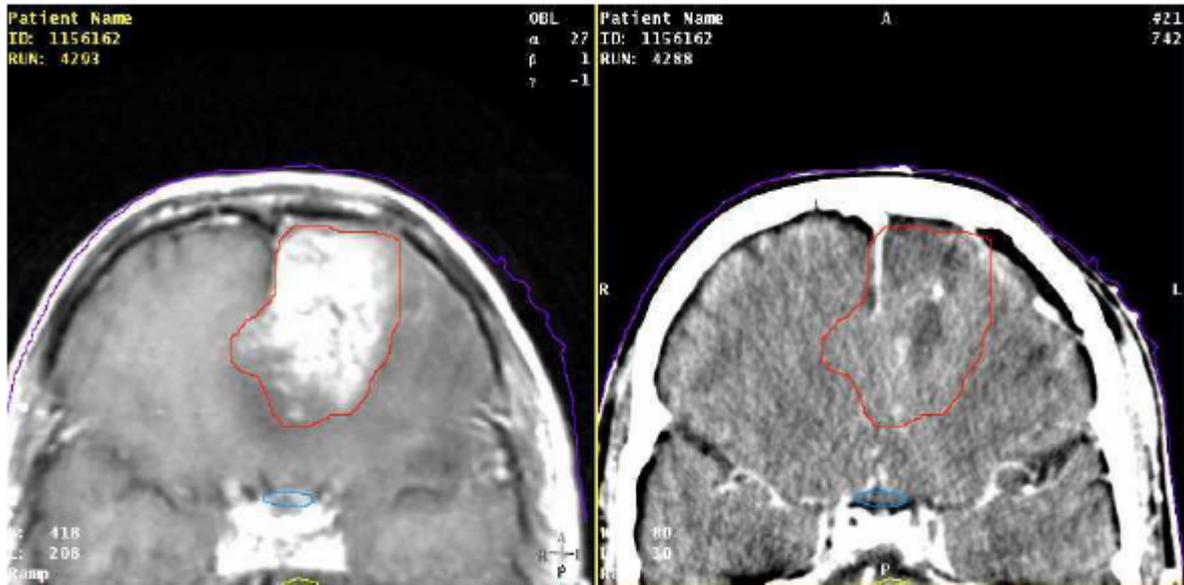


Fig. 14 : Exemple de corrélation IRM-Scanner pour une tumeur cérébrale

On utilise également, en fonction du traitement, d'autres types d'imagerie plus classiques : échographie, radiographie, angiographie,...

A partir de cette imagerie, le radiothérapeute (qui peut parfois être aidé d'un radiologue) va dessiner sur les différentes images scanner du patient l'ensemble des structures saines à protéger (appelés organes à risque) ainsi que les différents volumes à irradier.

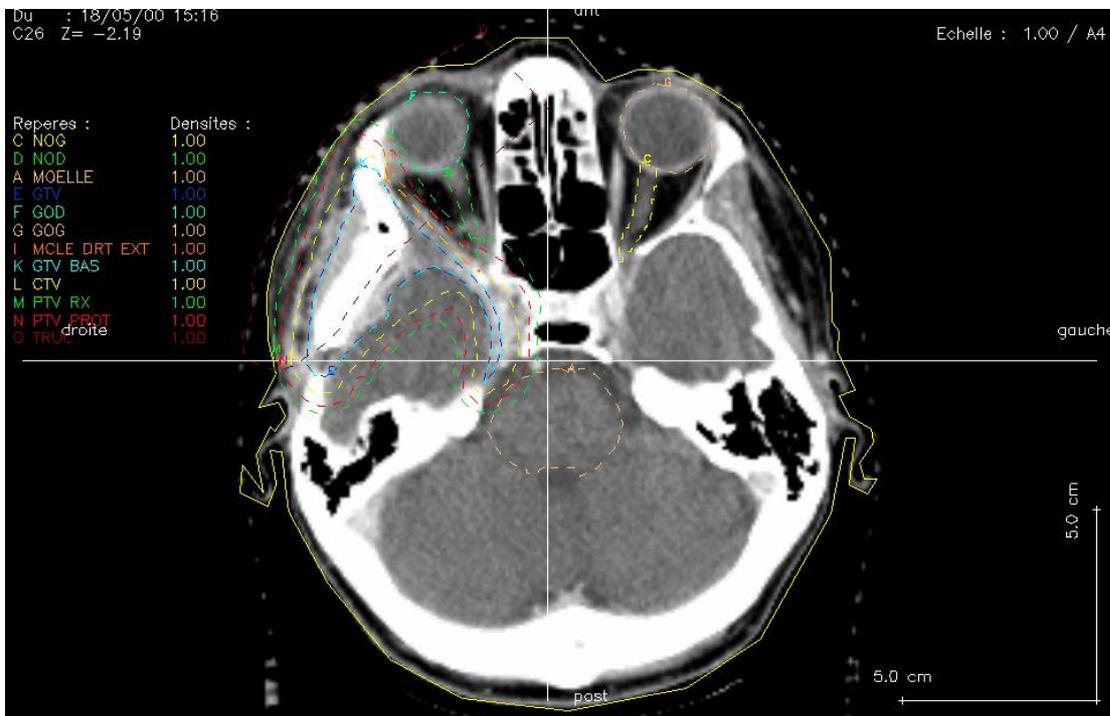


Fig. 15 : contourage des cibles et des différents organes à risque

Il va sans dire qu'à la difficulté de dessiner précisément les différents contours s'ajoute la difficulté de fixer les niveaux de doses dans les différents volumes. Zones de remaniement post-opératoire où on souhaite donner une dose prophylactique au cas où il y aurait des

cellules cancéreuses restant (mais invisibles à l'imagerie), zones délimitées floues en bordure du volume ou œdème réactionnel, hypersensibilité potentielle du patient à l'irradiation (tabagisme, diabète,...), sensibilité des tissus en croissance dans le cas d'un enfant,... sont autant de facteurs qui influent sur les choix de doses et constituent le cœur du travail du radiothérapeute. La suite du traitement consiste ensuite à essayer de suivre autant que possible les indications de dose dans els volumes dessinés.

2. Planification dosimétrique du traitement :

La plupart des radiothérapies externes sont normalement précédées d'une phase de simulation du traitement à l'aide d'un programme de planification du traitement (en anglais, TPS ou Treatment Planning Software). Suivant le degré de complexité et les risques associés au traitement, la modélisation et la simulation seront plus ou moins complexifiées.

Poser la balistique

L'objectif de cette phase est de simuler le traitement sur le patient « virtuel » entré dans le programme (généralement, la reconstruction volumique du patient à partir des coupes jointives du scanner). Les différentes étapes sont :

- le placement des faisceaux : choix des angles d'incidences pour éviter au maximum les structures les plus critiques. Ce choix est généralement fait dans une représentation dite en beam's eye view, c'est-à-dire vue du faisceau incident.

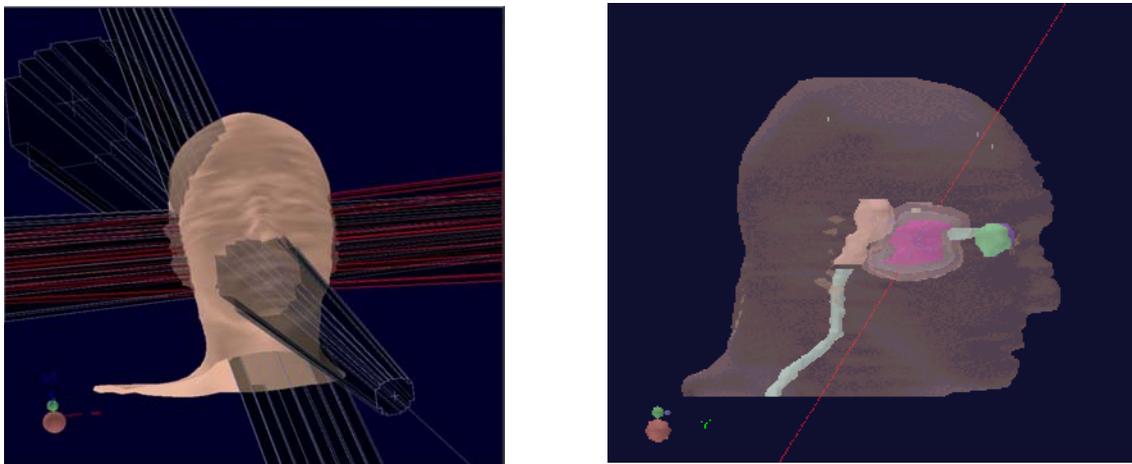


Fig. 16 : vue 3D des faisceaux entrant dans le patient et Bam's Eye View d'un faisceau

- l'ajustement des faisceaux : choix du type de rayonnement, des accessoires, des modificateurs de faisceaux
- la phase de calcul dosimétrique où le programme va calculer la dose déposée par chaque faisceau et quantifier l'irradiation dans chaque organe considéré.
- La validation clinique du résultat et le transfert des paramètres de traitement pour la réalisation pratique des accessoires puis de l'irradiation sous la machine

Ci-dessous, plusieurs exemples de dosimétrie cliniques :

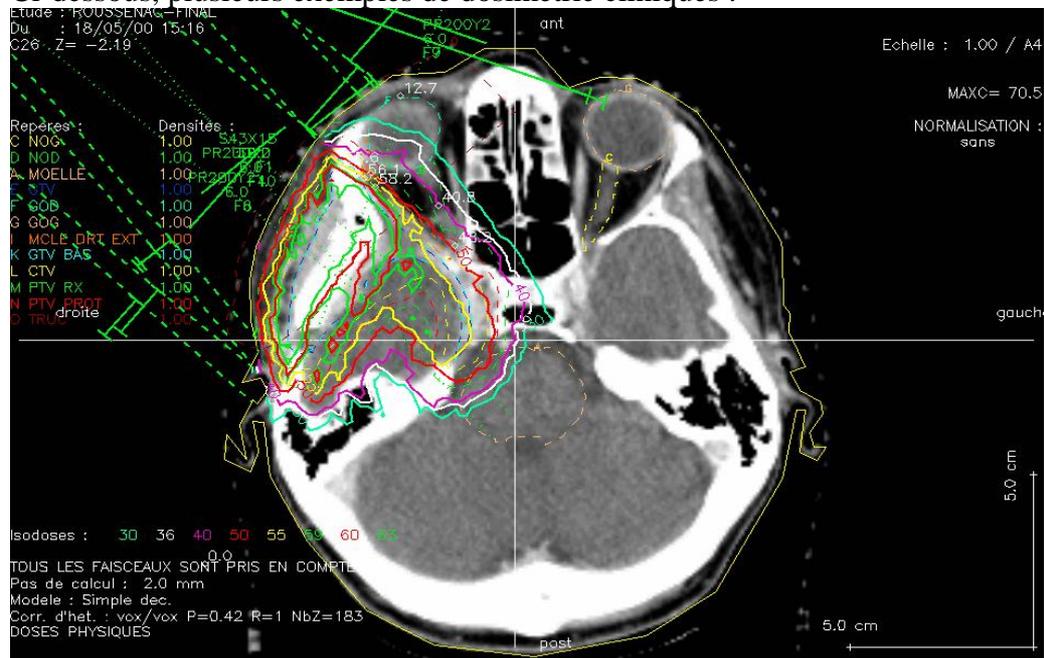


Fig. 17 : Dosimétrie photons-protons correspondant au contourage de la fig. 15

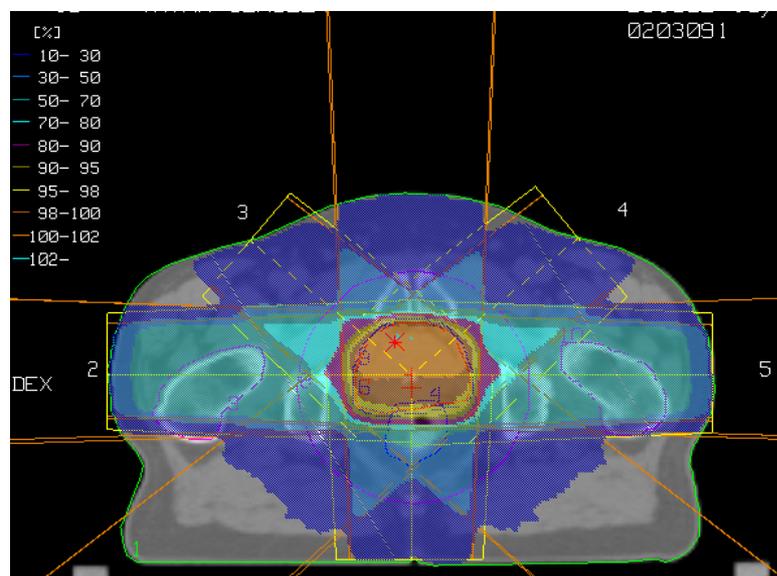


Fig. 17 bis : isodoses dans une coupe pour un traitement conformationnel de la prostate

Les modèles de calcul

La précision de cette phase de simulation est bien évidemment liée à la précision des modèles de calcul de la dose et il convient de détailler un peu ceux-ci. La difficulté dans le calcul dosimétrique est double : d'une part, l'« objet » modélisé est un être vivant à « l'architecture » tissulaire très complexe et donc quasi-impossible à modéliser complètement, d'autre part, les contraintes de traitement font qu'il faut rechercher un

compromis optimum entre précision du calcul et vitesse de calcul (on ne peut en aucun cas se permettre d'avoir des calculs qui prennent plusieurs jours !).

Pour aborder le premier problème, disons d'abord que le patient est vu comme un volume découpé en petits éléments de volume ou voxels, obtenus à partir de l'imagerie scanner (chaque voxel contenu un nombre H représentant l'atténuation des rayons X dans ce volume et permettant donc de remonter à des valeurs indispensables pour le calcul dosimétrique comme la densité électronique moyenne dans le voxel). Le calcul dosimétrique va consister en un calcul de l'interaction physique du faisceau avec ce volume de voxel : modélisation de la dose déposée par le faisceau dans le voxel (dose) et influence du voxel sur le faisceau l'ayant traversé (afin de calculer la dose dans les voxels suivants).

Une fois le patient « modélisé », il faut utiliser pour le calcul de la dose des modèles qui tiennent compte des paramètres de l'accélérateur (type de faisceau, mâchoires, intensité,...) et de ces données anatomiques.

En fonction du type de particule et de la précision souhaitée, plusieurs types de modèles sont actuellement utilisés :

- les modèles simples basés sur le principe de la superposition (pour les photons) : on essaie de décomposer macroscopiquement la contribution d'un faisceau en somme de décompositions plus élémentaires. Citons dans cette famille deux exemples :

- o la séparation primaire/diffusé (ou modèle de Clarkson-cunningham) : modèle très connu, il consiste à séparer la contribution issue des photons « primaires » (dans l'axe du point de mesure) et celle issue des particules diffusées (venant donc des voisins), évaluée radialement. Ce modèle utilisé dans tous les programmes a l'avantage d'offrir un bon compromis vitesse –précision et est facile à ajuster expérimentalement.

- o La convolution/superposition (ou « point kernel ») : dans ce cas, on calcule des « kernels » élémentaires qui correspondent à la dose déposée autour du point d'interaction des photons primaires (calculé préalablement par Monte Carlo). Le calcul revient alors à faire la convolution de tous les kernels en fonction du spectre et de la fluence du faisceau.

- Les modèles plus complexes qui essaient de décomposer le faisceau en paquets élémentaires, soit de manière encore un peu macroscopique (pencil beams ou décomposition du faisceau large en mini-faisceaux), soit de la manière la plus fidèle à la réalité (Monte Carlo). Dans cette dernière méthode, on modélise la trajectoire et l'interaction particule. Cette dernière méthode bien que très précise présente l'inconvénient d'être très lente et nécessite une modélisation précise de tous les éléments de la ligne de faisceau et n'est pas encore utilisée franchement en routine clinique.

L'évaluation du plan de traitement.

Afin de permettre au radiothérapeute d'estimer la qualité de la dosimétrie prévisionnelle, le programme doit disposer d'outils de visualisation globale des résultats. Outre le tracé des « isodoses » (courbes représentant coupe par coupe les niveaux de même dose), on calcule également des courbes qui synthétisent la répartition de dose délivrée dans toutes les structures contournées : les histogrammes dose-volume.

Quel que soit le type d'accélérateur, il possède en interne un (ou plusieurs) systèmes de mesure de la dose qui vont intégrer la quantité de faisceau qui passe. Toutefois, cette mesure (de courant pour le débit et de charge pour la dose intégrée), appelée « unités moniteur ou UM », ne correspond pas à une unité physique : il faut donc pouvoir, pour toutes les configurations de faisceau, corrélérer cette unité de mesure de l'accélérateur à la dose physique (en Gy) qui sera réellement déposée au niveau du patient (facteur Gy/UM), car ce qu'on programme sur l'accélérateur, ce sont les « UM ».

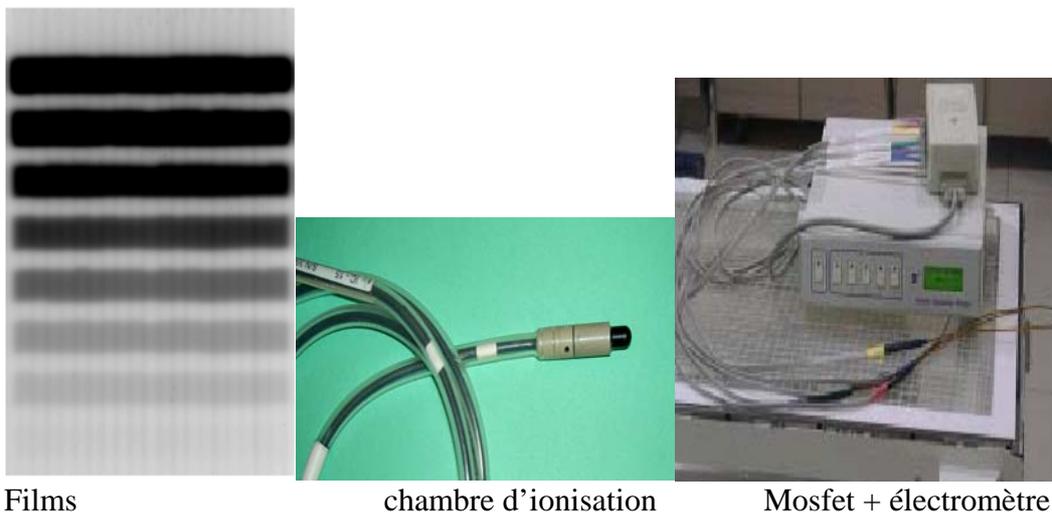
C'est ici le cœur du travail du physicien médical qui est garant de la mesure de cette dose et qui doit calibrer quotidiennement son accélérateur en mesurant les principaux paramètres :

- correspondance Gy-UM pour les différentes configurations
- homogénéité du faisceau dans un plan transverse (mesure de profils ou de dose 2D)
- conservation du spectre énergétique du faisceau (mesure de rendements en profondeur)

Pour réaliser ces mesures, le physicien peut être amené à utiliser toute une batterie de dosimètres de types très variés qui présentent tous des avantages et des inconvénients :

- dosimètres basés sur la création d'un courant ou de charges : les chambres d'ionisation (cavités d'air sous tension, le courant est dû à l'ionisation de l'air par le faisceau), les diodes (création de paires électron-trou dans le cristal), les MOSFETS (création de charge à l'interface canal-isolant), le diamant (idem diode)
- les dosimètres basés sur des réactions chimiques : dosimètres chimiques (ex : dosimètre de Fricke), films radiologiques (noircissement par les radiations), films radiochromiques (changement de couleur proportionnel à la dose déposée), gels polymères IRM

Certains détecteurs permettent une mesure ponctuelle (chambres), certains autres une mesure 2D (films) ou même 3D (gels).



Films

chambre d'ionisation

Mosfet + électromètre

Fig. 19 : Exemples de dosimètres

Le principe de la dosimétrie en radiothérapie est le plus souvent la suivante :

- l'étalon est la dose mesurée dans l'eau dans des conditions de référence (fixées par les protocoles internationaux en fonction du type de rayonnement et de son énergie)
- le physicien utilise un dosimètre (le plus souvent une chambre d'ionisation) qui a été préalablement étalonné dans un laboratoire primaire (ex : LNHB au CEA Saclay)
- A partir des coefficients d'étalonnage fournis par le laboratoire, il remonte de la mesure (en coulomb, par exemple) dans le dosimètre à la dose déposée dans l'eau.

Diagramme 1 ($Q_0 = {}^{60}\text{Co}$)

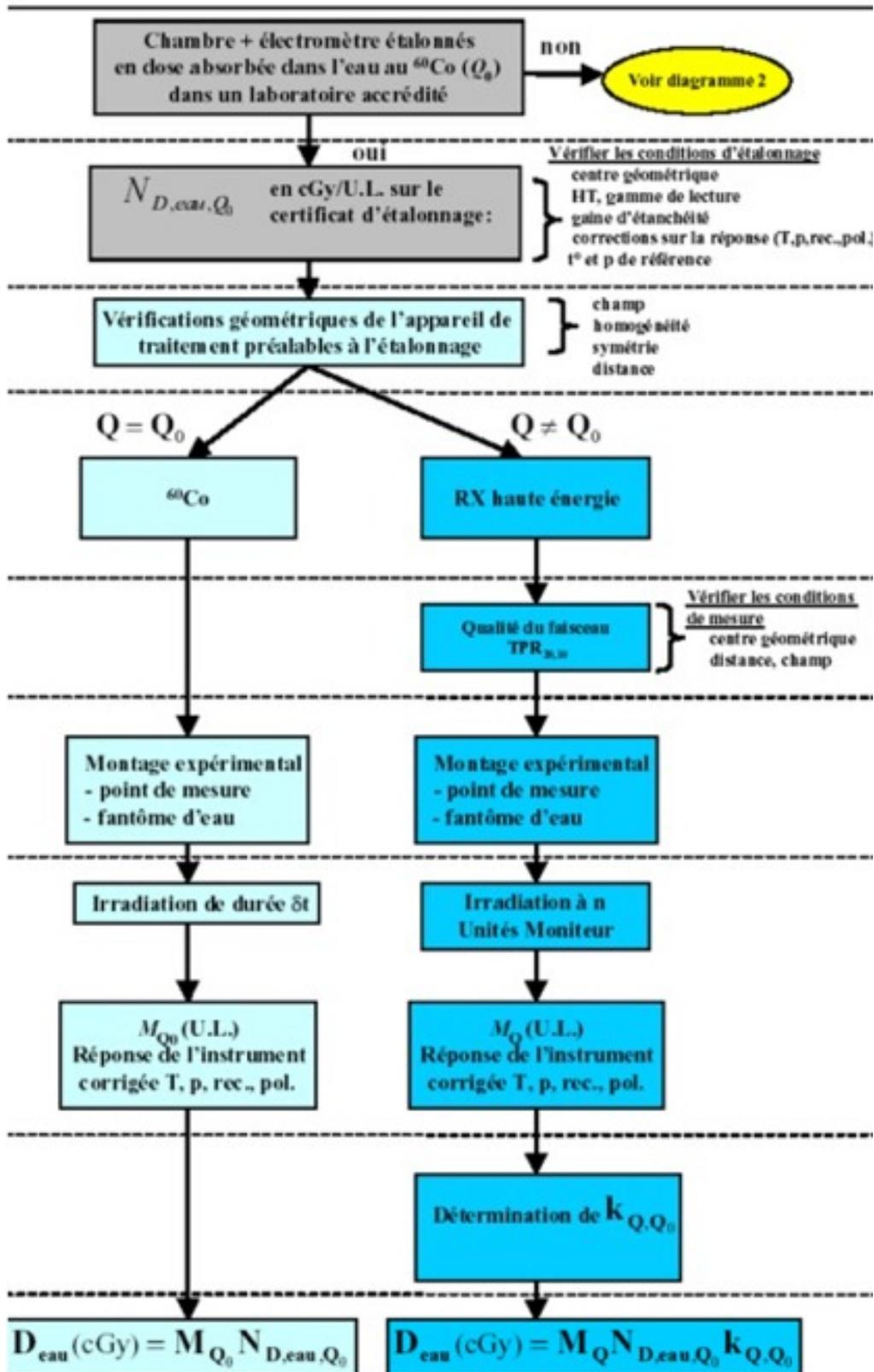


Fig. 20 : Protocole pour obtenir la dose dans l'eau pour des faisceaux de photons

4. Réalisation pratique du traitement

Sauf cas particuliers, la radiothérapie externe est multi-fractionnée, aussi la problématique est celle d'une répétition d'opérations (comme le positionnement du patient sous l'appareil). Les différentes étapes sont :

- la contention du patient : réalisation de moules thermoformés (ou coques sous vide) pour immobiliser le patient dans la même position d'un jour sur l'autre.



Fig. 21 : exemple de contention thermoformée du patient

- le repositionnement du patient sous l'appareil : le plus souvent, le repositionnement est fait à partir de lasers dans la salle de traitement dont les traits sont alignés sur des points tracés sur le masque du patient ou la peau. Pour certains traitements plus précis (radiothérapie conformationnelle, protonthérapie), on utilise un contrôle radiologique :
 - tubes de rayons X dans la salle de traitement pour la protonthérapie
 - utilisation du faisceau X incident pour faire une radiographie (« portal imaging ») dans le cas des photons X

Ces images sont alors comparées à la simulation qui en est faite dans le programme de planimétrie (comparaison radiographie réelle avec la radiographie simulée ou DRR (Digitally Reconstructed Radiograph))

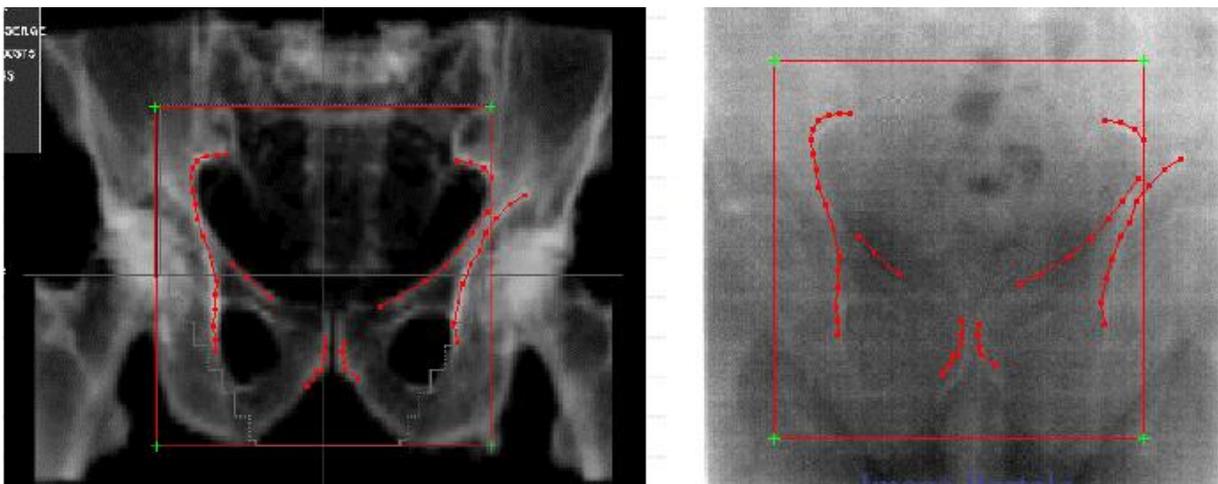


Fig. 22 : Exemple de DRR et de radiographie de contrôle

- la vérification de l'irradiation :

Une étape importante dans le contrôle de qualité consiste à contrôler soigneusement (voire à vérifier) l'irradiation délivrée. En photons, une technique en plein développement actuellement consiste à tirer parti du fait que les photons traversent le patient pour analyser le faisceau résiduel après la traversée du patient, le corrélérer avec ce qui avait été simulé et en déduire alors les erreurs éventuelles dans le traitement (faisceau incorrect, mauvais alignement du patient). Cette nouvelle technique assez prometteuse s'appelle la dosimétrie de transit.

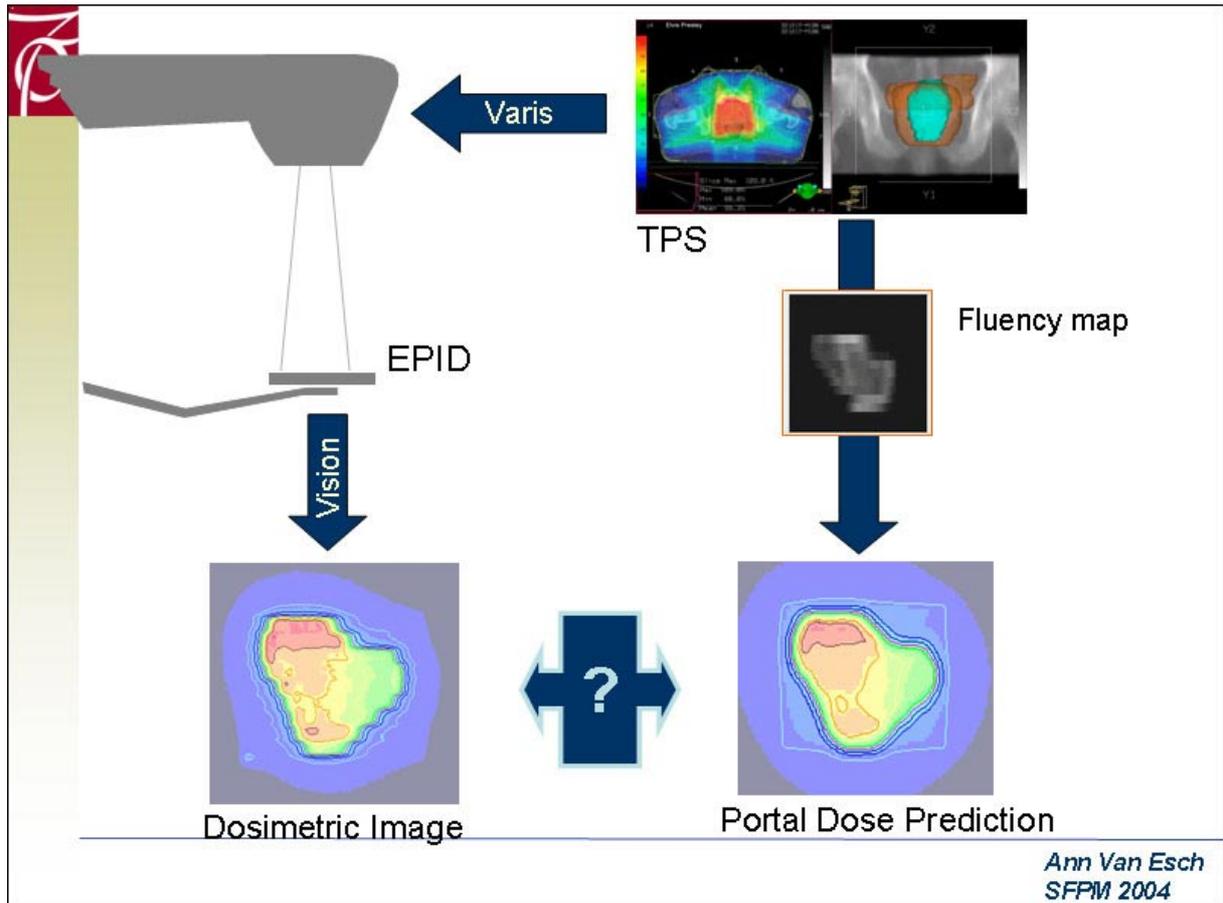


Fig. 23 : Schéma de fonctionnement de la dosimétrie de transit

L'assurance qualité : afin de garantir une qualité maximale des traitements, un programme d'assurance qualité doit être écrit et mis en pratique dans tout service de radiothérapie. Du point de vue du fonctionnement des dosimètres et de l'accélérateur, le physicien est en particulier tenu d'effectuer des contrôles périodiques, dont nous donnons un exemple ici.

Contrôle	Périodicité
Systèmes de sécurité et voyants	
Inspection visuelle de tous les accessoires	Mensuelle
Affichage des paramètres de fonctionnements de la machine (vide, refroidissement, alimentation électrique)	Quotidienne
Voyants lumineux	Quotidienne
Sécurités mécaniques et électriques :	
- arrêt d'urgence, anti-collision, boîtier de commande,	Quotidienne
- fin de course,	Mensuelle
- rotation du bras	Mensuelle
- déplacement de la table	Annuelle
Sécurités liées au faisceau de rayonnements :	
- sélection de l'énergie et du type de rayonnement,	Quotidienne
- moniteurs	Quotidienne
Système de surveillance audiovisuelle du patient	Quotidienne
Sécurités des portes	Quotidienne
Caractéristiques mécaniques	
Correspondances axe mécanique de collimateur / axe du faisceau lumineux	Mensuelle
Isocentre, centreurs muraux	Mensuelle
Télé mètres	Hebdomadaire
Symétrie et parallélisme du collimateur	Mensuelle
Affichage des dimensions du champs de rayonnement :	
- mécanique,	Mensuelle
- électronique	Hebdomadaire
Echelles angulaires :	
- mécanique,	Semestrielle
- électronique	Mensuelle
Caractéristiques du faisceau de rayonnement en régimes photons et électrons	
Coincidence champ lumineux / champ de rayonnement	Mensuelle
Homogénéité, symétrie	Mensuelle
Pénombre	Mensuelle
Contrôle des énergies	Mensuelle
Moniteur	
Stabilité dans le temps	Quotidienne
Reproductibilité et linéarité	Semestrielle
Réponse en fonction de la position du bras	Mensuelle
Minuterie	Semestrielle
Table de traitement	
Déplacement vertical	Mensuelle
Rotation isocentrique	Mensuelle
Rigidité et horizontalité du plateau, tension du mylar	Semestrielle
Rotation du plateau	Semestrielle
Vérification des échelles	Semestrielle

Fig. 24 : contrôles périodiques en radiothérapie

5. Quelques mots sur la radioprotection :

Toute la radioprotection hospitalière et en particulier la radiothérapie est gouvernée par le principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable), qui signifie que tout doit être mis en œuvre pour minimiser la dose au patient, au public et au personnel.

Cela signifie, outre les calculs de blindages, la minimisations des doses lors des examens ionisants comme les radiographies ou le scanner, l'optimisation de tous les paramètres de l'irradiation : une conformation maximale du patient, la protection contre toute fuite de faisceau.

En ce qui concerna la radioprotection du public et du personnel, les décrets français récents (2000) ont suivi l'édition de la directive européenne 97/43 sur la radioprotection avec des

procédures très rigoureuses, la classification de tout endroit dans un type donnée de zone (public, surveillée, contrôlée) et des normes de radioprotection très dures au niveau de l'exposition maximale du personnel

Désignation des lieux	Codes	Nature de la surveillance	Débit de dose maxi Limite actuelle ($\mu\text{Sv/h}$)	Débit de dose maxi (1) Limite Directive ($\mu\text{Sv/h}$)
Déshabillloirs	I	Exclusivement	25	10
Zones de travail contrôlées *	II	par	25	10
Zones d'occupation transitoires **	III	I'	25	10
Zones de travail non contrôlées ***	IV	employeur	7,5	3
Voie publique	V		25	10
Tout autre lieu accessible	VI		2,5	0,5
Lieux matériellement inaccessibles	VII		/	/

* Contrôle physique, médical, et port obligatoire de dosimètres individuels.

** Couloirs, escaliers, ascenseurs, toilettes, cours et jardins, exclusivement.

*** Bureaux, ateliers, salles d'attente, non soumis aux contrôles précédents.

Fig. 25 : Valeurs d'exposition des personnes

Les techniques particulières

En marge de la radiothérapie classique (irradiation fractionnée de 2 Gy environ, champs d'irradiation de quelques centimètres, multi-faisceaux), certaines techniques ont été développées pour des traitements spécifiques :

1. la radiochirurgie stéréotaxique

La limitation de la dose par fraction est liée à la volonté d'éviter les complications dans les tissus sains, ces complications étant particulièrement liées au volume de tissu sain irradié. Ainsi, des dose importantes par fraction seraient intolérables sur de grands volumes.

En revanche, l'irradiation externe a été également utilisée pour délivrer de très fortes fractions sur de petits volumes. Cette technique est appelée radiochirurgie car la rayonnement agit un peu comme le scalpel du chirurgien.

Ce traitement, qui s'applique préférentiellement dans le crâne et vise les métastases de petite taille ou des malformations artério-veineuses, consiste à délivrer une dose élevée en peu (souvent une) de fractions. Par exemple, 20 Gy en mono-fraction.

Pour cette technique, on utilise généralement des faisceaux de photons mais une technique multi-faisceaux (généralement, des arcs de faisceaux) afin de diluer encore plus la dose/fraction dans les tissus sains.

L'immobilisation dans le cas du crâne est généralement réalisée au moyen d'un cadre stéréotaxique fixé au patient

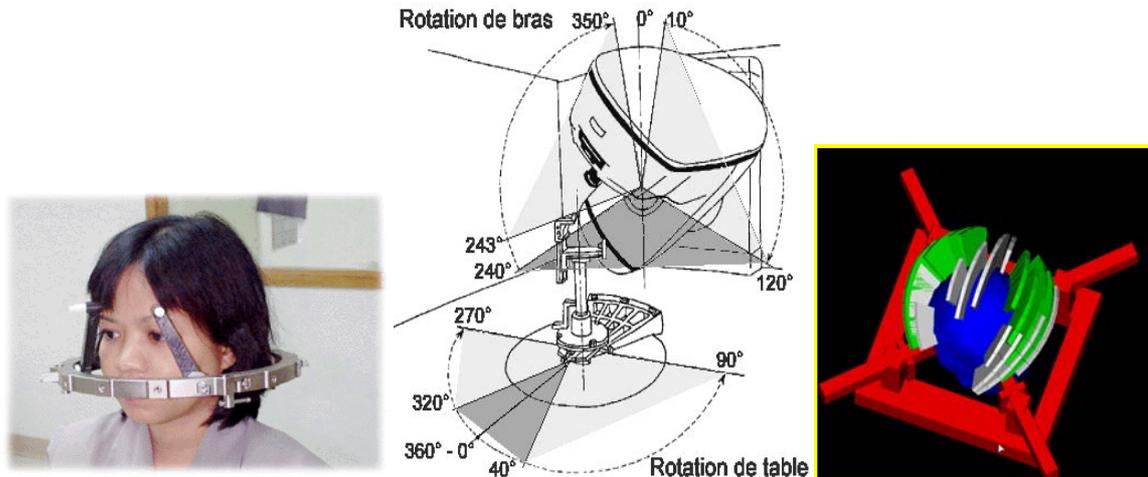


Fig. 26 : Stéréotaxie : contention (Fig. de gauche) et technique d'irradiation (Figures de droite)

2. l'irradiation corporelle totale

Technique très particulière utilisée dans le traitements des lymphomes et leucémies, elle consiste à délivrer une dose homogène dans l'ensemble du corps pour tuer les cellules souches de la moelle hématopoïétique. Il s'agit de doses totales relativement faibles (quelques grays).

Les dernières découvertes :

1. Modulation d'intensité et spot scanning

Ces dernières années, une étape supplémentaire dans l'amélioration de la conformation de la dose au volume traité a été franchie avec l'apport des techniques d'optimisation pour trouver les meilleurs paramètres possibles du faisceau.

En photons tout d'abord, l'énergie étant fixée par la machine, le paramètre sur lequel on peut jouer pour optimiser est la fluence initiale. En pratique, on choisit plusieurs faisceaux et on laisse le programme optimiser la fluence non homogène de chaque faisceau de telle manière que la résultante globale sera non seulement homogène (bien qu'aucun faisceau ne le soit) mais en plus irradiera au mieux le volume tout en laissant des doses tolérables aux organes à risques. Cette optimisation de la fluence est baptisée aujourd'hui RCMi ou Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (IMRT en anglais).

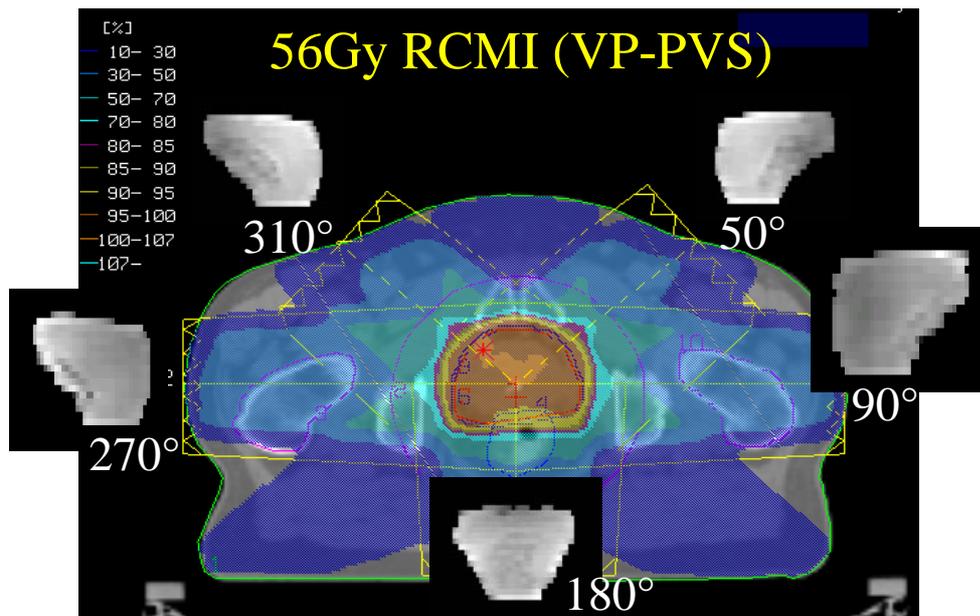


Fig. 26 : exemple d'IMRT 4 faisceaux dans la prostate

En protonthérapie, la même technique est apparue, sauf que le parcours fini de la particule (paramétrable) permet donc de faire l'optimisation avec deux paramètres : la fluence par unité de surface et l'énergie de chaque pencil beam. Cette technique est considérée aujourd'hui comme le nec plus ultra dans la conformation dosimétrique.

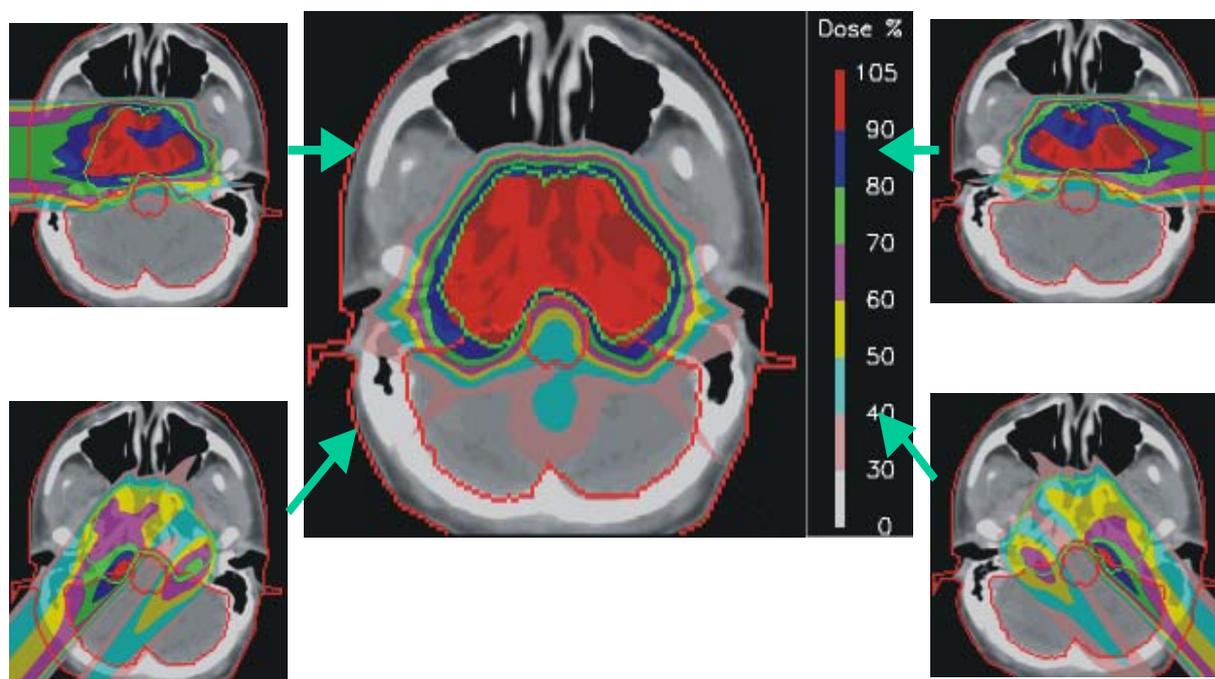


Fig. 27 : IMPT (Intensity Modulated Proton Therapy) dans le cas d'une tumeur de la base du crâne

2. Radiothérapie « 4D »

Dans la « course à la conformation », les équipes cliniques et les industriels se sont attaqués au problème générant le plus de déplacement dans la prise en compte des marges d'irradiation : le mouvement des organes et tout particulièrement le mouvement des organes lié à la respiration. En effet, dans le cas d'une tumeur du poumon par exemple, le déplacement des limites de la tumeurs pouvait être de plusieurs centimètres. Pendant longtemps, le radiothérapeute prenait des marges en conséquence (2 ou 3 cm) ce qui augmentait considérablement le volume irradié et donc le risque de complications. A l'inverse, prendre des marges réduites pouvait conduire à un sous-dosage majeur de la tumeur et donc à un échec du traitement local.

Ces dernières années, les équipes se sont donc attaquées au problème de mouvement pour inclure dans la planification du traitement la « 4^e dimension » : le temps.

Plusieurs techniques coexistent :

- réaliser l'examen d'imagerie et le traitement dans une position « figée » pour le patient. Dans ces techniques, ces étapes sont réalisés dans une phase précise du cycle respiratoire (inspiration le plus souvent) dont la reproductibilité est contrôlé par un moyen externe, comme par exemple un spiromètre. Dans la techniques la plus développée, c'est le patient lui-même qui fixe la zone dans laquelle il va « bloquer » son cycle respiratoire et donc réaliser toutes étapes du traitement.

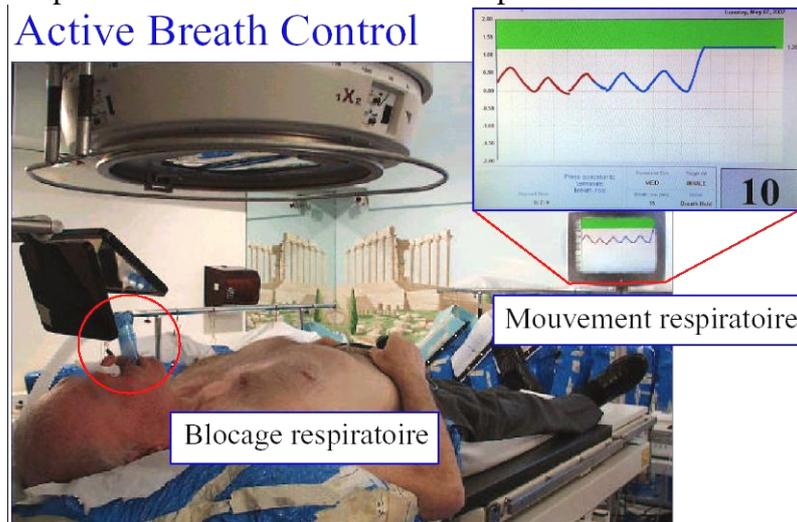


Fig. 28 : Système d'irradiation par spirométrie et blocage respiratoire volontaire (« gating »)

- Réaliser un examen et un traitement dynamique en suivant le cycle respiratoire et faire ensuite un tracking de l'irradiation. Par exemple, des jauges de contraintes placées sur la poitrine déclenchent l'irradiation quand le signal passe au dessus ou en dessous d'une valeur seuil.

Conclusion : quelle place pour la radiothérapie externe

Née au début du XX^e siècle, la radiothérapie externe a suivi les progrès scientifiques de son siècle dans une course d'abord à la compréhension des phénomènes et dorénavant à l'hyperprécision des traitements : précision balistique pour délivrer le maximum de dose à la tumeur en épargnant au maximum les tissus sains, précision biologique pour étudier (et

introduire ans les programmes) des modèles biologiques permettant d'optimiser les paramètres de l'irradiation.

Appelée à disparaître dans les années 80 en raison du succès annoncé des chimiothérapies et de la thérapie génique, la radiothérapie est en réalité restée l'outil majeur avec la chirurgie de la guérison des tumeurs solides locales et a encore de belles années devant elle.

Ce que le physicien médical pourrait rajouter, c'est que les progrès majeurs de la radiotérapie externe de ces dernières années (imagerie multi-modalités, optimisation et modulation d'intensité, modèles de calcul, PET, gating, protontérapie,...) sont tous liés aux progrès de la physique et de l'ingénierie, montrant bien que la radiothérapie est de toutes les disciplines médicales une des plus liées avec la physique. Marie Curie l'avait sans doute pressenti à l'époque. Un siècle plus tard, les besoins en physiciens et en transfert de technologie entre la physique et la radiothérapie sont plus forts que jamais.

Bibliographie

Ouvrages généraux

- 1) JP Le Bougeois & al Radiothérapie oncologique Hermann, 1992
- 2) Three dimensionnal treatment planning, European Association of Radiology. Ed. P. Minet(Liège) 1993
- 3) JJ Mazon & al techniques d'irradiation des cancers Vigot, Paris
ISBN : 2-7114-1188-5
- 4) U Amaldi, B Larsson and Y Lemoigne Advances in Hadrontherapy., Elsevier BV, Amsterdam (1997)

Articles pour creuser un peu certains aspects

- 5) G. Noel & al. « Le traitement par faisceaux de particules (hadronthérapie) : bases physiques et expérience clinique » Oncologie (2003) 5 :123-130
- 6) AAPM, 1983 « A protocol for the determination of the absorbed dose for high energy photons and electron beam" Med. Phys. 10:741-771
- 7) International Commission on Radiation Protection (ICRP) Protection against ionizing radiation from external sources used in medicine publication 33, Annals of the ICRP, n°9, Pergamon press, oxford
- 8) Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mostafavi H, Shukla HP, Mohan R.
Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal.
Phys Med Biol. 2003 Jan 7;48(1):45-62.
- 9) Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Nishioka T, Kagei K, Hashimoto S, Aoyama

- H, Kunieda T, Shinohara N, Dosaka-Akita H, Miyasaka K.
Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Sep 1;48(2):435-42.
- 10) Reynaert N, De Smedt B, Coghe M, Paelinck L, Van Duyse B, De Gersem W, De Wagter C, De Neve W, Thierens H.
MCDE: a new Monte Carlo dose engine for IMRT.
Phys Med Biol. 2004 Jul 21;49(14):N235-41.
- 11) Xiao Y, Werner-Wasik M, Michalski D, Houser C, Bednarz G, Curran W, Galvin J.
Comparison of three IMRT inverse planning techniques that allow for partial esophagus sparing in patients receiving thoracic radiation therapy for lung cancer.
Med Dosim. 2004 Fall;29(3):210-6.
- 12) Schild SE, Korte SM, Wong WW, Vora SA, Younggren JA, Ezzell GA.
Treatment planning for dose escalation in non-small cell lung cancer (NSCLC).
Med Dosim. 2004 Fall;29(3):196-203.
- 13) Kvas I, Partridge M, Hesse BM, Oelfke U, Schlegel W.
Validation of a scatter correction method for IMRT verification using portal imaging
Z Med Phys. 2004;14(2):96-104. German.
- 14) Sandilos P, Angelopoulos A, Baras P, Dardoufas K, Karaiskos P, Kipouros P, Kozicki M, Rosiak JM, Sakelliou L, Seimenis I, Vlahos L.
Dose verification in clinical IMRT prostate incidents.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Aug 1;59(5):1540-7.
- 15) Beaulieu F, Beaulieu L, Tremblay D, Roy R.
Simultaneous optimization of beam orientations, wedge filters and field weights for inverse planning with anatomy-based MLC fields.
Med Phys. 2004 Jun;31(6):1546-57.
- 16) Tobler M, Leavitt DD, Watson G.
Optimization of the primary collimator settings for fractionated IMRT stereotactic radiotherapy.
Med Dosim. 2004 Summer;29(2):72-9.
- 17) Mattia M, Del Giudice P, Caccia B.
IMRT optimization: variability of solutions and its radiobiological impact.
Med Phys. 2004 May;31(5):1052-60.
- 18) Bogner L, Scherer J, Treutwein M, Hartmann M, Gum F, Amediek A.
Verification of IMRT: techniques and problems.
Strahlenther Onkol. 2004 Jun;180(6):340-50.
PMID: 15175868 [PubMed - indexed for MEDLINE]

19) Leavitt DD, Watson G, Tobler M, Williams G, Gaffney DK, Shrieve DC.
Intensity-modulated radiosurgery/radiotherapy using a micromultileaf
collimator.
Med Dosim. 2001 Summer;26(2):143-50.

RADIOTHÉRAPIE INTERNE

MARCEL RICARD, JÉRÉMY COULOT

*Service de physique
Institut Gustave Roussy
39, Rue Camille Desmoulins
94805 Villejuif, Cedex*

RÉSUMÉ

En médecine nucléaire un radionucléide est associé à une molécule vectrice pour former un radiopharmaceutique. Lorsque ce composé actif est utilisé à des fins thérapeutiques on parle de radiothérapie interne. Les applications sont diverses et concernent aussi bien les pathologies bénignes que malignes. En fonction des localisations anatomiques et de l'effet recherché, plusieurs radiopharmaceutiques ont été développés. En routine clinique, la plupart d'entre eux utilisent les propriétés des émetteurs bêta afin de déposer localement une grande quantité d'énergie. Longtemps cantonnée à la cancérologie endocrinienne, cette modalité thérapeutique connaît un regain d'intérêt notamment grâce au développement de nouveaux anticorps marqués avec de l'yttrium 90 ou de l'iode 131 et proposés dans le traitement de certaines formes de maladies hématologiques ou le traitement des tumeurs Gastro Entéro Pancréatiques (GEP) à l'aide d'analogues de la somatostatine radiomarqués.

ABSTRACT

In nuclear medicine a radiopharmaceutical compound is an association of a radioactive emitter and a biological vector. That kind of therapeutic agents can be used safely to treat both benign or malign diseases ; this is called internal radiotherapy. Depending on localisation and effectiveness various compounds have been developed by manufacturers. They are specifically directed against a given disease and use beta emitters in order to get a high radiation dose in a small volume. Although historically bound to treatment of thyroid disease with iodine 131, internal radiotherapy meets a renewed interest with the use of new antibodies linked to yttrium 90 or iodine 131 in haematology, or in the treatment of Gastro Entero Pancreatic (GEP) tumors with radiolabeled somatostatin analogs.

I – INTRODUCTION

L'héritage de la médecine nucléaire est riche et particulièrement multidisciplinaire. Son développement est évidemment lié à la découverte de la radioactivité artificielle en 1934 par Irène et Frédéric Joliot-Curie mais également à l'ensemble des travaux menés en physiologie, en instrumentation nucléaire et en biologie. Parmi les différentes facettes de cette discipline, il en existe une dont le but est de détruire des cellules pathologiques au moyen d'un vecteur radioactif. Cette application, qui utilise le pouvoir de destruction de l'énergie libérée lors des transmutations nucléaires, a été envisagée très tôt puisque la première utilisation clinique remonte à 1937 (Université de Californie à Berkeley) chez un patient atteint de leucémie.

D'un point de vue pratique le principe de la radiothérapie interne repose sur des concepts simples. L'idée est d'amener au plus près des tissus à détruire une quantité adéquate de matière radioactive afin de provoquer une irradiation localisée. Pour que cette irradiation soit suffisante sans provoquer d'effets indésirables sur les tissus sains voisins, plusieurs conditions doivent être réunies. Il faut que la molécule vectrice utilisée soit spécifique du site à irradier et que les caractéristiques physiques du radionucléide qui y est associé soient adaptées à la mission qui lui est confiée. En particulier, il est indispensable que le rayonnement émis soit à faible rayon d'action (électrons, rayonnement bêta, particules alpha) afin de contrôler le dépôt d'énergie et ainsi épargner les tissus voisins (Chatal¹ et al.) L'association de ces différents éléments constitue ce qu'il est coutume d'appeler un radiopharmaceutique, résultat d'une collaboration entre biologistes, chimistes, pharmaciens et physiciens.

Pour être efficace, il faut par ailleurs que la radioactivité reste en contact avec les tissus à détruire pendant un temps suffisamment important. Il faut également que sa concentration permette d'apporter assez d'énergie pour détruire toutes les cellules tumorales.

Le concept thérapeutique de radiothérapie interne peut être envisagé lorsque l'ensemble de ces propriétés sont réunies, pour la prise en charge des pathologies bénignes ou cancéreuses. Pour certaines pathologies bénignes comme les thyrotoxicoses où les affections arthritiques, ce traitement est une alternative thérapeutique à une prise en charge chirurgicale. Dans le cas des pathologies cancéreuses il permet d'associer à la fois les propriétés des traitements sélectifs comme la radiothérapie externe ou la curiethérapie et les avantages d'une administration

systemique telle qu'elle est pratiquée en chimiothérapie. Il existe cependant une différence fondamentale avec les méthodes d'irradiation habituelles qui peut être rapportée au débit de dose. En effet, quand un radiopharmaceutique est incorporé dans l'organisme, les structures biologiques ciblées par ce médicament sont soumises à une irradiation continue dont le débit moyen est toujours beaucoup plus faible que dans le cas de l'utilisation d'une source externe. Dans ces conditions, certaines règles apprises en radiobiologie sont modifiées et ne peuvent être transposées sans précaution. Le domaine des irradiations à bas débit de dose nécessite donc encore un travail de développement pour être complètement maîtrisé.

Le dernier point qui reste à introduire est en rapport avec les méthodes utilisées pour déterminer la quantité d'énergie absorbée par les tissus. A la différence de la radiothérapie externe, où toutes les caractéristiques du faisceau sont connues avec précision et où la balistique de l'irradiation est étudiée avant la prise en charge du patient, il est indispensable, en radiothérapie métabolique, d'accepter certaines hypothèses simplificatrices. Elles portent sur la distribution de la radioactivité dans les tissus, sur la détermination des mécanismes à l'origine de sa concentration et de son élimination, et sur les modèles géométriques utilisés pour décrire les différentes structures de l'organisme. Dans ces conditions, le concept généralement utilisé pour effectuer les calculs de dose absorbée repose sur le modèle proposé par le comité du MIRD (Medical Internal Radiation Dose) (Loevinger²⁾ et al.). Il considère que le rayonnement est absorbé par des *cibles* irradiées par des *sources* de radioactivité. Il est alors possible de considérer que toute ou partie de l'énergie émise par les sources est absorbée par les cibles. La fraction absorbée rend compte de ces mécanismes. Pour un couple « source (k) – cible (h) » donné, elle est définie par le rapport de l'énergie absorbée par la cible $E(h \leftarrow k)$ sur la totalité de l'énergie émise par la source E_k . La notation utilisée est alors :

$$\phi(h \leftarrow k) = \frac{E(h \leftarrow k)}{E_k} \quad \text{avec} \quad \begin{cases} \phi(h \leftarrow k) & \text{Fraction absorbée} \\ E(h \leftarrow k) & \text{Energie absorbée} \\ E_k & \text{Energie totale émise} \end{cases}$$

Cette quantité se retrouve dans l'équation généralisée de la dose absorbée comme le montre l'équation suivante :

$$\bar{D}_h = \tilde{A}_h \times \sum_i \left\{ \Delta i \times \frac{\phi(h \leftarrow k)}{m_h} \right\} \quad \text{avec} \quad \begin{cases} \bar{D}_h & \text{Dose absorbée moyenne par la cible} \\ \tilde{A}_h & \text{Activité cumulée dans la source} \\ \Delta i & \text{Energie émise par désintégration (raie i)} \end{cases}$$

ou encore $\bar{D}_h = \tilde{A}_h \times S_k$

Dans cette relation apparaît l'activité cumulée qui rend compte des mécanismes physiologiques d'accumulation et d'élimination ainsi que l'énergie émise par désintégration qui est une constante physique caractéristique des émissions radioactives. On voit ainsi que la dosimétrie interne se situe au carrefour de plusieurs disciplines d'autant plus que ces calculs n'ont de sens que pour un modèle géométrique donné qui devra, lui, être représentatif de l'anatomie des patients. En pratique pour une géométrie et un radionucléide donnés, on dispose des facteurs S, calculés au préalable grâce aux méthodes de Monte Carlo.

Cette approche est, bien sûr, généralisable quelle que soit la situation rencontrée. Elle est indépendante de la taille des structures à condition de pouvoir effectuer les calculs avec un intervalle de confiance suffisamment étroit.

II – TRAITEMENT DES PATHOLOGIES BÉNIGNES

En matière d'utilisation de la radioactivité à des fins thérapeutiques, ce type de traitement a été envisagé très tôt, notamment dans le cas des pathologies thyroïdiennes. Il utilise de l'iode ¹³¹ administrée généralement par voie orale, à raison d'une activité comprise entre 185 et 740 MBq par prise. Largement éprouvée, cette alternative thérapeutique présente un bon niveau de sécurité. Par contre du point de vue de la radioprotection du public et de l'environnement elle oblige le patient à se plier à certaines règles de vie qui lui sont expliquées par le médecin nucléaire responsable de la prescription médicale. En particulier, il est conseillé au patient d'éviter tout contact avec des femmes enceintes et des jeunes enfants au cours des jours qui suivent la prise d'iode. Mais la radiothérapie métabolique dans le cas des traitements des pathologies bénignes ne se limite pas à la thyroïde et à l'iode ¹³¹. Il existe d'autres radiopharmaceutiques, tous émetteurs bêta, qui font partie de l'arsenal thérapeutique proposé par la médecine nucléaire. L'yttrium ⁹⁰ et le rhénium ¹⁸⁶ sont notamment employés dans le cas de douleurs articulaires telles que celles liées à la polyarthrite rhumatoïde ou à d'autres formes d'arthroses. Comme dans le cas de l'iode ¹³¹, l'effet thérapeutique est obtenu par le biais du rayonnement bêta qui dépose son énergie localement. Par contre, comme le produit est administré directement dans l'articulation, il décroît sur place par désintégration radioactive. Dans ces conditions, seule la demie vie physique est à prendre en considération pour réaliser une éventuelle estimation dosimétrique. Le tableau I présente les principales caractéristiques phy-

siques de ces radionucléides. Le R_{90} est une grandeur théorique utile qui permet de comparer entre eux plusieurs radionucléides émetteurs bêta. Lorsqu'une source ponctuelle est placée dans un milieu de référence homogène (de l'eau), il correspond au rayon de la sphère à l'intérieur de laquelle 90 % de l'énergie est absorbée. Cette valeur doit être manipulée avec précaution car elle ne reflète qu'une partie des différents aspects du problème. Notamment elle ne renseigne pas sur le très important gradient de dose qui existe à proximité de la source et qui est dû au caractère obligatoire des interactions du rayonnement bêta (Coulot³ et al.).

Tableau I : Caractéristiques physiques des radionucléides utilisés en radiothérapie interne pour certaines pathologies bénignes.

Radionucléide	Demie vie	E_{γ} (MeV)	E_{β} max (MeV)	R_{90} (mm)
Iode 131	8,02 jours	0,36 (79 %)	0,61 (87,2 %)	0,82
		0,64 (9,3 %)	0,35 (9,3 %)	
			0,25 (2,8 %)	
Rhenium 186	90 heures	1,07 (73 %)	0,137 (10,3 %)	
		0,93 (23 %)		
Yttrium 90	64 heures	–	2,27 (100 %)	5,2

Les modèles dosimétriques envisageables peuvent être relativement simples dans la mesure où les exigences en matière de demande clinique restent modestes. En effet, qu'il s'agisse de pathologies thyroïdiennes ou ostéoarticulaires, les doses délivrées restent inférieures à celles que l'on cherche à atteindre dans le cas des pathologies malignes. Ainsi des modélisations assez conventionnelles sont suffisantes. Par exemple, des descriptions utilisant des ellipsoïdes ou des sphères sont souvent proposées pour réaliser les estimations des doses absorbées. Par contre, du fait du caractère bénin des affections concernées par ces applications, il est important de prendre en considération l'irradiation des autres organes. Dans ces conditions, bien qu'issus d'un compromis et donc forcément incomplets, les modèles anthropomorphiques proposés par Snyder⁴ et al. (**figure 1**) sont indiscutablement ceux qui sont le plus souvent cités dans la littérature pour étudier cette problématique. Ces fantômes sont au nombre de six et modélisent le corps humain à divers stades de son développement (nouveau né, 1, 5, 10, 15 ans ainsi qu'un homme adulte de 1m74 et 40 kg). Pour chacun d'eux les données de base (facteur S) sont disponibles dans la littérature et une reconstitution de l'irradiation est donc possible. D'un point de vue méthodologique, cette approche est justifiée dès lors que le niveau de précision recherché n'est pas trop élevé. C'est le cas ici, puisque l'objectif n'est pas de décrire

précisément la distribution de l'énergie absorbée à l'intérieur des différentes structures anatomiques mais bien de donner une valeur moyenne étendue à tout l'organe.

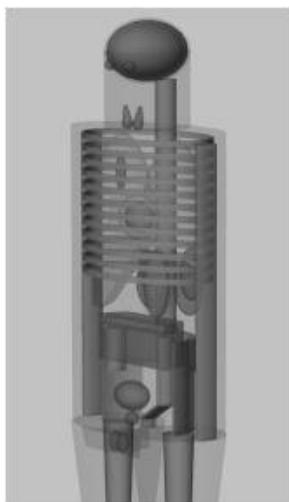


Figure 1 : Fantôme anthropomorphe utilisé en dosimétrie interne.

III – TRAITEMENT DES PATHOLOGIES MALIGNES

Conceptuellement très élégante (associant spécificité pour les cellules tumorales et protection des organes sains) la radiothérapie interne (ou métabolique) reste encore aujourd'hui très fortement liée à la cancérologie endocrinienne, c'est-à-dire au traitement par iode radioactif des reliquats thyroïdiens post-chirurgicaux. Plusieurs attitudes existent à l'heure actuelle pour la prescription d'une radiothérapie par ^{131}I (parfois appelée irathérapie), elles sont liées, entre autres, à l'arsenal thérapeutique disponible et à l'environnement médical et scientifique. De façon générale, la radiothérapie par iode radioactif est prescrite après ablation de la thyroïde pour détruire le tissu thyroïdien n'ayant pu être ôté par le chirurgien ainsi que les éventuelles métastases (Klain⁵⁾ et al.). L'iode est ensuite généralement administré par voie orale sous forme de gélule. L'activité prescrite dans le traitement des cancers de la thyroïde est environ 10 fois plus importante que dans le cas, par exemple, des hyperthyroïdies. Elle est ainsi de l'ordre de 3,7 GBq; il est à noter que cette activité repose sur un consensus médical, et non sur des données dosimétriques, encore incomplètes à ce jour. Une optimisation des activités administrées est certainement envisageable via des études dosimétriques appropriées, incluant

Mis en forme

notamment l'acquisition de données pharmacocinétiques pertinentes. Il est à noter que dans le cas des cancers thyroïdiens, une bonne partie de l'activité (environ 50 %) est excrétée dans les 13 premières heures qui suivent la prise d'iode.

Ces cinq dernières années ont vu apparaître des modalités de traitement plus élaborées, associant l'approche immunologique (anticorps monoclonaux) au concept de radiothérapie (figure 2). On a ainsi vu en 2004 une première autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé) à un anticorps monoclonal anti-CD20 marqués à l'yttrium 90 (Zevalin®). Ce médicament est indiqué dans le traitement des lymphomes Non Hodgkiniens CD20+ de type folliculaire chez l'adulte en rechute ou réfractaire aux autres traitements. La radioimmunothérapie présente ainsi, pour la première fois peut-être, un réel potentiel, les essais cliniques ayant montré une réponse thérapeutique (Witzig⁶), ce qui n'était pas le cas, par exemple, avec d'autres types d'anticorps (anticorps anti ACE ; Ychou⁷ et al.).

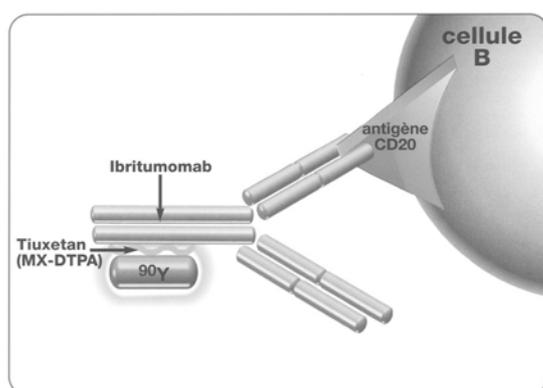


Figure 2 : Principe du mode d'action du Zevalin® (d'après Résumé des Caractéristiques du Produit, [Schering SA](#))

Cependant, de nombreuses questions restent posées, et il faut noter qu'à l'heure actuelle, aucune relation dose-effet n'a pu être mise en évidence. L'utilisation optimisée de cette molécule suppose très probablement des études dosimétriques complémentaires. Le caractère hétérogène de la fixation du produit invalidant les méthodes classiques d'évaluation dosimétrique telles que celles décrites précédemment, certaines équipes suggèrent de se positionner à une autre échelle et d'adapter les modèles existants au niveau cellulaire et tissulaire (Coulot⁸) et al).

Plus récemment, mais cela n'est pas, pour le moment, du ressort de la routine clinique, l'utilisation des analogues de la somatostatine (Octreotides et octreotates) radiomarqués semble une option intéressante pour le traitement des tumeurs gastro-entéro-pancréatique

d'origine neuro-endocrine (GEP). La somatostatine est un peptide présent dans le sang circulant, qui a une fonction inhibitrice d'un certain nombre de fonctions physiologiques (sécrétion d'enzyme, production d'acide gastrique, etc.). Ce peptide a de plus un rôle de régulateur de la prolifération cellulaire. Cinq sous-types de récepteurs (sst_{1...5}) de la somatostatine ont été clonés à l'heure actuelle, et on retrouve, dans les tumeurs neuro-endocrine, une forte densité de ces sous-récepteurs (De Herder⁹ et al.). Cela fait de ces tumeurs une cible de choix pour la radiothérapie interne à l'aide d'analogues de la somatostatine radiomarqués, d'autant plus qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de solution curative pour ce type de pathologie.

Les premiers essais cliniques ont été pratiqués avec les octreotides marqués à l'yttrium 90 et à l'indium 111. Avec l'yttrium 90, 10 à 20 % de rémissions partielles ont été constatées. Ces résultats sont encourageants mais un problème de toxicité rénale limite encore le développement de cette molécule. Quelques équipes ont récemment publié des études sur l'utilisation de l'octreotate (autre analogue de la somatostatine) marqués à l'yttrium 90 ou au moyen d'un nouveau radionucléide, le lutétium 177 (tableau II). Les premiers résultats semblent montrer que le problème de toxicité rénale disparaît avec ce médicament (Kwekkeboom¹⁰ et al.).

Tableau II: propriétés physiques du lutétium 177

Radionucléide	Demie vie	E _γ (MeV)	E _β max (MeV)
Lu 177	6,7 jours	0,113 (6,5 %)	175,8 (12,2 %)
			384,1 (9,5 %)
		0,208 (11%)	497,1 (78,2 %)

Le domaine des tumeurs GEP est un champ d'application récent pour la radiothérapie métabolique, et les premiers résultats encourageants, ce qui en fait potentiellement un secteur de développement important.

IV – CONCLUSION

La radiothérapie interne est un domaine en plein développement, qui présente un réel potentiel clinique. Son expansion est liée d'une part à la mise au point de molécules de plus en plus spécifiques, et d'autre part à la capacité des industriels à les lier à des radionucléides possédant les propriétés adéquates. Enfin, la complexité des effets biologiques observés *in vivo* nécessite un effort méthodologique particulier dans le domaine de la dosimétrie, afin de prendre en compte à la fois les aspects biologiques et physiques des phénomènes. Cela suppose une collaboration étroite entre les scientifiques et les médecins des différentes spécialités.

Références bibliographiques

- 1) JF Chatal, CA Hoefnagel, *The Lancet* 354 (1999) 931
- 2) R Loevinger, TF Budinger, EE Watson, *MIRD PRIMER* The Society of Nuclear Medicine (1991)
- 3) J Coulot, M Ricard, B Aubert, *Phys. Med. Biol.* 48 (2003) 2591
- 4) WS Snyder, MR Ford, GG Warner, *MIRD pamphlet N° 5 revised*. The Society of Nuclear Medicine (1978).
- 5) M Klain, M Ricard, S Leboulleux, E Baudin, M Schlumberger, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* S2 (2002) S479
- 6) T Witzig, *Blood.* 96 (2000) 2183.
- 7) M Ychou, M Ricard, J Lumbroso et al, *Eur. J. Cancer.* 29A (1993) 1105
- 8) J Coulot, V Camara-Clayette, V Velasco, V Ribrag, M Schlumberger, M Ricard. *J Nucl Med* 45 (2004) 40P
- 9) De Herder, Hofland, Van der Lely, Lamberts, *Endocrine-Related Cancer* 10 (2003) 451
- 10) Kwekkeboom, Bakker, Kam et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 30 (2003) 417

IMAGERIE FONCTIONNELLE EN MEDECINE NUCLEAIRE : DU PHENOMENE PHYSIOLOGIQUE A L'IMAGE

IRENE BUVAT

*U678 Inserm, CHU Pitié-Salpêtrière, 91 Boulevard de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13,
France*

email : buvat@imed.jussieu.fr

RESUME

L'imagerie fonctionnelle en médecine nucléaire est au confluent de nombreuses disciplines scientifiques, en particulier la biologie, la chimie, la physique, le traitement du signal, et les mathématiques. Après avoir précisé la place de l'imagerie in vivo en médecine nucléaire par rapport aux autres modalités d'imagerie, l'objectif de ce premier cours est de présenter le principe des techniques d'imagerie in vivo utilisées en médecine nucléaire, à savoir l'imagerie monophotonique (TEMP) et la tomographie par émission de positons (TEP), en expliquant successivement les notions de radiotraceurs, le fonctionnement des détecteurs, et les méthodes de traitement de signal nécessaires à l'obtention des images TEMP et TEP.

ABSTRACT

Functional imaging in nuclear medicine is made possible thanks to a confluence of several scientific specialties, such as biology, chemistry, physics, signal processing and mathematics. This chapter first explains the specific position of in vivo imaging in nuclear medicine with respect to other imaging modalities. It then presents the principles of the nuclear medicine imaging modalities, namely single photon emission imaging (SPECT) and positron emission tomography (PET), by describing the notions of radiotracers, the main features of the detectors and the methods of signal processing needed to obtain SPECT and PET images.

I. INTRODUCTION

L'imagerie médicale est un domaine actuellement en pleine expansion. Les rayonnements ionisants y jouent un rôle important aussi bien pour détecter et caractériser des anomalies morphologiques que pour étudier des phénomènes physiologiques *in vivo*. Dans ce document, nous nous intéressons exclusivement à l'utilisation des rayonnements ionisants pour l'imagerie *in vivo* des phénomènes physiologiques, qualifiée d'imagerie fonctionnelle, pratiquée dans les services dits de « médecine nucléaire ». Cette discipline est au confluent de nombreuses spécialités scientifiques, en particulier la biologie, la chimie, la physique, le traitement du signal, les mathématiques, et l'informatique. Ce caractère multidisciplinaire en fait un domaine passionnant, d'une extrême richesse, mais dont la maîtrise requiert des connaissances relevant de domaines très variés. L'objectif de ce premier cours est de présenter les notions fondamentales à la compréhension du fonctionnement des différentes techniques d'imagerie fonctionnelle utilisées en médecine nucléaire. Le second cours est consacré aux différents types d'explorations fonctionnelles réalisables au moyen de ces techniques d'imagerie.

Après quelques rappels sur l'imagerie médicale, qui permettront de situer la place de l'imagerie fonctionnelle en médecine nucléaire, les trois « piliers » autour desquels s'articule l'imagerie en médecine nucléaire seront successivement présentés. Il s'agit des radiotraceurs, qui sont les substances utilisées pour étudier des phénomènes physiologiques, des détecteurs, qui enregistrent les signaux émis par les radiotraceurs, et enfin du traitement de l'information, qui, à partir des signaux délivrés par les détecteurs, conduit à des images caractérisant les phénomènes physiologiques étudiés.

II. PLACE DE L'IMAGERIE EN MEDECINE NUCLEAIRE

II.1. Les trois types d'imagerie

L'imagerie médicale est une discipline récente. La première image médicale *in vivo* a en effet à peine plus d'un siècle : il s'agissait de l'image de la main de Madame Röntgen, réalisée en 1895 au moyen de rayonnements X par le physicien allemand Röntgen, qui montrait ainsi, pour la première fois, que les rayonnements pouvaient servir à explorer l'intérieur du corps humain.

Cette date marque le début d'une longue activité de recherche et développement en imagerie médicale, qui a donné lieu à différentes modalités d'imagerie (par exemple, imagerie par résonance magnétique- IRM, échographie, tomodensitométrie - TDM). Ces

modalités permettent actuellement d'explorer quasiment toutes les composantes du corps humain, et la façon dont ces composantes fonctionnent.

Chaque modalité d'imagerie repose sur des principes physiques différents, et fournit des signaux de nature physique différente. Ces signaux délivrent toujours des informations relatives à l'organisme. Une même modalité peut fournir des signaux sensibles à différentes constantes physiologiques ou à différents processus physiologiques. En fonction de la nature de l'information à laquelle il est possible de remonter à partir des signaux, on parle de différents « types » d'imagerie *in vivo*. Actuellement, on peut distinguer trois types d'imagerie : l'imagerie anatomique, l'imagerie fonctionnelle et l'imagerie moléculaire.

II.1.1. Imagerie morphologique ou anatomique

L'imagerie morphologique ou anatomique a pour vocation de mettre en évidence des anomalies morphologiques. Un exemple bien connu est la radiographie conventionnelle, utilisée, par exemple, pour détecter des fractures. Un autre exemple est celui des échographies fœtales permettant de contrôler le développement du fœtus chez les femmes enceintes. Pour ces techniques, un paramètre important est la résolution spatiale, c'est-à-dire la faculté à distinguer deux points très rapprochés. Meilleure est la résolution spatiale, plus petites seront les anomalies détectables par la technique. Les modalités privilégiées pour les examens d'imagerie morphologique sont la TDM, l'IRM, et l'échographie.

II.1.2. Imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle vise à étudier, au moyen d'images, des processus physiologiques comme, par exemple, la perfusion d'un organe, ou des phénomènes de transit. Ce type d'imagerie est complémentaire à l'imagerie anatomique. Il permet a priori de détecter des dysfonctionnements qui vont précéder l'apparition d'anomalies morphologiques, puisque toute pathologie commence par la survenue d'événements anormaux, d'abord sur le plan moléculaire, puis sur le plan cellulaire. C'est la raison pour laquelle l'imagerie fonctionnelle devrait permettre de détecter des pathologies de façon plus précoce que l'imagerie anatomique, qui révèlent uniquement les conséquences des pathologies sur la morphologie ou la structure des organes. L'élément crucial en imagerie fonctionnelle est la spécificité de la substance que l'on utilise pour étudier le phénomène physiologique d'intérêt. Plus cette substance donne des informations sur un phénomène précis, plus puissante est la technique. Si l'imagerie fonctionnelle est restée longtemps l'apanage des techniques d'imagerie de médecine nucléaire, toutes les modalités permettent actuellement de réaliser des

investigations fonctionnelles : la TDM, l'IRM, l'échographie, et bien sûr, la médecine nucléaire.

II.1.3. Imagerie moléculaire

Jusqu'aux années 1995, l'imagerie médicale était soit qualifiée de morphologique, soit qualifiée de fonctionnelle. Une nouvelle branche est apparue il y a quelques années : l'imagerie moléculaire. L'imagerie moléculaire est la visualisation de gènes ou de protéines spécifiques, ou encore de signaux émanant de ces entités. La frontière entre imagerie moléculaire et imagerie fonctionnelle est encore actuellement mal définie. Les produits des gènes et des protéines sont bien souvent des substances que l'on visualise depuis des années par les techniques d'imagerie fonctionnelle ! Au-delà d'un effet de mode, le qualificatif moléculaire sous-tend surtout que l'étude vise à mettre en évidence directement des désordres génomiques ou protéiques. Par exemple, les études de perfusion ou de transit, en général, relèvent davantage de l'imagerie fonctionnelle que de l'imagerie moléculaire, tandis que les études de récepteurs cellulaires relèvent plus de l'imagerie moléculaire que de l'imagerie fonctionnelle. En outre, le terme imagerie moléculaire fait bien souvent écho à des études réalisées chez le petit animal, pour lequel il est relativement aisé de construire des modèles expérimentaux bien adaptés à l'étude de phénomènes génomiques ou moléculaires. Comme l'imagerie fonctionnelle, la richesse de l'imagerie moléculaire dépend de la spécificité de la substance utilisée. Toutes les modalités d'imagerie se prêtent actuellement à l'imagerie moléculaire, avec des appareillages spécialement conçus pour l'imagerie chez le petit animal (souris, rats).

Il faut souligner que ces trois types d'imagerie se complètent et cohabitent, avec toujours, comme objectif, une meilleure caractérisation et compréhension des phénomènes normaux et pathologiques. Aucun de ces types d'imagerie ne se suffit à lui-même. Par exemple, l'imagerie fonctionnelle, si elle révèle une anomalie, doit le plus souvent être accompagnée d'une imagerie morphologique, qui permettra de localiser précisément l'anomalie détectée. Si la place de l'imagerie fonctionnelle et de l'imagerie moléculaire tend à augmenter, de par la très grande richesse des informations qu'elles révèlent, l'imagerie morphologique reste incontournable, puisqu'elle traduit les conséquences « macroscopiques » des désordres physiologiques.

Les rayonnements ionisants interviennent essentiellement en radiologie conventionnelle, en TDM, en imagerie monophotonique et en tomographie par émission de positons (TEP). La radiologie conventionnelle et la TDM relèvent de la radiologie. La radiologie conventionnelle est surtout une technique d'imagerie morphologique, tandis que la TDM permet aussi de réaliser communément de l'imagerie fonctionnelle ou moléculaire, en utilisant des substances adaptées, appelées produits de contraste. Ce chapitre concerne les techniques d'imagerie monophotonique et de TEP, qui sont exclusivement des techniques d'imagerie fonctionnelle et moléculaires, dont l'originalité est de faire usage de substances radioactives.

II.2. Principe de l'imagerie fonctionnelle

La plupart des organes ont pour fonction la synthèse d'une substance spécifique ou l'utilisation d'un substrat pour synthétiser une substance.

L'imagerie fonctionnelle va donc consister à :

- Identifier le phénomène métabolique ou fonctionnelle à étudier ;
- Identifier un substrat caractéristique de la fonction métabolique ou physiologique à étudier : ce substrat est le traceur ;
- "Marquer" ce traceur à l'aide d'un marqueur qui se prête à une détection externe ;
- Déterminer le devenir du traceur dans l'organisme pour étudier ainsi la fonction métabolique ou physiologique.

L'originalité des techniques d'imagerie fonctionnelle mises en œuvre dans les services de médecine nucléaire est d'effectuer le marquage au moyen d'un radionucléide.

Un exemple simple illustrant le principe de l'imagerie fonctionnelle est l'imagerie de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Le substrat indispensable à la synthèse de ces hormones est l'iode circulant dans le sang. Le marquage peut se faire simplement en administrant au sujet de l'iode radioactif qui viendra se mêler à l'iode stable présent naturellement dans la circulation sanguine : le traceur marqué est donc l'iode radioactif. Des détecteurs appropriés sont ensuite utilisés pour localiser l'iode radioactif au niveau de la thyroïde et en mesurer la concentration, fournissant ainsi des informations précises utilisées pour caractériser la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Ces étapes communes aux différentes techniques d'imagerie fonctionnelle sont également utilisées en imagerie moléculaire. Un exemple simple d'imagerie moléculaire est

l'imagerie d'un récepteur localisé à la surface des cellules. Supposons que l'on s'intéresse à un récepteur - une protéine - exprimée exclusivement par des cellules tumorales. Le phénomène physiologique d'intérêt est dans le cas l'expression de ce récepteur. Le traceur peut être le récepteur cible. Le marqueur peut être une substance synthétisée pour aller se lier uniquement avec ce récepteur. Peu de temps après l'administration du marqueur, le marqueur n'est pas encore lié avec sa cible, et est présent dans l'espace extracellulaire, dans la tumeur et en dehors de la tumeur. Après quelque temps, le marqueur non lié a été évacué, et le signal provient essentiellement du marqueur lié aux récepteurs des cellules tumorales. Par conséquent, l'image du marqueur reflètera la distribution et la densité des récepteurs.

Chaque étape du processus d'imagerie fonctionnelle peut présenter des variantes en fonction du contexte. Par exemple, dans certains cas, le marqueur est endogène, c'est-à-dire qu'il n'est pas nécessaire de modifier le substrat par une substance exogène, mais qu'il peut être détecté uniquement en utilisant une technique d'imagerie qui sera particulièrement sensible au signal « émis » intrinsèquement par le substrat.

En résumé, pour mettre en œuvre un processus d'imagerie fonctionnelle, il faut un traceur marqué, un détecteur pour détecter le traceur marqué, et des techniques de traitement de l'information pour caractériser la distribution du traceur dans l'organisme à partir des signaux détectés. Ces trois composantes sont présentées dans la suite.

III. LES RADIOTRACEURS

III.1. Contraintes chimiques

En médecine nucléaire, les traceurs marqués sont des radiotraceurs. Les radiotraceurs sont soit des radionucléides (Iode 123 par exemple), soit l'association d'une substance et d'un radionucléide. La fonction du radiotraceur est d'être témoin d'un phénomène biologique.

Pour être utilisable, un radiotraceur doit satisfaire un ensemble de contraintes chimiques et physiques.

On peut citer cinq contraintes chimiques essentielles :

- La plupart des radiotraceurs étant administrés par voie sanguine, le radiotraceur doit être stable (au sens chimique du terme) dans le sang. Cette stabilité n'est pas nécessairement facile à atteindre du fait de la présence de très nombreuses enzymes protéolytiques dans le plasma.

- Le radiotracteur doit pouvoir être délivré au tissu cible, sauf pour les cibles vasculaires en imagerie de la perfusion. Le passage du flux sanguin aux tissus cibles peut se faire soit par diffusion passive, soit par un mécanisme de transport actif. Il pose un problème particulier pour l'imagerie du cerveau, où le traceur doit passer la barrière encéphalique. Pour les cibles extracellulaire (par exemple, récepteurs se trouvant à la surface des cellules, enzymes extracellulaires), le passage dans l'espace interstitiel est suffisant. Pour les cibles intracellulaires, le traceur doit franchir la membrane cellulaire.
- L'adjonction du marqueur radioactif ne doit pas modifier les propriétés du substrat considéré de façon non contrôlée. Sa concentration doit donc être extrêmement faible, généralement nanomolaire, pour que la présence du radiotracteur ne perturbe pas le phénomène étudié.
- La liaison entre le traceur et le marqueur doit être forte, pour éviter que le marqueur se détache, et donc pour que le marqueur détecté reflète bien la présence du traceur.
- Enfin, le traceur doit rester attaché à sa cible après l'avoir rencontré, tandis que le traceur n'ayant pas rencontré sa cible doit être éliminé le plus rapidement possible de la circulation.

Le traceur peut être, entre autres, une molécule, un anticorps, une hormone, un peptide, un groupe de molécules, des cellules (globules rouges ou blancs). La grande variété des traceurs utilisables permet une très grande variété d'études fonctionnelles et explique la richesse des investigations possibles au moyen des techniques d'imagerie en médecine nucléaire.

III.2. Contraintes physiques

Outre les contraintes chimiques, le radiotracteur doit obéir à des contraintes physiques.

III.2.1. Nature du rayonnement émis

La première contrainte concerne la nature du rayonnement émis par le radionucléide utilisé comme marqueur. Ce rayonnement doit, d'une part, être détectable par des dispositifs externes de détection et, d'autre part, ne pas être nocif pour l'organisme.

Parmi les trois types de rayonnement émis par des radionucléides (α , β et γ), seuls, les rayonnements β^+ et γ sont utilisables pour l'imagerie. En effet, les rayonnements α (noyaux d'Hélium) ont un libre parcours moyen extrêmement faible dans la matière, par exemple 0,03

mm dans les tissus mous constituant majoritairement l'organisme. Par conséquent, ces rayonnements ne s'échappent pas de l'organisme, et ne peuvent pas être détectés par des dispositifs externes à l'organisme.

De façon similaire, les rayonnements β^- ne peuvent traverser typiquement que quelques millimètres de tissus mous avant d'être absorbés, et ne sont pas détectables par des détecteurs externes.

En revanche, les rayonnements β^+ , bien qu'ils ne parcourent pas un long chemin dans l'organisme (de l'ordre de quelques mm), peuvent donner lieu à un signal détectable. En effet, très rapidement après son éjection du noyau radioactif, le positon β^+ perd son énergie cinétique suite à des collisions avec les atomes du milieu. Le positon s'annihile alors avec son antiparticule, l'électron, lors d'une réaction d'annihilation, suite à laquelle les masses des deux particules sont converties en énergie. Cette énergie apparaît sous la forme de deux photons d'annihilation, qui partent dans des directions quasiment opposées (c'est-à-dire à 180°) l'un de l'autre, avec chacun une énergie de 511 keV. Ces directions privilégiées assurent la conservation du moment de la paire électron-positon. Ce sont les deux photons de 511 keV émis « en coïncidence » qui peuvent être détectés, et ainsi témoigner de l'émission d'un positon non loin de la ligne joignant les deux photons détectés.

Enfin, les photons se prêtent bien à une détection externe, dès lors qu'ils ont une énergie comprises entre 50 et 600 keV : ils sont suffisamment pénétrants pour traverser l'organisme, mais pas trop pour pouvoir être stoppés par des détecteurs. Les radionucléides émetteurs de rayonnements γ sont donc largement utilisés pour l'imagerie.

En résumé, seuls des radionucléides émetteurs de rayonnement β^+ ou de rayonnement γ sont utilisés comme marqueurs pour l'imagerie en médecine nucléaire. Pour ces deux types de marqueur, les particules qui vont permettre de détecter le rayonnement émis sont toujours des photons : soit des photons γ dans le cas de radionucléides émetteurs de rayonnement γ , soit des photons d'annihilation de 511 keV dans le cas de radionucléides émetteurs de β^+ .

III.2.2. Période du radiotraceur

Une seconde contrainte concerne la période effective du radiotraceur, c'est-à-dire la durée à l'issue de laquelle l'activité dans l'organisme est divisée par deux, à la fois par l'effet de la décroissance radioactive et de l'élimination biologique. Cette période effective doit être suffisamment longue pour permettre l'examen d'imagerie, et suffisamment courte pour ne pas entraîner d'irradiations nocives du patient et des problèmes de radioprotection.

La période effective T_e du radiotracteur est fonction à la fois de la période physique T_p du radionucléide (durée à l'issue de laquelle l'activité du radionucléide est divisée par deux), et de la période biologique T_b du traceur (durée à l'issue de laquelle la quantité de traceur présent dans l'organisme est divisée par deux, suite à l'excrétion du traceur) : $T_e = T_p \cdot T_b / (T_p + T_b)$.

III.2.3. Activité spécifique du radiotracteur

L'activité spécifique du radiotracteur est le rapport entre l'activité du radionucléide et la masse totale de l'échantillon, et s'exprime en Becquerels par gramme. Une activité spécifique élevée est recherchée, afin qu'une activité substantielle puisse être administrée sans provoquer une réponse pharmacologique consécutive à la présence d'une substance exogène dans l'organisme. C'est l'essence même du concept de traceur.

III.3. Exemples de radiotracteur

Deux types de radiotracteur sont donc utilisés en médecine nucléaire : les radiotraceurs émetteurs de photons γ et les radiotraceurs émetteurs de β^+ .

III.3.1. Radiotraceurs émetteurs de photons gamma

Le radionucléide émetteur de photons largement le plus utilisé est le Technetium 99 métastable. Le terme métastable qualifie un état instable, mais présentant une durée de vie suffisamment longue (supérieure à environ 10^{-12} s) avant de se transformer en un autre état (période = 6,03 heures). Comme tous les émetteurs de photons γ , il émet un spectre de raies qui lui sont spécifiques. Par exemple, le Tc99m émet une raie unique à 140 keV. Cette énergie est particulièrement bien adaptée aux performances de détection des détecteurs utilisés en imagerie monophotonique. L'intégration de Tc99m dans des molécules biologiques intéressantes est difficile, mais peut être réalisée par chélation, ou par d'autres techniques qui permettent que l'atome métallique ne perturbe pas les sites biologiquement actifs de la molécule.

Deux autres radionucléides émetteur de photons gamma sont communément utilisés en imagerie monophotonique : l'Iode 123 (159 keV, $T_p=13$ h), le Thallium 201 (émetteurs de rayons X entre 60 et 70 keV, $T_p=3,05$ jours), l'Indium 111 (deux raies d'émission à 171 keV et 245 keV, $T_p=2,81$ jours), et, plus marginalement, le Gallium 67 (trois raies d'émission à 93, 185 et 300 keV, $T_p=3,26$ jours).

III.3.2. Radiotraceurs émetteurs de positons

La plupart des émetteurs de positons utilisés en médecine nucléaire sont des isotopes d'éléments naturellement présents dans l'organisme. Les émetteurs de positons les plus utilisés sont le Carbone 11 (C11, $T_p=20$ min), l'Oxygène 15 (O^{15} , $T_p=2$ min), et l'Azote 13 (N13, $T_p=10$ min). Ces émetteurs peuvent remplacer l'atome stable correspondant dans de nombreux composants biologiques, dont les propriétés biochimiques restent alors complètement inchangées. Par exemple, l'eau « marquée » H_2O^{15} peut être utilisée pour faire des études de perfusion.

Outre ces radionucléides, le Fluor 18 (F18, $T_p=20$ min), est un radionucléide ayant une importance majeure en médecine nucléaire. Présentant des propriétés chimiques proches de celle de l'hydrogène ou du groupement hydroxyl OH, il peut se substituer à l'hydrogène ou à des groupements OH pour obtenir des radiotraceurs analogues de composants naturels. Le fluor est largement utilisé comme marqueur, à cause de sa petite taille et du lien très fort entre le Fluor et le Carbone. La radiotraceur le plus utilisé en TEP est un analogue du glucose, le fluorodeoxyglucose (FDG), obtenu en remplaçant un groupement OH sur le second atome de carbone du glucose par du Fluor 18 (Figure 1). Le FDG subit uniquement la première étape du processus de métabolisation du glucose, et s'accumule dans les cellules proportionnellement à la métabolisation du glucose par les cellules. Sachant que de nombreux états pathologiques perturbent la consommation cellulaire de glucose, le FDG s'avère être un excellent radiotraceur pour un vaste domaine de pathologies, incluant les pathologies neurodégénératives, cardiaques, et la plupart des cancers.

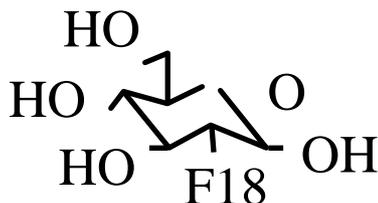


Figure 1 : Molécule de FDG.

III.4. Production des radiotraceurs

La plupart des radionucléides utilisés en médecine nucléaire sont produits par des réacteurs nucléaires, des générateurs, ou des cyclotrons. Les radionucléides sont ensuite associés aux substances traceuses par différentes stratégies de marquage.

III.4.1. Générateurs

Un générateur de radionucléide est un ensemble de radionucléide père-fils contenu dans un appareil qui permet la séparation du produit fils de son père. Le fils est produit de façon continue par la désintégration du père, ce qui permet d'extraire le produit fils du générateur de façon répétée.

L'exemple le plus connu de générateur utilisé en médecine nucléaire est le générateur de Tc99m. Il s'agit d'une colonne d'alumine (rôle d'absorbants des ions), dans laquelle le précurseur du Tc99m, le molybdène 99 (Mo99, $T_p=66$ h), se trouve sous la forme molybdate Mo99O4²⁻. Cette colonne est placée dans un blindage en plomb, et est reliée à un tube permettant l'élution du molybdate par une solution de chlorure de sodium, qui sépare les ions pertechnetates TcO4⁻ des ions molybdate. Ce sont les ions pertechnetates qui sont utilisés pour le marquage de différents traceurs. Dans un générateur tel que celui de Mo99/Tc99m, où la période du père est beaucoup plus longue que la période du produit fils, l'activité du fils devient identique à celle du père après quelques périodes du fils. L'activité du fils décroît alors avec une activité identique à celle du père : c'est l'équilibre transient. Dans le générateur Mo99/Tc99m, l'activité du Tc99m devient à peu près identique à celle du Mo en 4 périodes, i.e., 24 h. Si le Tc99m est ensuite retiré, le processus de production de Tc99 reprend, et l'équilibre est de nouveau atteint après 24h (Figure 2). Il est ainsi possible d'utiliser le générateur environ une semaine, avant de le recharger en activité Mo99. Le Mo99 est lui même produit par un réacteur nucléaire, à partir de la fission d'Uranium 235.

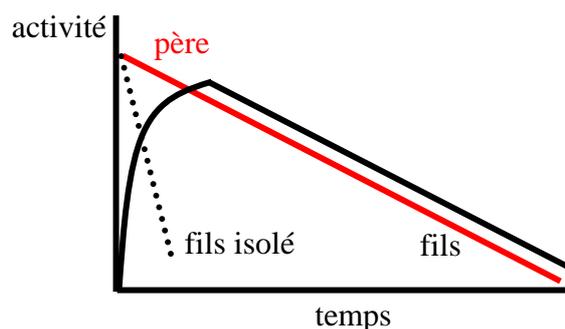


Figure 2 : Principe de l'équilibre transient atteint entre un radionucléide père et un radionucléide fils où la période du père est beaucoup plus longue que la période du fil. Après quelques périodes, l'activité du fils devient identique à l'activité du père.

III.4.2. Cyclotrons

Les cyclotrons sont largement utilisés pour la production de radionucléides utilisés en médecine nucléaire, par exemple pour la production de F18, C11, N13, O15, I123, Tl201, In111. Il s'agit d'accélérateurs de particules chargées, tels que des protons, des deutérons

(noyaux d'Hydrogène), ou des particules alpha. Il existe différents types de cyclotrons, suivant les particules qu'ils accélèrent et donc les réactions de production de radionucléides possibles. Dans le cyclotron à ions négatifs utilisé pour la production d'émetteurs de positons, des ions d'hydrogène négatifs sont accélérés à 11 MeV. Une fois que le faisceau d'ions a atteint la bonne énergie, il passe à travers une fine feuille de carbone qui dépouille les ions des deux électrons. Les protons résultants sont déviés par champ magnétique pour aller frapper une cible et produire le radionucléide désiré. L'avantage de ce système est qu'il est possible de produire deux radionucléides simultanément. Un tel cyclotron peut être supervisé par un seul technicien à la console.

En pratique, le nombre de radionucléides utilisés couramment en médecine nucléaire est relativement faible (moins d'une dizaine).

III.4.3. Marquage

Stratégies de marquage

Les stratégies de marquage sont différentes suivant que l'on marque des petites ou des grosses molécules.

Pour les petites molécules, le marquage le plus simple est la substitution directe, qui consiste à remplacer un atome stable par un atome radioactif du même élément. Le composé résultant a alors strictement les mêmes propriétés que le composé non marqué. Cette technique est bien adaptée pour les marqueurs qui sont des éléments naturellement présents dans l'organisme (e.g., O15, C11, N13).

Une seconde approche appropriée pour les petites molécules est d'utiliser des analogues, c'est-à-dire de modifier le composé initial. Ceci permet d'utiliser des marqueurs qui ne sont pas des éléments naturellement présents dans l'organisme (e.g., le F18) mais qui présentent des propriétés intéressantes pour l'imagerie. L'usage d'analogues permet aux chimistes de modifier les propriétés biologiques d'une substance, par exemple son taux de fixation, d'élimination, ou son métabolisme. Un exemple typique est le FDG, qui présente une première étape de métabolisation identique à celle du glucose, mais qui, contrairement au glucose, reste ensuite piégé dans les cellules, ce qui facilite grandement l'obtention d'images révélant la consommation cellulaire de glucose. L'inconvénient des analogues est que les modifications de comportement de l'analogues par rapport au composé original doivent être

bien comprises pour interpréter correctement l'information physiologique traduite par la présence de l'analogue dans un système biologique.

Pour les grosses molécules (anticorps, peptides, protéines), la stratégie consiste le plus souvent à fixer le marqueur loin du site biologiquement actif de la molécule, de sorte que le marquage n'interfère pas avec les propriétés biologiques de la molécule.

Réalisation pratique

En pratique, le marquage au Tc99m de radiotraceurs s'effectue le plus souvent au moyen de kits. Les radiotraceurs sont aisément obtenus en mélangeant le contenu d'un kit avec des ions pertechnétates issus du générateur. Le kit contient le plus souvent un agent réducteur, qui réduit les ions pertechnétates en un état d'oxydation plus faible, leur permettant ainsi de se lier avec un ligand pour former le radiotraceur. C'est ainsi que de nombreux radiotraceurs marqués au Tc99m peuvent être synthétisés rapidement et facilement au sein même de l'hôpital, par des techniciens.

L'utilisation de radiotraceurs émetteur de positons est pénalisée par la période physique très courte de la plupart des émetteurs de positons : le radionucléide doit être produit à proximité du lieu de marquage et d'utilisation du radiotraceur. Cette contrainte explique en partie la faible diffusion des radiotraceurs marqués au C11, O15, N13. En outre, le marquage impliquant des émetteurs de positons est souvent plus délicat que celui des émetteurs de photons gamma et requiert, la plupart du temps, un laboratoire de radiochimie. Le F18 échappe à ces contraintes, grâce à sa période relativement longue (voisine de 2 heures) qui autorise sa production en un site et sa livraison entre un autre site distant de quelques dizaines à une centaine de kilomètres. Pour se soustraire à la nécessité d'avoir un laboratoire de radiochimie, de nombreux systèmes de synthèse automatique font actuellement l'objet de recherche. Ces systèmes consistent à prendre le précurseur émetteur de positons, et à le transformer en un composé prêt à être injecté au patient. Ces systèmes, qui reposent fortement sur la technologie de séquençage automatique des gènes et la synthèse des peptides, permettent actuellement de produire automatiquement du FDG et de la fluorodopa F18. C'est le concept de générateur électronique, qui contribue à la diffusion de l'imagerie reposant sur les émetteurs de positons.

La recherche concernant la synthèse de nouveaux radiotraceurs est actuellement un domaine extrêmement actif, l'objectif étant d'obtenir des radiotraceurs d'utilisation aisée et très spécifiques d'un phénomène biologique particulier. Par rapport à d'autres types de traceurs

(e.g., ions paramagnétiques en IRM, microbulles en imagerie ultrasonore, agents iodés en TDM), un intérêt majeur des radiotraceurs est la possibilité de disposer de très petites molécules marquées (1 à 100 Daltons de poids moléculaire), telles que des ligands de récepteurs ou des substrats d'enzymes, et de pouvoir en outre marquer ces molécules par substitution directe, en modifiant nullement leur comportement biologique. Un inconvénient est qu'il n'est pas possible de contrôler l'activité du traceur non fixé à sa cible : ce traceur forme un « bruit de fond » dans les images.

IV LES DETECTEURS

La fonction des détecteurs est de détecter les rayonnements émis, directement (cas des photons γ) ou indirectement (cas des photons de 511 keV résultant de l'annihilation des positons), grâce au marqueur marquant le radiotraceur. On parle respectivement d'imagerie monophotonique et d'imagerie d'émetteurs de positons. Les détecteurs utilisés dans chacun de ces cas ont de nombreux points communs, mais aussi des différences majeures qui font qu'une présentation séquentielle des deux types de détecteurs est adoptée dans la suite.

IV.1. Imagerie monophotonique

IV.1.1. Historique

En 1948, le premier dispositif utilisé pour effectuer de l'imagerie monophotonique a été un compteur Geiger-Müller, c'est-à-dire un compteur à gaz, émettant un « bip » à chaque fois qu'une radiation ionise le gaz contenu dans le compteur. Pour obtenir l'image d'une distribution d'activité, le compteur Geiger-Müller était déplacé devant la région à explorer, en le laissant pendant une durée fixe face à chaque « point » de la région. En chaque point, le nombre de « bip » détectés était noté directement sur le patient (Figure 3). On obtenait ainsi une image grossière de la distribution spatiale d'activité dans la région explorée. C'est ainsi que les premières « images » révélant le métabolisme des hormones thyroïdiennes ont été obtenues en utilisant l'Iode 131 comme radiotraceur. Ce principe de balayage de la région d'intérêt au moyen d'un détecteur a été conservé mais amélioré, en 1951, en remplaçant le compteur Geiger-Müller par un détecteur à scintillations, à la fois plus efficace et plus sensible à l'énergie des photons détectés.

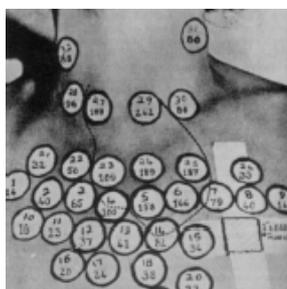


Figure 3 : « image » de la fixation d'Iode 131 au niveau de la thyroïde, obtenue avec un compteur Geiger-Müller.

Le détecteur à scintillations (Figure 4) était composé d'un collimateur en Plomb, arrêtant les photons provenant de régions autres que la région explorée, d'un cristal scintillant, destiné à détecter les photons, et d'un tube photomultiplicateur, convertissant des scintillations en signal électrique. Tous les composants d'un détecteur monophotonique actuel, dont les fonctions précises vont être présentées dans la suite, étaient donc déjà présents. Couplé à un mécanisme de balayage automatique (remplaçant le déplacement manuel) asservi à une imprimante mécanique, le dispositif forma un scintigraphe à balayage, mis au point par Benedict Cassen. Les images étaient constituées d'un ensemble de points imprimés sur une feuille de papier, et dont la densité locale était proportionnelle au nombre de photons γ détectés. Le principal inconvénient du scintigraphe à balayage était la durée nécessaire à l'obtention d'une image, puisque toute la zone d'intérêt devait être balayée avant d'en obtenir l'image.

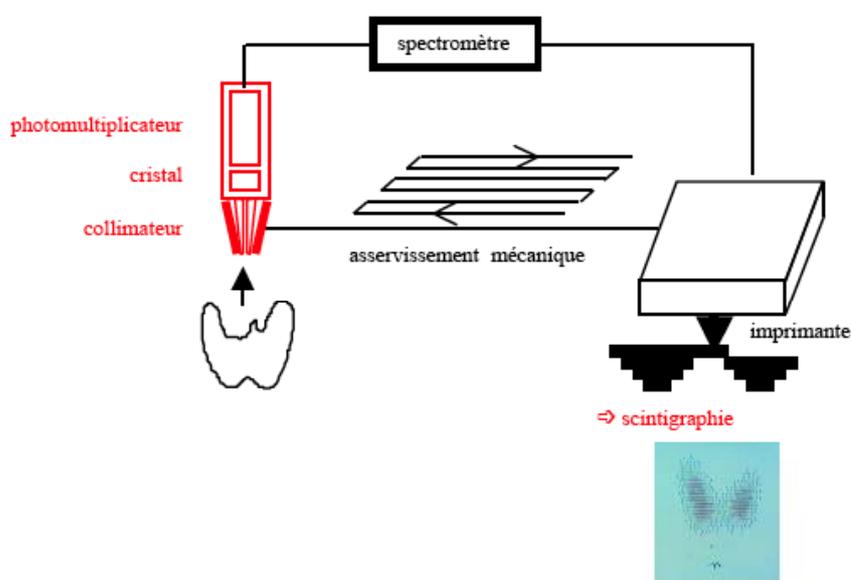


Figure 4 : Détecteur à scintillations, et principe du scintigraphe à balayage.

En 1958, Hal Anger introduisit le concept de caméra d'Anger, ou gamma caméra, permettant

l'exploration simultanée de toute une région. Depuis cette date, la structure et le fonctionnement des gamma caméras ont été raffinés et améliorés, mais il s'agit toujours de l'instrument le plus largement utilisé pour l'imagerie en médecine nucléaire.

IV.1.2. La gamma caméra

Une gamma caméra actuelle (Figure 5) est constituée d'un collimateur, d'un cristal scintillant, d'un guide de lumière ou d'une graisse optique, de plusieurs dizaines de tubes photomultiplicateurs, et d'un circuit électronique de positionnement. Le rôle de ces différents composants est maintenant brièvement présenté.

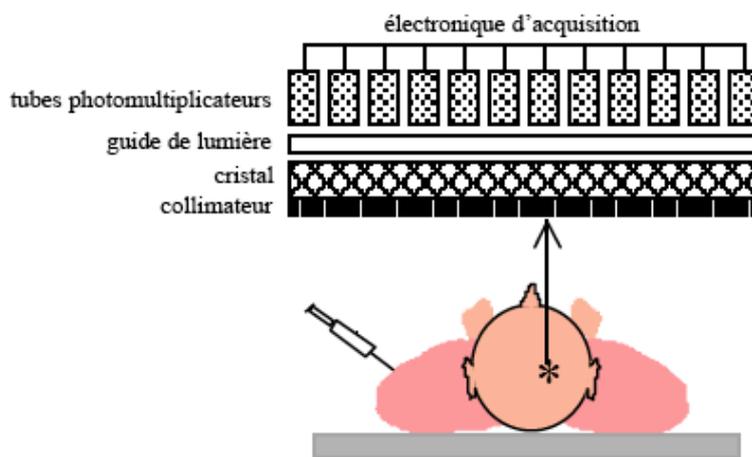


Figure 5 : Principales composantes d'une gamma caméra.

Le collimateur

L'objectif de la gamma caméra est de localiser la distribution du radiotracer dans l'organisme. Le collimateur joue un rôle majeur dans ce travail de localisation puisque sa fonction est de ne laisser passer que les photons qui arrivent sur le collimateur dans une direction privilégiée par la géométrie du collimateur. Le collimateur est une plaque d'un matériau très dense (Plomb ou Tungstène), percée de canaux à section circulaire ou hexagonale. La cloison séparant les canaux est appelé septum. La direction des canaux détermine la géométrie de collimation. Le collimateur le plus classique est le collimateur à canaux parallèles, qui laisse passer uniquement les photons qui arrivent perpendiculairement à la surface de la caméra.

Il existe différents collimateurs, qui varient par la géométrie des canaux, ainsi que par leur épaisseur, la dimension des trous et l'épaisseur des septa. Ces paramètres doivent être choisis

en fonction du marqueur utilisé. Plus celui-ci émet à une énergie élevée par exemple, plus épais devront être le collimateur et les septa pour arrêter les rayonnements n'arrivant pas dans la bonne direction. Le diamètre et la longueur des canaux affectent en outre la résolution spatiale. En effet, ces deux paramètres définissent l'angle d'acceptance des photons incidents : plus cet angle est élevé, moins le collimateur sélectionnera précisément les photons en fonction de leur direction. C'est ainsi qu'il existe des collimateurs dits « haute résolution » (trous petits) ou « basse résolution ».

Quatre géométries de collimation sont traditionnellement utilisées : parallèles, sténopés, en éventail et coniques. Les plus utilisés sont les collimateurs parallèles, dans lesquels tous les trous ont des axes parallèles, perpendiculaires à la surface du collimateur. Les paramètres typiques d'un tel collimateur sont des trous de 1,2 mm de diamètre et de 3 cm de longueur, et des septa de 0,2 mm d'épaisseur. Les collimateurs sténopés consistent en un cône en Plomb au bout duquel se trouve un trou dont le diamètre est de quelques millimètres. L'intérêt de ce type de collimateurs réside dans l'effet d'agrandissement qu'il produit, agrandissement qui dépend de la distance de l'objet au trou et de la longueur du collimateur. Ces collimateurs sont surtout utilisés pour l'imagerie des petits organes (thyroïde par exemple) ou du petit animal. Les collimateurs en éventail présentent des trous convergents dans une direction, et parallèles dans la direction perpendiculaire. Leur efficacité (i.e. le pourcentage de photons qu'ils laissent passer dans la bonne direction) est supérieure d'un facteur voisin de 1,5 à celle des collimateurs parallèles. En outre, leur résolution spatiale est améliorée dans la direction de convergence par rapport à la résolution spatiale de collimateurs parallèles. Ils sont notamment utilisés pour l'imagerie du cerveau. Enfin, les collimateurs coniques sont percés de trous convergents dans les deux directions, vers un point. Comme les collimateurs en éventail, leur principal avantage réside dans leur efficacité accrue par rapport à la collimation parallèle (par un facteur voisin de 3) et une résolution spatiale améliorée. La contrepartie est un champ de vue réduit.

Le cristal scintillant

Ce cristal a pour rôle d'arrêter les photons incidents et de convertir l'énergie déposée par ces photons en scintillations lumineuses. C'est de là que provient le terme de scintigraphie, pour désigner un examen réalisé avec une gamma caméra. Le cristal toujours utilisé dans les gamma caméras est un grand cristal de NaI(Tl), rectangulaire ou circulaire, dont la plus grande dimension peut aller jusqu'à 60 cm. Les caractéristiques de ce cristal le rendent particulièrement bien adapté à l'imagerie des photons dont l'énergie va de 70 à 200 keV. Il est

suffisamment dense ($3,7 \text{ g/cm}^3$) et contient un élément de numéro atomique élevé (iode, $Z=53$) : il arrête donc efficacement les photons dont l'énergie est inférieure à 200 keV. C'est un scintillateur présentant un bon rendement lumineux : 13% de l'énergie déposée est réémise sous forme de photons de fluorescence d'énergie 3 eV (430 nm). Il est transparent à sa propre lumière de scintillation, ce qui n'engendre pas de pertes de lumière de scintillation liées à l'autoabsorption. Il est relativement facile de produire des grandes surfaces de cristal. La lumière qu'il produit (bleu-verte, à 415 nm environ) est bien adaptée pour un traitement par des tubes photomultiplicateurs. Enfin, avec une constante de décroissance de 230 ns, plusieurs dizaines de milliers de coups par secondes peuvent être enregistrés, et il autorise donc des taux de comptage relativement élevés. Son principal inconvénient est son caractère hygroscopique (sensible à l'humidité) : il requiert donc une isolation hermétique.

Le choix de l'épaisseur du cristal est un compromis entre l'efficacité de détection (plus le cristal est épais, plus la détection est efficace), et la résolution spatiale, qui se dégrade quand le cristal devient plus épais. Les caméras actuelles ont des cristaux NaI(Tl) de 9,5 mm ou 12,5 mm d'épaisseur.

Les tubes photomultiplicateurs

Un réseau de tubes photomultiplicateurs est couplé optiquement, au moyen d'un guide de lumière ou d'une gaine optique, à la face arrière du cristal. Les tubes photomultiplicateurs à section circulaire sont généralement disposés suivant un motif hexagonal, pour maximiser la surface du cristal couverte par les fenêtres d'entrée des tubes (Figure 6), dont le diamètre est typiquement de 5 cm. Les caméras modernes comportent entre 50 et 100 tubes photomultiplicateurs.



Figure 6 : Arrangement des tubes photomultiplicateurs à la sortie du cristal scintillant.

Le rôle des tubes photomultiplicateurs est de transformer le signal lumineux émis par le cristal scintillant en réponse à la détection d'un rayonnement γ en un signal électrique mesurable. Le tube photomultiplicateur est un tube à vide comportant une photocathode (potentiel négatif) et une anode (potentiel positif) entre lesquelles se trouvent des dynodes, qui sont des électrodes à potentiels intermédiaires. Frappée par des photons lumineux, la photocathode émet des électrons par effet photoélectrique. Chacun des photoélectrons extraits de la cathode est accéléré par la différence de potentiel existant entre la première dynode et la cathode. S'il atteint la dynode avec une énergie cinétique suffisante, il peut en arracher P autres électrons (P vaut 4 ou 5). Ces électrons sont ensuite accélérés par la différence de potentiel entre la première et la deuxième dynode : en frappant celle-ci, ils en arrachent chacun P électrons, et ainsi de suite, jusqu'à la cathode. Les électrons finalement collectés au niveau de la cathode donne un signal électrique mesurable en sortie. Le facteur d'amplification des tubes photomultiplicateurs peut aller jusqu'à 10^6 .

Les tubes photomultiplicateurs sont isolés dans une boîte imperméable aux champs magnétiques, de sorte que les gains des tubes ne soient pas modifiés quand la tête de la gamma caméra change d'orientation par rapport au champ magnétique terrestre.

Le circuit électronique de positionnement

Les signaux électriques en sortie des tubes photomultiplicateurs sont traités par un circuit de positionnement, qui permet de déterminer la position de la scintillation lumineuse, et par conséquent la position de l'interaction entre le photon gamma et le cristal.

Ce positionnement exploite le fait que la lumière reçue par chaque tube photomultiplicateur dépend de la position du tube par rapport au point d'interaction du gamma dans le cristal. Cette quantité de lumière dépend de l'angle solide sous lequel chaque tube "voit" la scintillation.

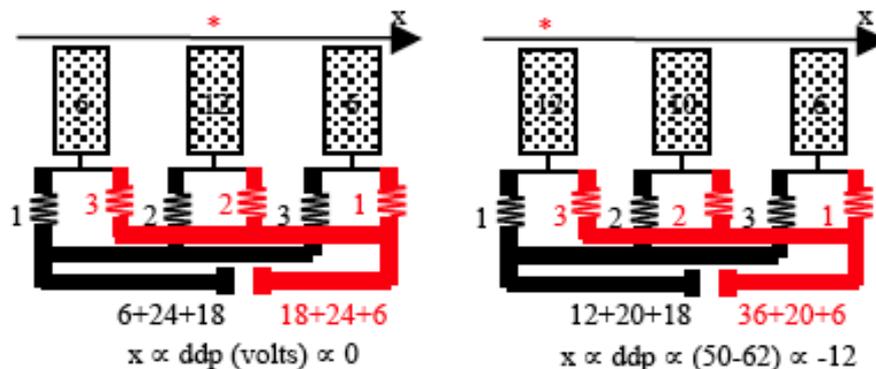


Figure 7 : Principe du circuit de positionnement équipant une gamma caméra.

Le circuit de positionnement est constitué d'un circuit de résistances, dont les valeurs sont judicieusement choisies (Figure 7). Les signaux électriques délivrés par les différents tubes photomultiplicateurs, en traversant ce circuit, conduisent à des potentiels résultant de la loi d'Ohm ($U=RI$). Les différences de potentiel entre les différentes lignes du circuit sont proportionnelles à la position de la scintillation dans le plan (Figure 5). En sortie du circuit de positionnement, on dispose donc du lieu où le photon a été détecté. En outre, la sommation des signaux pondérés reçus par les différents PM donne une valeur proportionnelle à l'énergie déposée dans le cristal. L'information énergie est analysée par un spectromètre, qui ne valide l'événement que si son énergie est comprise entre deux bornes spécifiées par l'utilisateur.

Dans les caméras classiques, dites analogiques, le signal n'est numérisé qu'en sortie du circuit de positionnement. Les caméras plus récentes, dites digitales, numérisent le signal sorti de chaque tube photomultiplicateur, et effectuent ensuite le calcul de position de façon logicielle. Ceci permet en particulier de rendre le calcul de la position moins dépendant de l'énergie du photon détecté, de réduire et de traiter les effets de bords, et d'améliorer les capacités de comptage.

IV.1.3. Images issues des gamma caméras

Les images délivrées par une gamma caméra représentent la projection de la distribution spatiale du radiotracer dans le plan de détection. En chaque point de l'image, c'est l'intégrale de l'activité dans la direction de projection correspondante qui est mesurée. Il s'agit donc d'images bidimensionnelles (2D), dites « planaires », ne véhiculant pas d'information concernant la profondeur à laquelle les événements ont été émis. Pour accéder à cette information tridimensionnelle (3D), il faut acquérir des images planaires sous différentes incidences angulaires, et mettre en œuvre des techniques de reconstruction tomographique, qui seront présentées au paragraphe V de ce cours.

Les images obtenues comportent des événements dits utiles, dont la position donne une information juste sur la direction dans laquelle le photon γ a été émis. À ces événements utiles, s'ajoutent des événements parasites de deux natures : les photons diffusés et les photons détectés par pénétration septale. Les photons diffusés sont des photons ayant subi une interaction Compton dans le patient ou dans le détecteur, et ayant par conséquent changé

de direction suite à cette interaction. Ces photons sont donc détectés à une position renseignant sur la direction qu'ils ont pris après l'interaction qu'ils ont subi, mais pas sur leur direction initiale, et donc pas sur le lieu d'émission initial. Les photons détectés par pénétration septale sont des photons détectés après avoir traversé un ou des septa du collimateur sans interagir. Il est donc impossible de remonter à leur direction d'émission réelle puisqu'ils n'ont pas été sélectionnés par la collimation.

La présence de ces photons parasites détériore la qualité des images et rend plus complexe leur interprétation quantitative. Il existe cependant des méthodes de traitement du signal permettant de corriger ces effets (voir le second cours, § III).

IV.1.4. Performances des gamma caméras

Les performances des gamma caméras sont caractérisées par de nombreux paramètres (e.g., sensibilité, résolution spatiale, résolution en énergie, linéarité, uniformité, taux de comptage). Nous ne citerons ici que quelques-uns de ces paramètres, permettant d'avoir une idée précise des caractéristiques des images monophotoniques.

La résolution spatiale intrinsèque des caméras actuelles (sans collimateur), qui correspond à la distance devant séparer 2 sources pour qu'elles soient discernables, est de l'ordre de 3 à 4,5 mm. C'est surtout le collimateur qui dégrade la résolution spatiale des systèmes, du fait de la dimension des trous. Les systèmes actuels, munis d'un collimateur, ont des résolutions spatiales supérieures à 6 mm. La résolution en énergie est de l'ordre de 9% à 140 keV.

Les taux de comptage, avec 20% de pertes, sont de l'ordre de 200 000 coups par seconde sur tout le champ de la caméra.

Enfin, la sensibilité est de l'ordre de 0,01%, c'est-à-dire que l'on détecte 1 photon pour 10000 photons émis.

IV.2. Tomographes à émission de positons

En imagerie d'émetteurs de positons, les événements à détecter sont, comme en imagerie monophotonique, des photons gamma. Nombre de composantes des gamma caméras se retrouvent donc dans les détecteurs dédiés à l'imagerie de positons. Cependant, il existe deux différences majeures entre les gamma caméras et les détecteurs dédiés à l'imagerie de positons : le type de collimation et le type de cristal. Par conséquent, l'architecture des systèmes TEP est relativement différente de celle des gamma caméras.

IV.2.1. Détection en coïncidence

La première différence majeure entre la détection monophotonique et la détection de photons d'annihilation en TEP concerne le principe de collimation. En TEP, l'émission d'un positon donne lieu à l'émission simultanée de deux photons d'annihilation de 511 keV, en coïncidence, c'est-à-dire dans des directions opposées. Cette émission en coïncidence permet de localiser la ligne suivant laquelle le positon a été émis sans avoir recours à un système physique de collimation. La collimation se fait électroniquement : elle consiste à détecter chaque couple de photons arrivant sur le détecteur quasi simultanément (à un intervalle de quelques nanosecondes) et à considérer que ce couple témoigne de l'annihilation d'un positon sur la ligne de coïncidence, appelée ligne de réponse, définie par les deux positions auxquelles ont été détectés les 2 photons de 511 keV.

Par conséquent, les systèmes TEP ne comportent pas de collimateurs physiques comme les gamma caméras. En revanche, la mise en œuvre d'une collimation électronique est plus efficace si le patient est entouré de détecteurs dans toutes les directions, de façon à maximiser la probabilité de détecter les photons en coïncidences. C'est la raison pour laquelle les détecteurs TEP dédiés comportent soit un anneau de détecteurs, soit un assemblage de panneaux de détecteurs, de sorte que le patient est totalement entouré de détecteurs.

IV.2.2. Cristal

En TEP, les photons à détecter ont une énergie voisine de 511 keV. Il s'agit donc de photons de haute énergie par rapport aux photons détectés en imagerie monophotonique. Les cristaux NaI(Tl) sont alors mal adaptés. Il faut utiliser des cristaux plus denses et présentant un meilleur pouvoir d'arrêt que le NaI(Tl) à 511 keV. Trois types de cristaux sont actuellement utilisés : le germanate de bismuth (BGO), l'oxyorthosilicate de lutetium (LSO) et l'oxyorthosilicate de gadolinium (GSO), dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 1.

Cristal	Densité ρ (g/cm ³)	Constante de décroissance τ (ns)	Rendement lumineux Λ (%)	Hygroscopique ?	Utilisation
NaI(Tl)	3,7	230	100	Oui	γ
BGO	7,1	300	22	Non	$\beta+$
BaF ₂	4,9	0,8 et 630	5 et 21	Non	$\beta+$
LSO	7,4	40	75	Non	$\beta+$
GSO	6,7	60	30	Non	$\beta+$

Tableau 1 : Principales caractéristiques des cristaux utilisés dans les détecteurs en Médecine Nucléaire.

IV.2.3. Structure des détecteurs TEP

Pour maximiser la probabilité de détection de coïncidences, les systèmes TEP actuels sont, pour la plupart, constitués d'anneaux de détecteurs, ou de panneaux de détecteurs jointifs.

Les éléments de détection constitutifs d'un anneau sont, le plus souvent, des blocs de détecteurs. Un bloc de détecteurs consiste en un morceau de cristal partiellement découpé en éléments plus petits (Figure 8) couplé à des tubes photomultiplicateurs. Le découpage est optimisé empiriquement pour contrôler la distribution de la lumière de scintillation vers les tubes photomultiplicateurs. La détermination du petit élément de cristal ayant émis la scintillation se fait en combinant les signaux issus des tubes photomultiplicateurs, avec un principe similaire à celui des circuits de positionnement utilisés pour les gamma caméras. Les détecteurs blocs permettent de décoder de nombreux éléments de détection (typiquement $8 \times 8 = 64$) avec seulement quelques tubes photomultiplicateurs (typiquement 4). Typiquement, les blocs de détecteurs ont une épaisseur de 2 à 3 cm et sont découpés en petits éléments de 4 à 6 mm de côté.

Les blocs de détecteurs sont arrangés en couronnes (Figure 9), et plusieurs couronnes sont juxtaposées pour obtenir un champ de vue axial suffisant.

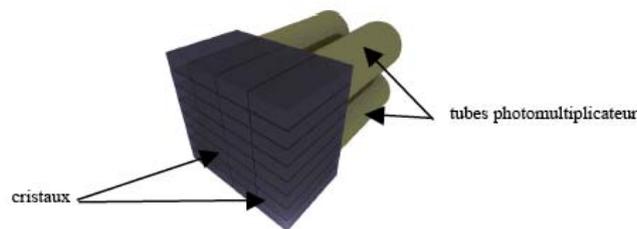


Figure 8 : Exemple de blocs de détecteurs d'un tomographe TEP.

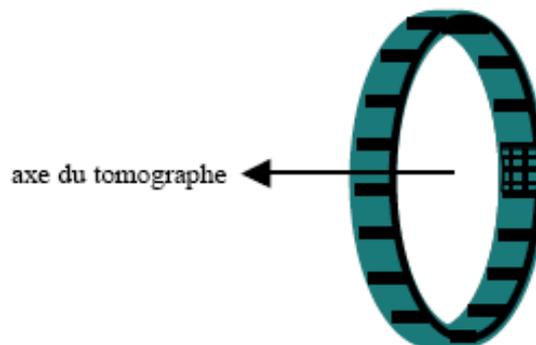


Figure 9 : Arrangement des blocs de détecteurs en couronnes.

Pour donner un exemple réel, le tomographe General Electric Advance comporte 3 couronnes de 112 blocs de détecteurs par couronne. Chaque bloc de détecteur est découpé en 6×6

éléments, dont la taille est de 4 mm dans la direction transaxiale, 8,1 mm dans la direction axiale et 30 mm de profondeur. Les 18 éléments détecteurs dans la direction axiale (3 couronnes d'un bloc de détecteurs découpé en 6) couvrent un champ de vue axial d'environ 15 cm. La fenêtre de coïncidence, définie comme étant l'intervalle de temps maximal devant séparer la détection de 2 photons pour qu'ils soient détectés en coïncidence, est de 12 ns.

IV.2.4. Collimation axiale en TEP

Pendant longtemps, les différents éléments de détecteurs dans la direction axiale étaient séparées par de fines parois de tungstène, appelées septa (par exemple, de 1 mm d'épaisseur et de 12 cm de longueur), séparant en quelque sorte les différents plans de détection et assurant ainsi une collimation axiale (Figure 10). Ces septa étaient parfois rétractables, autorisant deux modes d'acquisition TEP : le mode d'acquisition dit 2D et le mode 3D.

Dans le mode d'acquisition TEP 2D, les septa séparant les plans de détection dans la direction axiale sont en place : seules, les coïncidences ayant lieu dans le plan parallèle à l'anneau de détecteurs considéré, dits plans directs, sont comptabilisées. Cette collimation axiale permet au signal détecté de ne quasiment pas être parasité par l'activité présente en dehors du champ de vue axiale de la caméra. Elle réduit cependant les taux de comptage, puisque les coïncidences ayant lieu suivant des lignes joignant différents plans de détections axiaux ne sont pas comptabilisées. Pour augmenter la sensibilité de détection d'un facteur voisin de 2, les coïncidences se produisant entre des anneaux de détecteurs immédiatement voisins sont également toujours comptabilisées. Ces coïncidences sont en fait affectées à un plan de détection intermédiaire entre les plans de détections associés à deux anneaux de détection voisins. Ces plans de détection intermédiaires sont appelés « plans croisés » (Figure 10). Ainsi, pour un détecteur présentant 18 anneaux de détecteurs dans la direction axiale par exemple, les coïncidences détectées seront relatives à 18 plans directs et 17 plans croisés, soit 35 coupes au total. Comme les plans croisés sont formés de deux fois plus de lignes de réponse que les plans directs, la sensibilité de détection dans les plans croisés est double de celle des plans directs, mais ceci peut être aisément pris en compte au moment de l'exploitation des données.

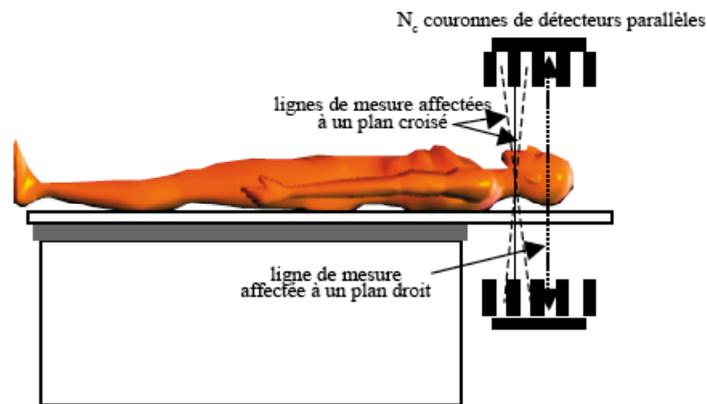


Figure 10 : mode d'acquisition 2D en TEP.

En mode d'acquisition TEP 3D, les septa séparant les différents anneaux de détecteurs sont inexistants ou sont rétractés (Figure 11). Les coïncidences peuvent alors être enregistrées suivant toutes les lignes de réponse possibles. L'avantage majeur de ce mode d'acquisition est l'augmentation de la sensibilité de détection, par un facteur voisin de 10. Cependant, parmi les coïncidences supplémentaires détectées par rapport au mode 2D, nombreuses sont celles qui correspondent en fait à du signal parasite (voir le second cours, § III). C'est la raison pour laquelle le mode d'acquisition 3D n'est pas utilisé systématiquement pour les acquisitions.

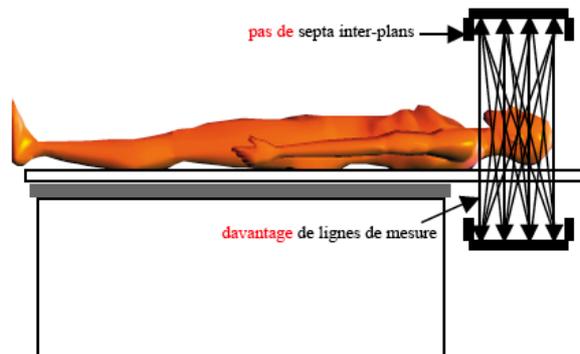


Figure 11 : Mode d'acquisition 3D en TEP

IV.2.5. Images issues des tomographes TEP

Les tomographes TEP détectent des nombres de coïncidences suivant des lignes de réponse joignant deux éléments de détection. Pour chaque ligne de réponse, comme en imagerie monophotonique, l'intensité du signal détecté renseigne sur le nombre total d'annihilations positon-électron ayant eu lieu suivant la ligne de réponse, mais pas sur le lieu de l'annihilation sur cette ligne. Par conséquent, comme en imagerie monophotonique, il faut

faire appel à des techniques de reconstruction tomographique pour estimer la distribution tridimensionnelle des lieux d'annihilation.

Outre les coïncidences « vraies » détectées, c'est-à-dire correspondant effectivement à la survenue d'une annihilation sur la ligne de réponse, deux types de coïncidences parasites sont détectées en TEP : les coïncidences dites diffusées et les coïncidences fortuites. On parle de coïncidence diffusée lorsque qu'un des deux photons d'annihilation a subi une ou plusieurs diffusion Compton avant d'être détecté. La diffusion Compton ne retarde pas suffisamment le photon pour que ce photon soit alors détecté après la fin de la fenêtre de coïncidence. Par conséquent, il est impossible de discriminer les coïncidences vraies des coïncidences diffusées uniquement à partir des instants auxquels les photons sont détectés. Comme le photon diffusé change de direction, la ligne de réponse définie par l'élément de détection touché par le photon diffusé et l'élément de détection touché par le photon non diffusé est, la plupart du temps, différente de la ligne de réponse qui aurait dû être détectée si le photon n'avait pas été diffusé. Les coïncidences diffusées introduisent donc des événements parasites, non affectés aux bonnes lignes de réponse. Les coïncidences fortuites sont les coïncidences qui se produisent par hasard, entre deux photons qui ne résultent pas de la même annihilation, mais qui arrivent sur des éléments de détection à l'intérieur de la fenêtre de coïncidence temporelle. Ces coïncidences ne renseignent pas sur les vraies annihilations, et doivent donc être éliminées pour estimer correctement la distribution 3D des lieux d'annihilation. Les techniques utilisées pour tenter d'éliminer les coïncidences fortuites et diffusées seront décrites au paragraphe III du second cours.

IV.2.6. Performances des tomographes à émission de positons

Comme les gamma caméras, les performances des tomographes à émission de positons sont caractérisées par différents paramètres, les plus importants étant la résolution spatiale, la sensibilité, et les taux de comptage.

Résolution spatiale

La résolution spatiale dépend assez fortement de la taille des éléments de détection et de leur arrangement. Contrairement au cas de l'imagerie monophotonique, elle est intrinsèquement limitée par deux phénomènes physiques : le parcours du positon dans la matière avant son annihilation, et la non-colinéarité des deux photons de 511 keV émis en coïncidence. En effet, ce que détectent les tomographes, ce sont les lieux d'annihilation positon-électron, et non pas le lieu même d'émission du positon. Or, avant de s'annihiler, le positon parcourt une petite

distance dans la matière, distance qui dépend de l'énergie du positon, émis avec une énergie variant suivant le spectre en énergie caractéristique de l'émetteur de positons. À chaque émetteur de positon est donc associé un parcours moyen effectif, qui correspond à la distance moyenne qui sépare le lieu d'émission du positon de la ligne définie par les 2 photons d'annihilation. Par exemple, pour le Fluor 18, ce parcours moyen effectif, dans l'eau, est de l'ordre 0,2 mm, tandis qu'il est de l'ordre de 0,4 mm pour le Carbone 11.

Le deuxième effet physique limitant la résolution spatiale en TEP est la non-colinéarité des deux photons émis en coïncidence. En effet, ces deux photons ne sont pas émis exactement à 180° degrés l'un de l'autre : la distribution de l'angle avec laquelle les deux photons sont émis suit plutôt une loi approximativement gaussienne de largeur à mi-hauteur d'environ 0,5°. L'erreur introduite par cette non-colinéarité sur le positionnement de l'annihilation dépend du diamètre du tomographe : plus les deux éléments de détection définissant la ligne de réponse sont éloignés, plus le lieu d'annihilation sera en fait loin de la ligne de réponse. En pratique, pour un tomographe de 80 cm de diamètre, l'erreur introduite par la non-colinéarité est d'environ 2 mm. Il est important de noter que cet effet est beaucoup moins pénalisant dans les systèmes TEP dédiés aux petits animaux, dont le diamètre est beaucoup plus faible.

Sensibilité

La sensibilité des tomographes à émission de positons dépend essentiellement du cristal composant les éléments de détection, de la géométrie du détecteur et en particulier de son champ de vue axial, et du mode de fonctionnement 2D ou 3D du détecteur. C'est ainsi que la sensibilité est plus élevée pour les cristaux BGO que pour les cristaux GSO, car les premiers sont plus denses que les seconds. La sensibilité est systématiquement plus élevée en mode 3D qu'en mode 2D, puisque davantage de lignes de réponse sont prises en compte. A titre d'exemple, lorsqu'on considère une petite source placée au centre du champ de vue d'un tomographe, la sensibilité est de l'ordre de 0,2 à 0,5% en mode 2D (i.e. 0,002 à 0,005 coups par sec / Bq), et elle varie entre 2% à 10% en mode 3D. Elle peut donc être plus de 100 fois plus élevée qu'en tomographie monophotonique.

Taux de comptage

La détermination des taux de comptage en TEP est une étape importante pour la caractérisation de la réponse d'un tomographe. Les courbes de taux de comptage renseignent en particulier sur le temps mort affectant le tomographe, et la qualité des corrections visant à compenser le temps mort et les coïncidences fortuites. Les courbes de taux de comptage sont généralement établies pour un large domaine d'activité dans le champ de vue, puisque le

temps mort affectant la réponse du tomographe et l'importance des coïncidences fortuites dépendent de l'activité présente dans le champ de vue. Ces courbes sont de forme croissante, avec une relation quasiment linéaire entre l'activité dans le champ de vue et le taux de comptage à faible activité, et un infléchissement des courbes à mesure que l'activité dans le champ de vue augmente. Le tracé de ces courbes aide en particulier à déterminer, pour un tomographe, la quantité d'activité à administrer au patient pour réaliser l'acquisition dans de bonnes conditions de réponse du tomographe, c'est-à-dire où le compromis entre le temps mort (à minimiser), la détection de coïncidences vraies (à maximiser) et la détection de coïncidences fortuites (à minimiser) est favorable.

IV.3. Les détecteurs bi-modaux

Les détecteurs TEP sont actuellement de plus en plus fréquemment couplés à des tomodensitomètres : la même machine rassemble ainsi un détecteur TEP et un tomodensitomètre, qui sont juxtaposés. L'avantage de ces machines est double. D'abord, elles permettent d'acquérir, durant la même séance d'imagerie, les informations anatomiques fournies par la TDM et les informations fonctionnelles fournies par la TEP. Ces informations étant acquises à quelques minutes d'intervalles, sans que le patient n'ait eu besoin de changer de position, il est relativement aisé de les « fusionner » sous forme d'images composites, qui permettent de localiser précisément, sur la TDM, les anomalies fonctionnelles mises en évidence par la TEP. Ceci est une avancée majeure par rapport à l'importation de l'examen TDM depuis le service de radiologie, et la visualisation côte à côte des images TDM et des images TEP, acquises sur des tables d'examens de formes différentes, avec des positions nécessairement différentes du patient.

Le second avantage, encore sous-exploité actuellement, est la disponibilité des images TDM pour faciliter l'estimation de la distribution tridimensionnelle du radiotracer dans l'organisme. La TDM fournit en effet de précieuses indications concernant la densité des tissus traversés par les rayonnements et les dimensions des structures, qui sont utiles pour corriger des effets interférant avec la formation des images TEP. Par exemple, les images TDM peuvent être utilisées pour corriger l'atténuation que subissent les photons émis en coïncidence. Un domaine de recherche actuellement en développement concerne l'exploitation optimale des données TDM pour améliorer l'estimation des images TEP.

Il existe aussi des détecteurs TEMP/TDM, qui allient une gamma caméra avec un tomodensitomètre. Les avantages de ces détecteurs bimodaux par rapport aux gamma caméras sont similaires à ceux cités pour les détecteurs TEP/TDM, même si l'utilité du repérage anatomique fournit par la TDM est plus discutée dans les applications de la TEMP que dans les applications de la TEP.

Il est à prévoir que dans les années à venir, la plupart des machines TEP et TEMP seront des machines bimodales, compte tenu du confort que procure l'interprétation des données anatomiques et fonctionnelles fusionnées.

V. LE TRAITEMENT DU SIGNAL

Outre les radiotraceurs et les détecteurs, le traitement du signal est un élément clef en tomographie d'émission. C'est cette étape qui permet, à partir des signaux délivrés par les gamma caméras ou les tomographes à émission de positons, d'estimer la distribution tridimensionnelle du radiotraceur dans l'organisme.

La terminologie « traitement du signal » utilisée ici recouvre en fait plusieurs aspects : le tri des données acquises, la reconstruction tomographique, et les corrections appliquées aux données pour permettre l'interprétation quantitative des images. A ce stade de l'exposé, nous présenterons essentiellement ce qui touche à la reconstruction tomographique, c'est-à-dire à l'estimation de la distribution 3D du radiotraceur à partir des signaux détectés. Les autres aspects seront abordés ultérieurement.

V.1. Problème de la reconstruction tomographique

L'objet de la reconstruction tomographique est d'estimer, à partir de mesures intégrales prises dans différentes directions, le long des lignes de projection (en TEMP) ou des lignes de réponse (en TEP), la distribution tridimensionnelle du radiotraceur. Il s'agit donc d'un problème mathématique : l'estimation d'une fonction à partir de mesures intégrales de cette fonction. Les travaux du mathématicien allemand Johann Radon (1887-1956) ont contribué de façon majeure à la résolution de ce problème.

Pour reconstruire une fonction 3D $f(x,y,z)$ à partir d'un ensemble de projections bidimensionnelle $p(u,\theta)$, le problème est le plus souvent « factorisé ». Ainsi, la fonction 3D est exprimée comme un ensemble de fonctions 2D, $f(x,y)$, dont les supports sont des plans parallèles à l'axe z du tomographe, et la reconstruction de la fonction 3D est effectuée en reconstruisant indépendamment un ensemble de fonction 2D $f(x,y)$. Chaque fonction 2D est

reconstruite à partir des valeurs de projections $p(u,\theta)$ mesurées en regard de la « coupe » $f(x,y)$ (Figure 12). Les fonctions $f(x,y)$, correspondant aux différentes coupes, sont ensuite juxtaposées pour obtenir l'estimation de la fonction $f(x,y,z)$.

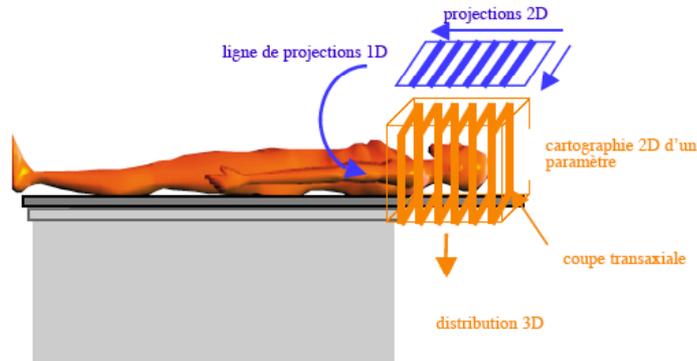


Figure 12 : Factorisation du problème de reconstruction.

Pour reconstruire une coupe (et non plus un volume), l'information nécessaire est représentée sous forme d'un sinogramme. Le sinogramme est une image 2D, dans laquelle chaque ligne représente la projection 1D de $f(x,y)$ pour un angle particulier θ , et les différentes lignes correspondent aux différents angles de projection. Par exemple, en TEMP, si on acquiert 64 projections, et que chaque projection est une image de 128 lignes (direction axiale) et 256 colonnes (direction transaxiale), en factorisant le problème, on reconstruira 128 coupes (1 coupe par ligne de projection). Chaque coupe sera reconstruite à partir d'un sinogramme qui contiendra 64 lignes (une ligne par angle de projection) et 256 colonnes (256 valeurs mesurées dans la direction transaxiale pour chaque projection).

Il existe deux grandes classes de méthodes pour résoudre le problème de reconstruction tomographique : les méthodes qualifiées d'analytiques et les méthodes algébriques. Ces deux approches sont maintenant brièvement présentées.

V.2. Reconstruction tomographique analytique

Les méthodes de reconstruction tomographique analytique expriment le problème sous forme continue, au moyen d'opérateurs intégraux, et le résolvent théoriquement à partir de calcul intégral. La discrétisation, nécessaire à l'implémentation des méthodes, n'est que « pratique », mais pas intrinsèque à la façon dont le problème est résolu.

En tomographie, les données mesurées – ou projections - correspondent à l'intégrale de la fonction $f(x,y)$ suivant différentes directions θ . Ces mesures de projections peuvent être « rétroprojetées ». La rétroprojection correspond à prendre la valeur mesurée, et à l'affecter à

tous les éléments (x,y) de l'objet qui ont contribué à la ligne de projection considérée (en divisant par le nombre d'éléments pour assurer la conservation de l'intégrale du signal). Cette opération permet d'estimer grossièrement la distribution $f(x,y)$, mais introduit des artefacts de raies (ou artefacts en étoile) (Figure 13). Théoriquement, on peut montrer que la rétroprojection n'est pas l'inverse de la projection, et qu'elle ne constitue pas une solution au problème de reconstruction tomographique.

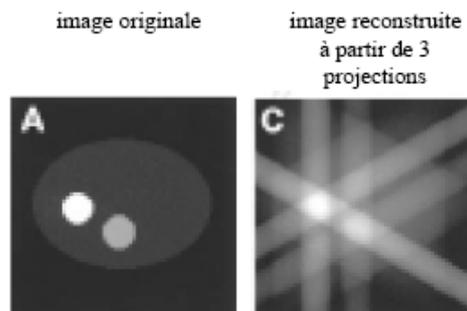


Figure 13 : Artefacts en étoile typiques de la rétroprojection filtrée.

L'inversion de l'opération de projection nécessite en fait de faire appel à la rétroprojection filtrée. Schématiquement, la rétroprojection filtrée consiste à filtrer les projections, avant de les rétroprojeter comme expliqué précédemment. La rétroprojection filtrée s'appuie sur le théorème de la tranche centrale, selon lequel la transformée de Fourier monodimensionnelle des projections selon u est identique à une ligne, passant par l'origine, de la transformée de Fourier bidimensionnelle de la fonction $f(x,y)$. À partir de ce résultat, on peut montrer qu'avec le filtre adéquat (filtre Rampe), la rétroprojection filtrée permet d'inverser exactement l'opérateur de projection, si on dispose d'un nombre infini de projections. En pratique, le nombre de projection est toujours fini, et la rétroprojection filtrée apporte une solution approchée relativement satisfaisante à l'inversion de l'opérateur de projection quand les mesures de projection sont faiblement bruitées. En présence de bruit, l'algorithme de rétroprojection filtrée conduit aussi à des résultats relativement satisfaisants, dès lors que le filtre Rampe est remplacé par un filtre d'apodisation (filtre de Hann par exemple) contrôlant l'amplification du bruit dans les images reconstruites.

En pratique, l'algorithme de rétroprojection filtré est relativement simple à implémenter. Il consiste à calculer la transformée de Fourier monodimensionnelle des projections, à multiplier cette transformée de Fourier par le filtre approprié dans l'espace des fréquences

spatiales, puis à prendre la transformée de Fourier inverse pour obtenir des projections filtrées, avant de rétroprojeter les projections filtrées.

La rétroprojection filtrée est l'algorithme de reconstruction tomographique qui a longtemps été le seul implémenté sur les consoles associées aux gamma caméras et aux tomographes par émission de positons. Le plus souvent, en soignant le choix du filtre, il conduit à des images correctes. Cependant, depuis une dizaine d'année, cet algorithme est fortement concurrencé par les approches de reconstruction algébrique.

V.3. Reconstruction tomographique algébrique

Les méthodes algébriques de reconstruction tomographiques constituent une alternative attractive à la méthode de rétroprojection filtrée, car elles permettent en particulier de modéliser relativement précisément différents phénomènes qui interfèrent avec la formation des projections et qu'il est souhaitable de prendre en compte pour reconstruire une distribution d'activité conforme à la distribution d'activité réelle.

Contrairement aux méthodes analytiques de reconstruction tomographique, les méthodes algébriques posent le problème de reconstruction sous forme discrète, comme un vaste système d'équations linéaires à résoudre. Le nombre d'équations est égal au nombre de mesures (nombre d'éléments de projection mesurés ou nombre de lignes de réponse) et le nombre d'inconnues correspond au nombre de voxels dans lesquels il faut estimer la concentration de radiotraceur. Chaque équation exprime que la valeur mesurée dans l'élément de projection ou la ligne de réponse considérée est égale à une combinaison linéaire du signal émanant de chaque voxel constituant la distribution d'activité à reconstruire. Les coefficients de cette combinaison linéaire constituent la « matrice système » (ou le « projecteur »), dont chaque élément (i,j) correspond à la probabilité pour qu'un photon émis dans le pixel j soit détecté dans l'élément de détection ou sur la ligne de réponse j . Lors de la reconstruction d'une coupe représentée par une matrice 256×256 à partir de 64 projections comportant chacune 256 valeurs, la matrice système sera donc une matrice de 64 x 256 lignes et de 256 x 256 colonnes. Le problème de reconstruction tomographique consistera à résoudre le système de 64 x 256 équations à 256 x 256 inconnues, les éléments constituant le projecteur étant connus.

Dans cette approche, les valeurs des éléments de projection correspondent aux mesures, les inconnues sont la distribution d'activité $f(x,y)$ à estimer, et le projecteur est supposé connu. Le calcul du projecteur, préalable à la reconstruction par une méthode algébrique, s'effectue en prenant en compte la géométrie de détection, voire la physique de détection. La prise en

compte de la géométrie de détection consiste à déterminer, d'un point de vue purement géométrique, quels voxels de la distribution d'activité à reconstruire contribuent à quels éléments de projection, et avec quels poids. Cette modélisation est relativement aisée dès lors que la géométrie du système d'imagerie est bien décrite. La prise en compte de la physique de détection consiste à intégrer, dans le calcul des coefficients du projecteur, le fait que des photons peuvent être atténués lors de leur traversée de l'organisme, ou peuvent être diffusés par interaction Compton, ou encore peuvent être détectés dans un élément de détection voisin de celui dans lequel ils devraient être théoriquement détectés du fait de la résolution spatiale limitée des détecteurs. Des modèles physiques relativement simples existent pour modéliser les phénomènes d'atténuation ou de résolution limitée du détecteur. La modélisation des effets liés à la diffusion Compton est plus complexe, et fait appel soit à des modèles approximatifs, soit à des calculs relativement complexes.

Le projecteur et les éléments de projection étant connus, des méthodes itératives de résolution du système d'équations sont employées, compte tenu de la grande dimension du système. Schématiquement, ces méthodes consistent à partir d'une fonction $f(x,y)$ quelconque (généralement, on choisit $f(x,y)$ constante), et à calculer, connaissant le projecteur, les valeurs des éléments de projection qui correspondraient à cette fonction. Ces valeurs sont alors comparées aux valeurs effectivement mesurées, et l'écart entre les valeurs calculées et les valeurs mesurées est déterminé (par exemple en faisant la différence ou le rapport). Cet écart est alors utilisé pour actualiser la distribution d'activité, et la rendre plus compatible avec les mesures. Ce processus est répété jusqu'à ce que l'écart entre les projections mesurées et les projections acquises soit suffisamment faible pour qu'on puisse considérer que la distribution d'activité estimée est compatible avec les mesures.

Différentes méthodes algébriques de reconstruction existent : elles diffèrent dans la façon dont elles mesurent l'écart entre les éléments de projection calculés et les éléments de projection mesurés, et dont elles utilisent cet écart pour actualiser la distribution d'activité estimée. Les méthodes les plus courantes sont les méthodes de maximisation de vraisemblance (MLEM) et les méthodes de gradient conjugué. L'approche MLEM multiplie, à chaque itération, l'estimation courante de la distribution d'activité par la rétroprojection de l'erreur, mesurée comme étant le rapport entre les projections mesurées et les projections calculées. Cette méthode est très prisée en médecine nucléaire, car si la distribution d'activité choisie initialement ne comporte que des valeurs positives ou nulles, elle assure qu'à toutes les itérations, la distribution d'activité estimée ne comportera que des valeurs positives ou nulles. Or en médecine nucléaire, où l'on cherche à reconstruire des distributions d'activité,

cette contrainte de non-négativité des valeurs estimées est particulièrement pertinente. L'inconvénient de MLEM est qu'il s'agit d'une approche qui converge lentement (plusieurs dizaines d'itérations, voire plusieurs centaines sont nécessaires). Elle est donc en pratique utilisée dans sa version accélérée (algorithme OSEM), qui assure des résultats similaires à MLEM dans des temps de reconstruction qui peuvent être dix fois plus courts, et qui deviennent parfaitement compatibles avec une utilisation clinique. Les méthodes de gradient conjugué sont également utilisés en TEP et TEMP. Elles reviennent à minimiser l'erreur quadratique entre les projections estimées et les projections mesurées. Elles convergent plus rapidement que les approches MLEM, mais peuvent conduire à des valeurs négatives (et donc physiquement non réalistes) dans les images reconstruites.

V.4. Reconstruction tomographique complètement 3D

Les méthodes de reconstruction tomographique décrites jusqu'à présent supposent la factorisation du problème de reconstruction : la distribution d'activité 3D est estimée en reconstruisant indépendamment la série de coupes qui constitue le volume. La factorisation du problème de reconstruction est pourtant abusive. En effet, des événements détectés dans une ligne transaxiale des projections ne proviennent pas nécessairement de la coupe située en regard de cette ligne. Ils peuvent provenir de coupes voisines, à cause des phénomènes de diffusion Compton et de résolution spatiale limitée des détecteurs. Pour mieux prendre en compte cette nature réellement tridimensionnelle du problème de reconstruction, des méthodes de reconstruction dites « complètement 3D » sont actuellement développées. La méthode de rétroprojection filtrée peut ainsi être généralisée à la reconstruction 3D d'un volume, et les méthodes algébriques de reconstruction peuvent aussi considérer la totalité du volume simultanément. Les problèmes limitant actuellement l'applicabilité de ces méthodes sont de deux ordres : la taille des données à manipuler (la reconstruction d'un volume de 64 coupes 64×64 à partir de 128 projections 64×64 correspond à la résolution d'un système de $128 \times 64 \times 64$ équations à $64 \times 64 \times 64$ inconnues) et le calcul d'une matrice système intégrant les phénomènes réellement 3D. Dans le futur, ces techniques devraient s'avérer particulièrement utiles dans le contexte de la TEP en mode 3D, afin de mieux exploiter les informations recueillies sur les lignes de réponses joignant des éléments de détections distants dans la direction axiale. Actuellement, ces lignes de réponse sont abusivement réaffectées à des plans directs ou à des plans croisés par des techniques de rééchantillonnage (rebinning), qui introduisent des pertes de résolution spatiale non négligeables dans la direction axiale.

VI. CONCLUSION

Les techniques d'imagerie par tomographie d'émission combinent la sélectivité des radiotraceurs, la sensibilité des systèmes de détection, et les mathématiques de la reconstruction tomographique pour produire des images reflétant la distribution tridimensionnelle d'un radiotraceur ciblant un phénomène physiologique spécifique dans l'organisme. Les images ainsi produites renseignent de façon utile sur un grand nombre de pathologies. Des très nombreux travaux de recherche visent encore à améliorer chacune des composantes clefs de la tomographie d'émission. Ainsi, des traceurs plus spécifiques de phénomènes physiologiques signant les pathologies sont recherchés par l'industrie pharmaceutique, la technologie des détecteurs ne cesse de s'améliorer, avec des performances en résolution spatiale et sensibilité toujours améliorées, et les travaux concernant la reconstruction tomographique complètement 3D, intégrant notamment des a priori disponibles grâce à l'utilisation de machines bimodales TEP/TDM ou TEMP/TDM, sont en pleine effervescence. Tous ces développements devraient conduire à une imagerie fonctionnelle en Médecine Nucléaire de qualité et d'utilité croissantes.

POUR EN SAVOIR PLUS...

- Physics in Nuclear Medicine, .S.R. Cherry, J. Sorenson, M. Phelps. W.B. Saunders eds.
- Diaporamas sur <http://www.guillemet.org/irene>
- The Journal of Nuclear Medicine (<http://www.snm/org>)
- Version électronique du document, régulièrement actualisée, sur <http://www.guillemet.org/irene/cours.html>.

IMAGERIE FONCTIONNELLE EN MEDECINE NUCLEAIRE :

RICHESSSE DES EXPLORATIONS POSSIBLES

IRENE BUVAT

*U678 Inserm, CHU Pitié-Salpêtrière, 91 Boulevard de l'Hôpital,
75634 Paris Cedex 13, France*

email : buvat@imed.jussieu.fr

RESUME

L'imagerie scintigraphique en Médecine Nucléaire connaît de multiples applications, dont quelques exemples sont donnés dans ce cours. L'interprétation des images peut se faire à trois niveaux. Elle peut être exclusivement visuelle, comme dans la plupart des cas. Elle peut s'appuyer sur des mesures d'hypo ou d'hyperfixation du radiotraceur dans les organes, révélant la présence d'anomalies. Elle peut enfin aller jusqu'à l'estimation de paramètres physiologiques à partir des images, comme le calcul de constantes d'échange ou de taux d'utilisation du glucose. Ce cours présente des différents niveaux d'interprétation, et les conditions nécessaires à une interprétation fiable à chacun de ces trois niveaux.

ABSTRACT

Scintigraphic Imaging in Nuclear Medicine has many applications, few of which are presented in this chapter. Scintigraphic images can be interpreted at three levels : interpretation can be purely visual, as in most of the cases. It can also rely on measurements of decreased or increased tracer uptake, which reveals the presence of a disease. It can finally allow for the estimation of physiological parameters, like glucose metabolic rate, which should accurately characterize abnormalities seen on the images. This chapter describes methods useful at these three levels, together with the conditions that should be met to properly interpret the results.

I. INTRODUCTION

Les fondements des techniques d'imagerie en Médecine Nucléaire ayant été introduits, ce second cours s'attache à montrer la richesse des explorations rendues possibles par ces techniques. Les images scintigraphiques peuvent en fait s'avérer utiles à trois niveaux. Parfois, une simple analyse visuelle suffit à apporter l'élément diagnostique recherché. De plus en plus, on cherche à affiner la caractérisation des anomalies mises en évidence en extrayant des paramètres quantitatifs à partir des images obtenues. Enfin, pour tenter d'interpréter les images d'un point de vue physiologique, il est possible de modéliser précisément, à partir d'images quantitativement non biaisées, l'évolution du radiotracer dans l'organisme, pour en déduire des paramètres ayant une interprétation physiologique directe, comme une constante d'échange entre des compartiments physiologiques, des paramètres de flux sanguin, ou une densité de récepteurs dopaminergiques. Ce cours présente les possibilités des méthodes d'imagerie en Médecine Nucléaire à ces trois niveaux, en s'appuyant sur des exemples et sur les notions communes à de nombreuses applications.

II. LES DIFFERENTES APPLICATIONS

Les techniques d'imagerie en Médecine Nucléaire sont utiles dans l'exploration de très nombreux organes. Nous présentons ici des exemples d'applications les plus répandues, à savoir des applications à l'imagerie cardiaque, à l'imagerie cérébrale, et à la cancérologie.

II.1. L'imagerie cardiaque

L'imagerie médicale est encore aujourd'hui une des principales applications de l'imagerie monophotonique. L'imagerie monophotonique permet en effet d'explorer la fonction contractile du myocarde, la perfusion et la viabilité myocardique chez les patients suspectés ou atteints de maladies cardiovasculaires.

L'étude de la fonction contractile peut se faire en utilisant comme radiotracer des globules rouges marqués au Tc99m (injection de 1 GBq environ), qui vont se localiser dans la cavité du ventricule gauche. Une tomographie d'émission monophotonique est alors réalisée en utilisant un mode d'acquisition particulier, à savoir une acquisition synchronisée à l'électrocardiogramme. Cette technique consiste à enregistrer l'électrocardiogramme du patient, pendant l'examen TEMP, et à découper le cycle cardiaque en un certain nombre d'intervalles (typiquement, 8 ou 16 intervalles de temps). Les images TEMP sont alors acquises de telle sorte que pendant le premier intervalle du cycle cardiaque, les données sont stockées dans un jeu de projections, pendant le deuxième intervalle du cycle, elles sont

stockées dans un second jeu de projection, etc. Ce tri est répété pendant un grand nombre de cycles cardiaques. À la fin de l'acquisition, on dispose donc d'autant de jeu de projections que d'intervalles utilisés pour découper le cycle cardiaque (par exemple 8). Chaque jeu de projections est reconstruit par reconstruction tomographique, conduisant à autant de volumes reconstruits que de nombre d'intervalles. La visualisation « dynamique » (en mode cinéma) de la série temporelle des volumes reconstruits permet d'apprécier la fonction contractile du cœur pendant le cycle cardiaque. Il est aussi possible de mesurer le volume de la cavité ventriculaire gauche durant chaque intervalle du cycle, sachant que ce volume est proportionnel au volume total de sang qu'il contient, donc au signal émis par le radiotracer situé dans la cavité ventriculaire gauche. Le tracé de la variation du volume pendant le cycle cardiaque permet de calculer la fraction d'éjection, qui mesure la fraction de volume sanguin éjecté par le ventricule gauche à chaque battement cardiaque (voisine de 60% chez le sujet sain), et qui est un indice pronostique particulièrement intéressant chez les sujets souffrant de pathologies coronariennes (Figure 1).

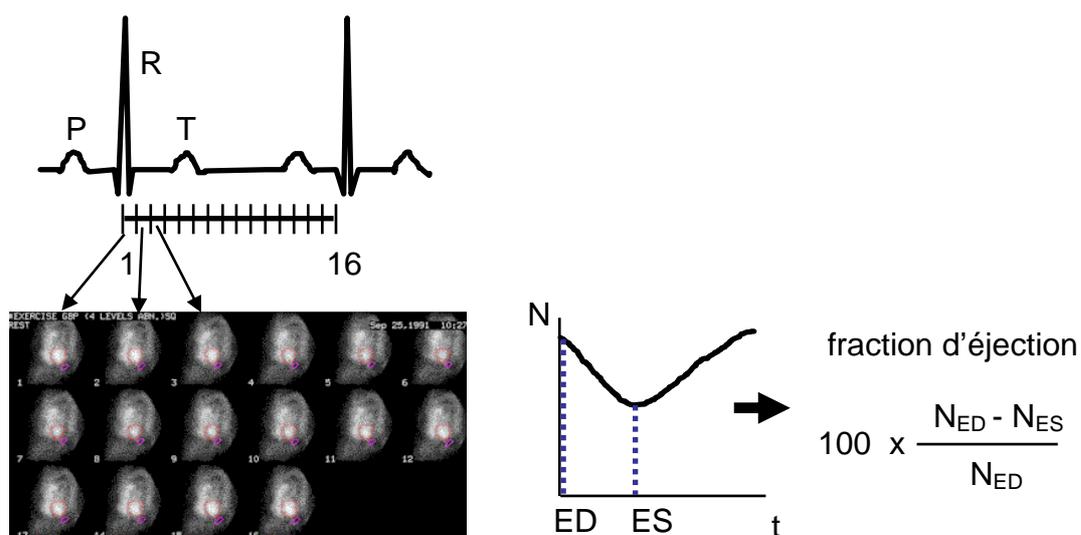


Figure 1 : Principe d'une acquisition synchronisée à l'électrocardiogramme pour l'exploration de la fonction ventriculaire gauche.

L'imagerie TEMP permet également d'étudier la perfusion du myocarde, c'est-à-dire l'irrigation sanguine du myocarde. On peut pour cela utiliser soit du Thallium 201, qui est un analogue du potassium, soit un traceur technétié comme le Tc99m sestamibi ou la Tc99m tetrofosmine, tous ces radiotraceurs présentant une fixation approximativement proportionnelle au flux sanguin. L'étude de la perfusion myocardique au repos puis à l'effort physique (l'injection du traceur ayant lieu pendant que le patient réalise un effort physique

comme une séance de bicyclette ou une séance de course à pied sur un tapis roulant) ou pharmacologique (le plaçant dans des conditions physiologiques similaires à celles survenant lors d'un effort physique) permet de déterminer l'état du myocarde. Schématiquement, le myocarde est normal si la perfusion myocardique est normale aussi bien au repos qu'à l'effort, il est ischémié si la perfusion myocardique est normale au repos, mais qu'on observe une ou des anomalies de fixation à l'effort, et il est infarci si des anomalies de perfusion, détectées à l'effort, persistent au repos (Figure 2).

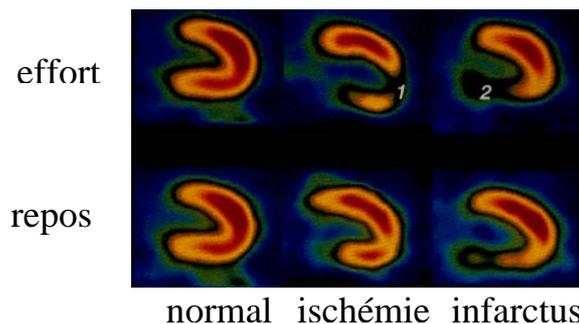


Figure 2 : Exemple d'images de perfusion myocardique à l'effort et au repos, pour des sujets normal, souffrant d'une ischémie ou d'un infarctus.

La TEP peut également être utilisée pour des explorations cardiaques. Elle permet l'étude de la perfusion, en utilisant par exemple de l'ammoniaque marqué à l'azote. Elle permet aussi l'étude du métabolisme glucidique du myocarde, qui renseigne sur la viabilité myocardique. L'observation de la concordance ou de la discordance des défauts de perfusion et des défauts de métabolisme glucidique fournit de précieuses indications quant à la viabilité myocardique. L'étude de la viabilité myocardique permet, entre autres, de déterminer si l'état du patient sera amélioré par une opération de revascularisation, qui n'est justifiée que si le tissu myocardique est viable (si le tissu est mort, l'apport de nutriments par revascularisation n'apportera pas d'amélioration puisque les cellules mortes ne pourront pas consommer les nutriments alimentant la zone infarctée).

Enfin, en TEP, il est possible d'examiner simultanément la fonction et la perfusion, ou la fonction et le métabolisme, en utilisant des traceurs se fixant sur le myocarde et en synchronisant les acquisitions à l'ECG.

Actuellement, en Médecine Nucléaire, les examens cardiaques sont essentiellement réalisés en TEMP, les machines TEP cliniques étant essentiellement utilisées pour des explorations en oncologie.

II.2. L'imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale est une seconde application répandue de l'imagerie en Médecine Nucléaire. Deux types d'études sont essentiellement réalisées : les études de la perfusion cérébrale, et les études de la neurotransmission cérébrale.

La perfusion cérébrale est étudiée le plus souvent en TEMP, en utilisant soit du HMPAO marqué au Tc99m, soit de l'ECD marqué au Tc99m (administration de 1 GBq typiquement). Ces deux radiotraceurs ont l'avantage de passer la barrière hématoencéphalique et permettent de déterminer si la perfusion cérébrale est normale. Une analyse visuelle des images est déjà très informative, puisqu'elle permet de détecter relativement aisément les asymétries de fixation, révélatrices d'anomalies de perfusion (Figure 3). Différentes pathologies cérébrales conduisent à des anomalies de la perfusion cérébrale, comme le syndrome de fatigue chronique ou certaines démences.

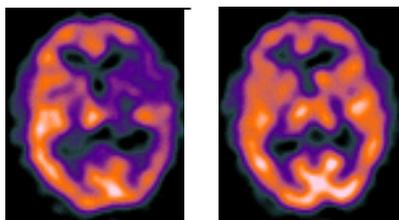


Figure 3 : Images de perfusion cérébrale normale (droite) et pathologique (gauche).

L'imagerie de la neurotransmission peut se faire en TEMP et en TEP. Suivant le radiotracer utilisé, il est possible d'étudier, entre autres, soit les récepteurs de la dopamine, soit les transporteurs de la dopamine. L'étude de la neurotransmission dopaminergique est particulièrement utile chez les patients souffrant de maladies neurodégénératives.

La TEP peut aussi être utilisée pour étudier le métabolisme glucidique du cerveau, au moyen du fluorodéoxyglycose marqué au Fluor 18 (FDG). Là encore, des altérations du métabolisme glucidique sont souvent observées chez les sujets atteints de démences neurodégénératives (maladie d'Alzheimer par exemple, ou maladie de Parkinson).

II.3. L'imagerie oncologique

Depuis longtemps, l'imagerie monophotonique (essentiellement planaire) est utilisée pour détecter des métastases et faire ainsi un bilan d'extension chez les patients souffrant de cancer. Le marqueur utilisé est le diphosphonate technétié (injection de 740 MBq), qui va se fixer sur la trame osseuse active, donc en particulier sur les métastases osseuses. La localisation des potentielles métastases n'étant a priori pas connue, des examens dits « corps entier » sont réalisés. Ils consistent à former des images du patient de la tête aux pieds (soit

en réalisant plusieurs images, soit en utilisant le mode balayage, dans lequel la caméra bouge de façon continue pendant l'acquisition pour acquérir des données relatives à toute la région d'intérêt). Les images représentées bout à bout permettent d'avoir une représentation de la fixation osseuse dans tout l'organisme (Figure 4).

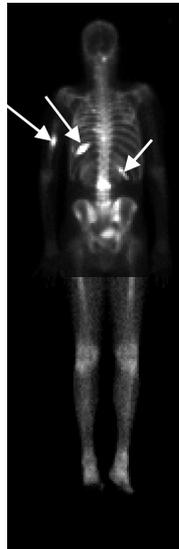


Figure 4 : Scintigraphie osseuse corps entier révélant des métastases osseuses.

En cancérologie, une véritable révolution a été apportée par l'imagerie TEP au FDG marqué au Fluor 18. Le FDG est en effet un radiotracteur du métabolisme glucidique, et s'accumule dans les tissus tumoraux dont le métabolisme glucidique est généralement exacerbé. La TEP au FDG est actuellement utilisée pour le diagnostic de cancer, pour la réalisation d'un bilan d'extension, et pour le suivi thérapeutique.

La TEP au FDG est utile pour la plupart des localisations tumorales (par exemple, cancer du poumon, cancer du côlon, mélanome, cancer ORL, cancer du sein, cancer de la prostate, etc). Elle permet d'affirmer un diagnostic en cas de forte suspicion, l'examen TEP n'étant jamais l'examen de première intention. Elle permet aussi de déterminer l'extension de la maladie, et de détecter d'éventuelles atteintes métastatiques, dont la présence ou l'absence oriente souvent la stratégie thérapeutique. Enfin, l'utilisation de la TEP dans le contexte du suivi thérapeutique est particulièrement attractive. L'objectif est de déterminer aussi précocement que possible si la thérapie (chimiothérapie ou radiothérapie) est efficace, ce qui doit se traduire par une diminution du métabolisme glucidique dans les tumeurs, diminution qui précède systématiquement de plusieurs semaines la réduction du volume tumoral qui peut être appréciée ensuite au moyen de la tomодensitométrie ou de l'IRM.

Le FDG marqué au Fluor 18 n'est pas le seul radiotracteur TEP utile pour la cancérologie. L'intérêt d'autres radiotraceurs est actuellement beaucoup étudié. Par exemple, on peut citer la choline marquée au C11, impliqué dans la synthèse de phospholipides membranaires, accrue en cas de prolifération cellulaire. Ce traceur pourrait en particulier s'avérer utile pour la détection de tumeurs situées sur des organes fixant naturellement le FDG car consommateur de glucose (comme le cerveau) ou sur des organes proches des foyers de concentration du FDG (comme la prostate, proche de l'activité urinaire). Le FLT marqué au F18 fait également l'objet de beaucoup de recherche, puisqu'il s'agit d'un analogue de la thymidine, qui est une substance marquant la prolifération cellulaire, donc potentiellement surexprimée dans les foyers tumoraux.

Il existe aussi d'autres traceurs monophotoniques utiles en oncologie. Par exemple, il est possible de faire de l'imagerie des récepteurs de la somatostatine, présente dans une grande variété de tumeurs, en utilisant comme marqueur l'Indium 111.

II.4. Autres applications

Outre les principales applications répertoriées ci-dessus, l'imagerie TEMP ou TEP connaît d'autres applications « classiques ». Par exemple, l'imagerie TEMP reste beaucoup utilisée pour détecter les embolies pulmonaires. Le radiotracteur est alors constitué de macroagrégats d'albumine marqués au Tc99m, de 30 à 40 microns de diamètre, qui diffusent dans les artérioles et dans les capillaires pulmonaires. On peut ainsi tracer le flux sanguin dans les artères pulmonaires et détecter des obstructions.

Les scintigraphies osseuses au diphosphonate technétié, en mode planaire ou tomographique, sont aussi parfois utilisées pour la détection de fractures de fatigue, qu'il est difficile de percevoir sur une radiographie conventionnelle, même sur une tomodensitométrie.

De plus en plus, des applications de l'imagerie TEMP ou TEP pour la radiothérapie vont se développer. En radiothérapie métabolique, l'objectif est de réaliser les images de la distribution d'un radiotracteur dont la distribution dans l'organisme est très proche de celle d'une substance radioactive à vocation thérapeutique. Ces images doivent permettre de calculer la dose qui sera délivrée par la substance à vocation thérapeutique, à la fois au niveau des sites tumoraux (dans lesquels on souhaite que la dose soit forte) et dans les tissus sains, qui doivent être épargnés autant que faire se peut. Un exemple classique est l'imagerie du Zevalin marqué à l'In111 pour la dosimétrie du Zevalin marqué à l'Yttrium (émetteur β^-) dans le cas de lymphomes non Hodgkiniens.

III. AU DELA DE L'INTERPRETATION QUALITATIVE DES IMAGES : LA QUANTIFICATION

En présence d'images TEMP ou TEP, l'approche la plus souvent adoptée consiste à interpréter visuellement les images, pour détecter des hypofixations ou des hyperfixations révélatrices d'une pathologie. Au-delà de cette interprétation visuelle, il est souvent souhaitable de caractériser objectivement les anomalies de fixation détectées. Une telle caractérisation objective est en effet susceptible d'améliorer le diagnostic différentiel entre deux pathologies, le pronostic, la prise en charge thérapeutique et le suivi du patient. La caractérisation objective des anomalies de fixation détectées s'appuie sur une mesure de la fixation du traceur, mesure qui peut être soit relative (par exemple le rapport de la fixation dans la région suspecte et de la fixation dans une région normale) ou absolue (mesure de la concentration de radiotracer dans la région suspecte). Ce processus de mesure est ce que l'on appelle dans la suite la quantification des images. La quantification, qu'elle soit relative ou absolue, est le préalable indispensable à l'extraction de grandeurs ayant une signification physiologique. Malheureusement, le processus de quantification est particulièrement difficile. L'objectif de cette section III est de présenter les raisons pour lesquelles la quantification des images TEMP ou TEP est difficile, les méthodes disponibles pour permettre une quantification relativement fiable, et la qualité de la quantification accessible actuellement.

III.1. Les principaux obstacles à la quantification

La quantification consiste à établir une relation entre la valeur des pixels dans les images, et la concentration de radiotracer dans la région correspondante. Pour la quantification relative, c'est-à-dire lorsque l'on s'intéresse uniquement au rapport de fixation du radiotracer entre différentes régions, il suffit de s'assurer que la valeur des pixels est, partout dans l'image, proportionnelle à la concentration de radiotracer, sans qu'il soit nécessaire de déterminer le facteur de proportionnalité. Pour la quantification absolue, c'est-à-dire si l'on cherche à déterminer précisément la concentration de radiotracer dans les images, il est nécessaire, en plus, de déterminer le facteur de proportionnalité.

Sans précaution, la valeur des pixels dans les images TEMP et TEP n'est nullement proportionnelle à la concentration d'activité dans la région correspondante. Les causes de cette absence de proportionnalité sont multiples. Schématiquement, on peut distinguer des causes liées à des phénomènes se produisant au sein du patient, d'autres liées aux imperfections du détecteur, d'autres liés aux méthodes de traitement du signal.

Différents phénomènes liés directement au patient dégradent la qualité des images. Il s'agit essentiellement des problèmes de mouvement, de la nature aléatoire de la désintégration du marqueur dans le patient et des interactions que subissent les rayonnements émis par le radiotraceur dans l'organisme du patient. Le détecteur introduit également des distorsions dans les signaux qu'il fournit. En effet, les performances du détecteur sont limitées : sa résolution spatiale n'est pas parfaite (supérieure à 3 mm), sa résolution en énergie est elle même médiocre (supérieure à 10%), sa réponse n'est pas linéaire avec le taux de comptage au delà d'un certain taux de comptage, à cause de problème de temps mort, et les tomographes à émission de positons détectent des coïncidences fortuites. Enfin, au niveau du traitement du signal, des distorsions peuvent être introduites, lors de la reconstruction tomographique, ou dans la façon même de mesurer des valeurs à partir des images. Pour tous ces problèmes quasiment incontournables, nous allons brièvement poser précisément le problème, indiquer quels sont les remèdes et à quel point ces remèdes sont efficaces.

III.2. Le mouvement

III.2.1. Problème et conséquences

Deux types de mouvement peuvent parasiter les images TEMP ou TEP : les mouvements involontaires du patient pendant l'acquisition des images, souvent inévitables compte tenue de la durée relativement longue des acquisitions (d'une dizaine de minutes à une heure environ), et les mouvement physiologiques, tels que les battements cardiaques, ou la respiration. À titre d'exemple, il faut savoir que la respiration induit des mouvement d'amplitudes variant de 1 à 3 cm, et ce environ 18 fois par minute.

Souvent ignorés, les mouvements perturbent cependant de façon non négligeable la qualité des images TEMP et TEP, et affectent les valeurs qui peuvent être mesurées à partir de ces images. Par exemple, en TEMP cardiaque au Tl201, il a été montré que le mouvement respiratoire peut diminuer les rapports de fixation mesurés entre la paroi antérieure et la paroi latérale de 25% par rapport aux valeurs qui seraient mesurées en l'absence de mouvement respiratoire. En TEP au FDG en oncologie, et plus particulièrement pour les tumeurs pulmonaires, la respiration introduit un « flou cinétique » : les images représentent en fait la moyenne des positions de la tumeur pendant le cycle respiratoire. La tumeur apparaît ainsi plus grosse qu'elle ne l'est réellement, et son volume apparent peut être jusqu'à 30% plus élevé que son volume réel. À l'inverse, la valeur de fixation dans la tumeur est artificiellement diminuée par le flou cinétique, et cette diminution peut aller jusqu'à 100%

III.2.2. Solutions

L'approche la plus efficace pour réduire la probabilité de mouvement involontaire est la réduction de la durée des examens, qui passent par la mise au point de détecteurs plus sensibles, en jouant sur la nature du cristal et l'électronique d'acquisition. En TEP, il s'agit là d'un cheval de bataille bien identifié par les industriels. En TEMP, la solution la plus immédiate consiste à utiliser des gamma caméras comportant plusieurs têtes de détection (2 ou 3 le plus souvent). La mise au point de méthodes de reconstruction tomographique plus robustes au bruit, c'est-à-dire capable d'estimer la distribution d'activité à partir de données fortement bruitées, pourrait aussi favoriser la diminution des durées d'acquisition, aussi bien en TEP qu'en TEMP.

Pour prendre en compte le mouvement cardiaque, il est possible de synchroniser les acquisitions à l'électrocardiogramme (cf. § II.1). Si on considère les images correspondant à un seul intervalle de temps, le flou cinétique est nettement diminué par rapport au flou cinétique affectant les images moyennées sur tout le cycle cardiaque. L'inconvénient est que la sensibilité est également diminuée, puisqu'elle est divisée par une valeur égale au nombre d'intervalles de temps utilisés pour diviser le cycle cardiaque. Idéalement, il faudrait être capable de recalcr les images correspondant aux différents instants du cycle cardiaque, par des méthodes de recalage élastique (c'est-à-dire autorisant des déformations, et pas seulement des translations et des rotations), pour pouvoir ensuite sommer les images correspondant aux différents intervalles de temps. Cette approche par recalage fait actuellement l'objet de recherche.

Concernant le mouvement respiratoire, il est également possible de synchroniser les acquisitions au cycle respiratoire, déterminé par des dispositifs externes (ceinture thoracique, ou caméra externe). La difficulté, par rapport à la synchronisation cardiaque, est que le cycle respiratoire est souvent beaucoup moins régulier que le cycle cardiaque. Comme avec la synchronisation cardiaque, la technique la plus simple consiste ensuite à ne conserver qu'un intervalle de temps pendant le cycle respiratoire, pour diminuer les effets du flou cinétique. De nombreux travaux sont actuellement consacrés à la correction du mouvement respiratoire en TEP, en particulier du fait des artefacts importants que ce mouvement introduit dans les explorations pulmonaires.

III.2.3. Pratique clinique

En pratique, tous les services de Médecine Nucléaire sont équipés de dispositifs permettant la synchronisation cardiaque, utilisés classiquement pour l'étude de la contraction

myocardique (cf. § II.1). Les techniques de synchronisation respiratoire sont encore du domaine de la recherche, de même que les approches de double synchronisation, cardiaque et respiratoire.

III.3. L'atténuation

III.3.1. Problème et conséquences

Lorsque les photons (gamma en TEMP ou de 511 keV en TEP) se propagent dans l'organisme après avoir été émis par le radiotracer, ils ont une probabilité non nulle de subir des interactions avec le milieu. Les interactions les plus fréquentes, pour les domaines d'énergie des marqueurs et les tissus traversés, sont l'effet photoélectrique et l'effet Compton. Par effet photoélectrique, les photons peuvent céder toute leur énergie au milieu, et être ainsi complètement absorbés, donc ne jamais s'échapper de l'organisme. C'est le phénomène d'atténuation. L'atténuation peut également se produire suite à une ou des diffusions Compton, suivies d'un effet photoélectrique.

L'atténuation est une source majeure de biais en TEMP et en TEP. En TEMP, près de 90% des photons émis en profondeur sont atténués. Ainsi, si on ne prend pas en compte l'atténuation, l'activité estimée sera égale à environ 10% de l'activité réelle. En outre, comme l'atténuation dépend de la profondeur (plus les photons sont émis profondément dans l'organisme, plus leur probabilité de subir un effet photoélectrique est élevée), elle introduit des biais de quantification relative. Par exemple, un artefact bien connu en cardiologie nucléaire est l'artefact de la paroi inférieure : les photons émis au niveau de la paroi inférieure du myocarde sont davantage atténués que les photons émis au niveau de la paroi antérieure, si bien que le rapport d'activité apparent entre paroi inférieure et paroi antérieure est souvent bien inférieur à 1 (il peut parfois n'être que de 0,5), même lorsque la fixation dans la paroi du myocarde est parfaitement homogène (Figure 5). En TEP, l'atténuation modifie complètement l'apparence de la distribution d'activité : dans les acquisitions au FDG par exemple, les images affectées par l'atténuation montrent une activité relativement importante dans les poumons, alors que les poumons ne fixent pas le FDG. Ceci est lié au fait que les poumons, très peu denses, atténuent beaucoup moins le rayonnement que les tissus mous, dans lesquels le niveau d'activité apparaît inférieur alors qu'il est en réalité supérieur (Figure 6).

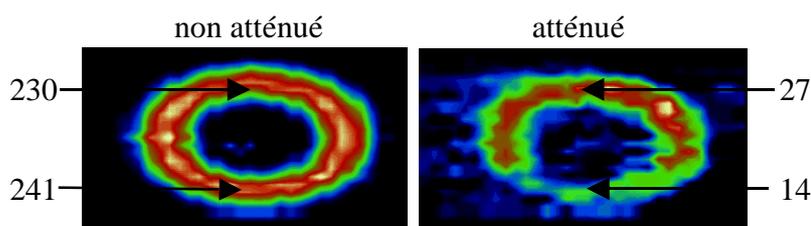


Figure 5 : Effet de l'atténuation sur un examen TEMP de perfusion myocardique (coupe petit axe).

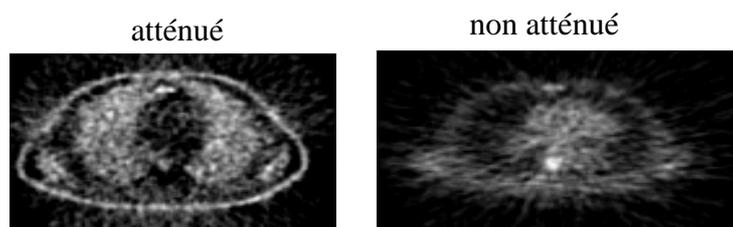


Figure 6 : Effet de l'atténuation sur un examen TEP en oncologie.

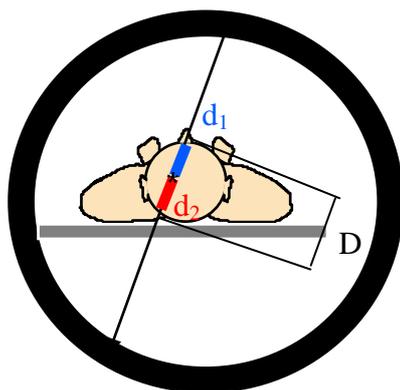
Compte tenu de l'importance des biais introduits par l'atténuation, il est évident qu'il est indispensable de corriger de l'atténuation pour obtenir des images quantifiées.

III.3.2. Solutions et performances

L'importance de l'atténuation dépend de la densité des tissus traversés par le rayonnement. Ainsi, l'atténuation est plus importante dans l'os que dans les poumons. Pour compenser efficacement de l'atténuation, en TEMP comme en TEP, il est donc nécessaire de connaître la cartographie de densité des tissus ou, de façon équivalente, la cartographie des coefficients d'atténuation. Cette cartographie peut être mesurée par un dispositif d'acquisition en transmission, qui consiste à utiliser une source externe, émettrice gamma ou émettrice de positons, et à collecter les photons gamma traversant le patient suivant des directions privilégiées. En comparant le nombre de photons ayant traversé le patient au nombre de photons issus de la source externe, on peut déduire l'intégrale des coefficients d'atténuation le long des lignes de mesure. De façon similaire, il est possible de faire la mesure de la cartographie des coefficients d'atténuation à partir d'une tomodensitométrie, qui fournit directement la valeur des coefficients d'atténuation à l'énergie des rayons X utilisés.

Une fois la cartographie des coefficients d'atténuation connue pour le patient considéré, il existe plusieurs approches de correction d'atténuation. En TEMP, l'approche la plus élégante théoriquement consiste à modéliser l'effet de l'atténuation dans le projecteur (ou matrice système) utilisé lors de la reconstruction tomographique par une méthode algébrique (cf. § V.3 du premier cours). La reconstruction tomographique conduit alors à une

distribution d'activité compatible avec les mesures et avec le fait que le rayonnement émis par le radiotracer a été en partie atténué lors de sa traversée de l'organisme. Pour modéliser l'effet de l'atténuation dans le projecteur, il est nécessaire de reconstruire la cartographie 3D des coefficients d'atténuation à partir des valeurs de l'atténuation intégrale fournies par les mesures en transmission. Cette reconstruction est effectuée par des méthodes de reconstruction tomographique telles que celles exposées au cours précédent. Cette approche de compensation de l'atténuation est également applicable en TEP. En TEP cependant, il existe une approche alternative, exacte qui plus est, qui a l'avantage de ne pas nécessiter la reconstruction de la cartographie 3D des coefficients d'atténuation. En effet, en TEP, contrairement à ce qui se passe en TEMP, l'atténuation des coïncidences suivant une ligne de réponse ne dépend que de l'intégrale des coefficients d'atténuation le long de cette ligne de réponse, et ne dépend pas du lieu d'émission des photons en coïncidence le long de cette ligne. Ceci s'explique par le fait que pour qu'une coïncidence soit détectée, les deux photons de 511 keV doivent être détectés, et qu'à eux deux, les deux photons doivent traverser tous les tissus présents sur la ligne de réponse sans subir d'effet photoélectrique, alors qu'en TEMP, le photon ne doit traverser que les tissus séparant le lieu d'émission du bord du patient (dans la direction de projection). Par conséquent, en TEP, il suffit de multiplier les nombres de coïncidences mesurées sur chaque ligne de réponse par un facteur de correction dépendant uniquement de l'intégrale du coefficient d'atténuation sur la ligne de réponse, pour obtenir les sinogrammes tels qu'ils auraient été mesurés s'il n'y avait pas eu d'atténuation.



$$N = N_{\beta^+} \exp \int_{d_1}^{d_2} -\mu(l) dl = N_{\beta^+} \exp \int_0^D -\mu(l) dl$$

Figure 7 : Atténuation en TEP : le nombre de coïncidences détectées ne dépend que de l'intégrale du coefficient d'atténuation le long de la ligne de réponse, et pas du lieu exact où a eu lieu l'annihilation.

Historiquement, cette possibilité de réaliser assez simplement une correction d'atténuation exacte en TEP, qui ne connaît pas d'équivalent en TEMP, est à l'origine de la connotation d' « imagerie quantitative » donnée à la TEP, alors que la TEMP a plutôt la

réputation d'être une méthode d'imagerie peu quantitative. Les développements de ces dix dernières années ne justifient plus ces jugements hâtifs, puisque différentes publications montrent maintenant clairement qu'en soignant les protocoles de traitement du signal, la précision quantitative accessible en TEMP est très voisine de celle accessible en TEP.

III.3.3. Pratique clinique

En pratique, des corrections d'atténuation existent et sont implémentées sur les machines cliniques. Cependant, on ne peut pas considérer que le problème de l'atténuation est complètement résolu. En particulier, en TEMP, de nombreuses gamma caméras ne sont pas équipées de dispositifs d'acquisition en transmission, pourtant nécessaires à l'obtention de la cartographie des coefficients d'atténuation indispensable pour effectuer une correction d'atténuation précise.

En TEP, les difficultés liées à la correction d'atténuation proviennent plutôt de la façon d'estimer la cartographie des coefficients d'atténuation. Si celle-ci est estimée à partir d'un dispositif d'acquisition en transmission équipant le tomographe, elle est bruitée, et le bruit se propage lors de la correction d'atténuation, dégradant la qualité des images, même si le contenu quantitatif des images est amélioré. Pour réduire ce bruit, différentes techniques ont été proposées. Les cartographies d'atténuation peuvent être filtrées, ou segmentées en régions (typiquement tissus mous et poumons) dans lesquelles on impose des coefficients d'atténuation correspondant approximativement aux valeurs attendues. Dans les deux cas, la résolution spatiale de la cartographie des coefficients d'atténuation devient différente de celle des données TEP, ce qui cause des artefacts dans les données corrigées de l'atténuation, en particulier aux frontières entre tissus présentant des atténuations très différentes (tissus mous / poumons par exemple). Lorsqu'on utilise une image de TDM pour dériver la cartographie des coefficients d'atténuation, une autre difficulté est le flou cinétique différent dans la cartographie d'atténuation (non affectée par le flou cinétique compte tenu de la rapidité d'acquisition des données TDM) et dans les données TEP. Cette discordance introduit également des artefacts aux frontières entre tissus présentant des atténuations très différentes. Le passage des valeurs des coefficients d'atténuation mesurées en TDM (c'est-à-dire, à une énergie voisine de 70 keV) aux valeurs appropriées à 511 keV n'est pas non plus trivial. L'optimisation de la stratégie de correction d'atténuation est donc encore de mise en TEP, et l'on observe actuellement des différences quantitatives, de l'ordre de 10%, dans les images corrigées de l'atténuation, en fonction de la façon dont la correction d'atténuation est effectuée.

III.4. La diffusion

III.4.1. Problème et conséquences

En traversant l'organisme, les photons ont une probabilité importante de subir une ou plusieurs interactions par effet Compton. La diffusion Compton se traduit par un changement de direction des photons, et par une perte d'énergie du photon. Sachant que les photons diffusés changent de direction, ils véhiculent ensuite une information erronée concernant la direction dans laquelle a eu lieu l'émission du photon (gamma ou d'annihilation). Ces photons diffusés introduisent donc des erreurs de localisation de l'activité présente dans l'organisme. En particulier, du fait de la diffusion, de l'activité peut être détectée dans des régions où il n'y en a fait pas de radiotraceurs. Une partie des photons diffusés peut être facilement éliminée uniquement en limitant la détection des photons à ceux dont l'énergie est comprise dans une certaine fenêtre spectrométrique. Par exemple, en TEMP, on détecte uniquement les photons dont l'énergie est comprise entre $0,9 E$ et $1,1 E$, où E est l'énergie d'émission du marqueur. Une sélection spectrométrique analogue est réalisée en TEP. Cependant, même en utilisant de telles fenêtres spectrométriques, une proportion non négligeable des photons détectés sont des photons diffusés. Par exemple, en TEMP au $Tc99m$, environ 30% des photons détectés ont subi au moins une diffusion Compton. En TEP en mode 2D, également environ 30% des photons détectés ont subi au moins une diffusion. En mode 3D, ce pourcentage peut excéder 50%. La présence de photons diffusés dans les images introduit des erreurs quantitatives : présence d'activité dans des régions dénuées d'activité, réduction du contraste dans les images, surestimation de l'activité de 10% jusqu'à plus de 30%.

III.4.2. Solutions et performances

Contrairement au cas de l'atténuation, il n'existe pas de méthode exacte de correction de diffusion. Plus d'une vingtaine de méthodes ont été décrites dans la littérature, mais toutes sont des méthodes plus ou moins empiriques. Ce caractère empirique n'empêche pas la plupart d'entre elles d'être des méthodes relativement efficaces, réduisant indéniablement les erreurs de quantification.

En TEMP, les méthodes les plus employées sont des méthodes très simples à mettre en œuvre, qui consistent à estimer la contribution des photons diffusés aux images en enregistrant les photons détectés dans des fenêtres spectrométriques contenant uniquement ou majoritairement des photons diffusés. On peut ainsi déduire les images des photons diffusés,

qui sont mises à l'échelle de façon à soustraire approximativement la bonne quantité de photons diffusés des images acquises dans la fenêtre spectrométrique classique d'acquisition. Les fenêtres spectrométriques adaptées et les facteurs de mise à l'échelle ont été déterminés empiriquement à partir d'études sur des objets parfaitement connus.

En TEP, il est également possible de soustraire la contribution des photons diffusés en enregistrant les images correspondant à des fenêtres spectrométriques dans lesquelles on sait ne détecter que des photons diffusés. Ces approches sont cependant moins utilisées qu'en TEMP, car la résolution en énergie des détecteurs TEP est moins bonne que celle des détecteurs TEMP, ce qui rend toutes les opérations de sélection en énergie moins précises. En revanche, il existe une approche de correction de la diffusion spécifique à la TEP, qui tire partie du fait qu'en TEMP, on peut détecter des coïncidences diffusées sur des lignes de réponse qui ne traversent pas le patient (Figure 8). En délimitant les contours du patient, il est relativement facile d'identifier les lignes de réponse externes aux patients, et d'en déduire que les événements détectés sur ces lignes de réponse sont uniquement liés à des photons diffusés (ou fortuits). Sachant que la distribution spatiale des photons diffusés est plutôt une distribution basse fréquence (c'est-à-dire correspond à une image très lisse), on peut extrapoler empiriquement la distribution spatiale des photons diffusés à l'intérieur du patient à partir des mesures que l'on en fait à l'extérieur du patient, et soustraire ensuite la contribution des photons diffusés. Une dernière approche implémentée sur les tomographes consiste à estimer la distribution spatiale des photons diffusés par un modèle relativement simple, connaissant la cartographie des coefficients d'atténuation (puisque les sections efficaces de diffusion dépendent de la densité des milieux traversés) et en considérant que les images reconstruites sans correction d'atténuation fournissent une bonne approximation de la distribution du radiotraceur dans l'organisme. Les images des photons diffusés ainsi estimées sont ensuite soustraites des images contenant tous les événements détectés pour corriger de la diffusion.

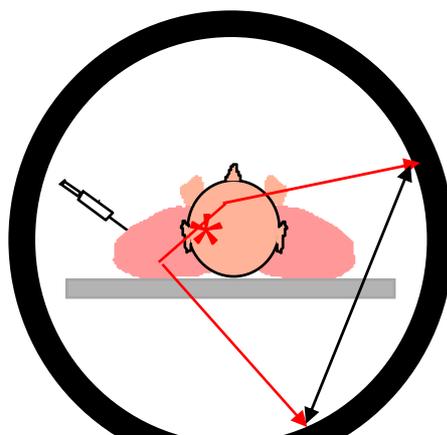


Figure 8 : Coïncidence diffusée détectée sur une ligne de réponse extérieure au patient, après que chacun des deux photons de 511 keV ait diffusé une fois.

III.4.3. Pratique clinique

En pratique, des méthodes de corrections de diffusion sont proposées sur les consoles de traitement associées aux gamma caméras et aux tomographes à émission de positons. Elles sont rarement mises en œuvre systématiquement (en particulier en TEMP, car elles ont tendance à amplifier le bruit), mais sont pourtant efficaces. En TEP 3D, leur utilisation est quasiment indispensable tant l'importance des photons diffusés est grande. Compte tenu de la disponibilité croissante de la cartographie TDM avec les systèmes bimodaux TEP/TDM ou TEMP/TDM, il est à prévoir que dans le futur, les approches reposant sur l'estimation de la distribution spatiale des photons diffusés, compte tenu des propriétés de densité des milieux traversés, seront de plus en plus développées, aux dépens des méthodes reposant uniquement sur l'énergie des photons détectés. Suivant cette approche, des travaux ont déjà montré qu'il est possible, notamment en TEMP, de modéliser la contribution des photons diffusés dans le projecteur utilisé pour la reconstruction tomographique par des méthodes algébriques, pour que la reconstruction tomographique elle-même compense intrinsèquement de la diffusion. Le gros avantage de cette approche est que, plutôt que d'enlever les photons diffusés, ce qui réduit la sensibilité du système d'imagerie, les photons diffusés sont en fait repositionnés, par la reconstruction tomographique, à leur lieu d'émission.

III.5. L'effet de volume partiel

III.5.1. Problème et conséquences

L'effet de volume partiel est un problème se posant exactement de la même façon en TEP et en TEMP, et de façon générale, dans la plupart des modalités d'imagerie médicale. Il a deux origines. La première est la résolution spatiale limitée des systèmes d'imagerie, qui fait que l'image d'une source ponctuelle est en fait une tâche, dont la valeur maximum est inférieure à la valeur de la source ponctuelle (la source ponctuelle est en quelque sorte « étalée » par le système d'imagerie. Le second phénomène produisant un effet de volume

partiel est l'échantillonnage des images sur une grille de pixels. Au sein d'un pixel, il est tout à fait possible d'avoir un mélange de plusieurs régions, et le signal alors détecté dans ce pixel sera un mélange du signal provenant de chacune des régions, et ne permettra pas d'estimer correctement le signal émanant d'une seule de ces régions.

La sévérité des biais introduits par l'effet de volume partiel dépend essentiellement de la résolution spatiale du système d'imagerie, de la taille des pixels, et de la taille des structures imagées. Un ordre de grandeur facile à mémoriser est que l'effet de volume partiel affecte essentiellement les mesures ayant trait à des structures dont la taille est inférieure à trois fois la résolution spatiale du système d'imagerie. Par exemple, en TEP, où la résolution spatiale dans les images reconstruites est de l'ordre de 6 mm au mieux, les mesures se rapportant à des tumeurs dont le diamètre est inférieur à ou voisin de 2,5 mm seront fortement affectées par l'effet de volume partiel. En TEMP, où la résolution spatiale est plutôt de l'ordre du centimètre, toutes les structures dont la taille est inférieure à 3 cm seront sévèrement affectées par l'effet de volume partiel.

A cause de l'effet de volume partiel, on détecte de l'activité émanant d'une structure dans les pixels voisins de la structure, et on détecte de l'activité ne provenant pas de la structure considérée dans les pixels positionnés sur la structure.

III.5.2. Solutions et performances

La solution la plus simple pour corriger des effets de volume partiel, applicable aussi bien en TEP qu'en TEMP, consiste à multiplier les valeurs mesurées dans les régions d'intérêt par des coefficients de recouvrement. Typiquement, le coefficient de recouvrement à appliquer dépend de la taille de la structure, de la résolution spatiale dans l'image, de la taille des pixels, du contraste entre la structure d'intérêt et les tissus voisins, de la taille et de la position de la région ayant servi à la mesure par rapport à la taille et la position de la structure d'intérêt. Il est donc nécessaire d'estimer tous ces paramètres pour déterminer le coefficient de recouvrement approprié.

Une approche alternative, moins fréquemment utilisée car plus difficile à mettre en œuvre, consiste à modéliser la distribution d'activité étudiée comme une distribution uniforme par morceaux, composée seulement d'un petit nombre C de « morceaux », appelés compartiments. Si on suppose connue la résolution spatiale dans les images reconstruites, on peut alors prévoir les « contaminations » entre les différents compartiments, c'est-à-dire la fraction d'activité émise depuis un compartiment qui est détectée en regard d'un autre compartiment. En précalculant tous les facteurs de contamination ($C \times C$), on compense de

l'effet de volume partiel en résolvant un système de C équations à C inconnues, où chaque équation correspond à l'expression de l'activité dans un compartiment comme une combinaison linéaire de l'activité réelle dans chacun des C compartiments. La principale faiblesse de cette approche est qu'elle repose sur une modélisation relativement simpliste de la distribution d'activité (supposée constante par morceaux).

III.5.3. Pratique clinique

En pratique, les corrections de volumes partiel ne sont pas disponibles sur les consoles équipant les services de Médecine Nucléaire. Elles sont encore du domaine de la recherche. Cependant, des compensations simples sont possibles (en particulier par la méthode des coefficients de recouvrement), et bien qu'approximatives, elles peuvent améliorer considérablement la justesse des mesures d'activité effectuées sur les images.

Trop souvent ignoré, l'effet de volume partiel est pourtant une source de biais majeure, notamment en TEP, lorsqu'on s'intéresse à l'imagerie de petites structures, comme des tumeurs, ou les striata en imagerie cérébrale. C'est actuellement sans doute l'obstacle majeur à une quantification précise, pour lequel les corrections sont encore peu nombreuses et peu disponibles.

III.6. La non-stationnarité de la résolution spatiale

III.6.1. Problème et conséquences

En TEP comme en TEMP, les mesures sont affectées par une résolution spatiale dite non stationnaire, c'est-à-dire qui varie en fonction de la position de la source par rapport au détecteur. En TEMP, c'est la réponse du collimateur qui est essentiellement à l'origine de cette non-stationnarité puisqu'en fait, les trous du collimateur « voient » la source sous un angle solide différent suivant la distance qui sépare la source du collimateur. En TEP, ce sont des effets géométriques et des effets d'échantillonnage des cristaux de détection qui provoquent cette non-stationnarité.

La principale conséquence de cette non-stationnarité est que des sources parfaitement sphériques apparaissent souvent déformées sur les images reconstruites, si la variation de la résolution spatiale avec la position n'est pas modélisée lors du processus de reconstruction tomographique. En outre, la résolution spatiale n'est pas non plus stationnaire dans les images reconstruites, ce qui produit un effet de volume partiel dont l'amplitude varie légèrement avec la position, et donc des biais de quantification qui peuvent être différents

suivant que l'on se situe à proximité du centre du champ de vue (biais les plus faibles) ou largement excentré dans le champ de vue (biais les plus forts).

III.6.2. Solutions et performances

Il existe typiquement deux approches pour compenser de la résolution spatiale non-stationnaire en imagerie TEP et TEMP. La première approche, utilisée exclusivement en TEMP, consiste à filtrer les projections, de façon à rendre la résolution spatiale davantage stationnaire. Les projections ainsi modifiées sont ensuite reconstruites.

Une deuxième approche, applicable aussi bien en TEP qu'en TEMP, consiste à modéliser la non-stationnarité de la résolution spatiale dans le projecteur utilisé pour la reconstruction tomographique par des méthodes algébriques. Les données reconstruites sont alors implicitement corrigées de l'effet de non-stationnarité. Si la modélisation de la non-stationnarité de la résolution spatiale est relativement aisée en TEMP, elle est cependant beaucoup plus ardue en TEP.

III.6.3. Pratique clinique

En pratique, en TEMP, certaines consoles de traitement mettent à disposition de l'utilisateur des filtres adaptés à la correction des effets de non-stationnarité de la résolution spatiale. En revanche, la modélisation des effets de non-stationnarité de la résolution spatiale dans le projecteur n'est pas disponible, pas plus en TEP qu'en TEMP. Il faut souligner que cet effet est fortement relié à l'effet de volume partiel. Il est concevable, même si cela reste approximatif, de corriger uniquement de l'effet de volume partiel sans corriger explicitement des effets de non-stationnarité de la résolution spatiale.

III.7. Les coïncidences fortuites

III.7.1. Problème et conséquences

Le problème de la détection de coïncidences fortuites est spécifique à l'imagerie TEP. Les coïncidences fortuites sont les coïncidences résultant, par hasard, de la détection quasi-simultanée (au sens de la longueur de la fenêtre de coïncidence) de deux photons ne provenant pas de la même annihilation (Figure 9). Ces coïncidences ne renseignent pas sur la distribution d'activité dans le champ de vue du tomographe, et constituent donc un signal parasite à éliminer.

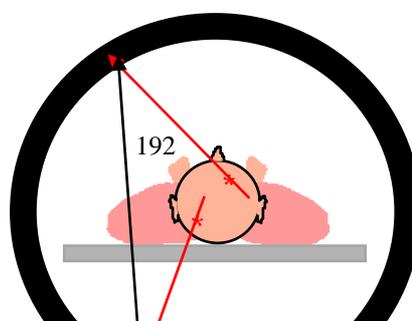


Figure 9 : Coïncidence fortuite.

Le taux de coïncidences fortuites (nombre de coïncidences fortuites par seconde) est prévisible, puisque sur chaque ligne de réponse joignant deux détecteurs i et j , il est égal à $2 \tau S_i S_j$, où τ représente la longueur de la fenêtre temporelle de coïncidence et S_i et S_j représentent respectivement le taux de photons arrivés sur les détecteurs i et j . Cette expression montre que la proportion de coïncidences fortuites augmente avec le carré de l'activité présente dans le champ de vue. Autrement dit, si on double l'activité administrée au patient, le nombre de coïncidences vraies sera également doublé (en négligeant les phénomènes de temps mort), mais le nombre de coïncidences fortuites sera quadruplé.

III.7.2. Solutions et performances

Il est possible de corriger relativement précisément des coïncidences fortuites. Il suffit pour cela d'estimer leur nombre, pour chaque ligne de réponse, en utilisant la formule donnée ci-dessus, et de les soustraire ensuite au nombre total d'événement détectés sur cette ligne de réponse. Une autre technique utilisée consiste à utiliser un second circuit de coïncidence impliquant une fenêtre de coïncidence de même durée τ que la fenêtre classique, mais retardée de quelques dizaines de nanosecondes ΔT . Un photon arrivant sur un détecteur à un temps t est alors mis en coïncidence avec les photons arrivant sur le détecteur à un instant compris entre $(t+\Delta T)$ et $(t+\Delta T+\tau)$. Ce circuit de coïncidence secondaire n'enregistre, par définition, que des coïncidences fortuites, puisque les corrections vraies ou diffusés arrivent toujours sur les détecteurs à seulement quelques nanosecondes d'intervalle. Sachant que la détection des coïncidences fortuites est un phénomène stationnaire dans le temps (en supposant que la distribution d'activité ne varie pas), le nombre de coïncidences détectées par le circuit de coïncidence secondaire est identique au nombre de coïncidences fortuites détectées dans la fenêtre de coïncidence classique. Pour corriger des coïncidences fortuites, il

suffit donc de soustraire, pour chaque ligne de réponse, le nombre de coïncidences détectées par le circuit de coïncidence secondaire au nombre de coïncidences total détectées dans la fenêtre de coïncidence classique.

Même si on sait corriger exactement (aux fluctuations statistiques près) des coïncidences fortuites, il reste indispensable de minimiser le nombre de coïncidences fortuites détectées. En effet, la soustraction des coïncidences fortuites entraîne une augmentation du bruit statistique dans les images.

III.7.3. Pratique clinique

En pratique, une correction des coïncidences fortuites est toujours implémentée sur les tomographes TEP, de façon transparente à l'utilisateur. Il est cependant important de minimiser la détection des coïncidences fortuites, car leur soustraction augmente la variabilité statistique des mesures, et réduit donc la « qualité » statistique des images.

III.8. Autres phénomènes susceptibles d'interférer avec la quantification

III.8.1. Le temps mort

Les détecteurs TEMP et TEP présentent une réponse quasiment linéaire jusqu'à une certaine activité, puis souffrent de temps mort. Ceci signifie que jusqu'à une certaine limite, variable suivant les machines, le taux de comptage détecté est proportionnel au taux de comptage incident sur le détecteur, mais qu'au-delà de cette limite, le taux de comptage détecté s'infléchit, car l'électronique n'arrive plus à gérer correctement le flux d'information arrivant sur le détecteur. En routine clinique, les problèmes de temps mort n'affectent généralement pas les données TEMP, sauf dans le cas de l'utilisation du TEMP dans des contextes bien particuliers, comme celui de la radiothérapie métabolique à l'iode 131, où les doses injectées, à des fins thérapeutiques, saturent les gamma caméras. De même, en TEP 2D, les problèmes de temps mort ne sont généralement pas perceptibles pour les protocoles d'imagerie classiquement utilisés. En revanche, ils peuvent devenir non négligeables dans le cas de la TEP 3D, compte tenu du flux très important de photons arrivant sur les détecteurs quasi simultanément. Des techniques électroniques permettent de réduire les temps morts, et les spécifications du tomographe permettent le plus souvent de connaître précisément les taux de comptage au-delà desquels le temps mort doit être pris en compte.

III.8.2. La reconstruction tomographique

On peut légitimement s'interroger sur l'impact de la technique de reconstruction tomographique utilisée sur la justesse quantitative des images. La reconstruction tomographique affecte la justesse des images de façon indirecte, via le compromis entre résolution spatiale et rapport signal-sur-bruit auquel elle conduit. A compromis identique, l'algorithme de reconstruction spatiale n'influence quasiment pas la justesse des résultats. Cependant, la plupart des algorithmes de reconstruction tomographique conduisent à des compromis entre la résolution spatiale et le rapport signal-sur-bruit qui sont différents. A priori, meilleure est la résolution spatiale dans les images reconstruites, plus les erreurs de quantification seront faibles, puisque l'effet de volume partiel sera moins pénalisant.

III.8.3. La normalisation

Un tomographe TEP est constitué d'un très grand nombre de petits cristaux (plus de 10 000). Ces cristaux peuvent être très légèrement différents en dimension, ou par la fraction de lumière de scintillation qu'ils émettent pour un même flux de photons incidents. Ces effets et d'autres effets géométriques font que, pour un même flux de photons incidents, les cristaux délivrent des signaux différents. La correction de cet effet est réalisée au moyen de la « normalisation ». La normalisation consiste à soumettre le tomographe à un flux de photons uniforme et à enregistrer le nombre de coïncidences détectées suivant les différentes lignes de réponse. Idéalement, le même nombre de coïncidence devrait être détecté sur toutes les lignes de réponse. Pour chaque ligne de réponse, un facteur de normalisation est donc obtenu en faisant le rapport entre le nombre de coïncidences effectivement détectées sur la ligne de réponse et le nombre de coïncidences détectées, en moyenne, sur toutes les lignes de coïncidence. Pour chaque acquisition, les nombres de coïncidences détectées sur chaque ligne de réponse sont ensuite systématiquement multipliés par le facteur de normalisation correspondant à la ligne de réponse.

III.9. Etape ultime de la quantification absolue : l'étalonnage

Lorsqu'on s'intéresse à la quantification absolue, il est nécessaire d'établir la relation entre valeur des pixels et concentration d'activité dans le pixel correspondant. Ceci peut être réalisé en utilisant une procédure d'étalonnage. Cette procédure consiste à faire l'acquisition d'un objet étendu (pour ne pas être affecté par l'effet de volume partiel) dans lequel la concentration d'activité est parfaitement connue, et à reconstruire les images en mettant en œuvre toutes les corrections nécessaires à l'obtention des images quantitativement les plus

fiables possibles. Le rapport entre la concentration d'activité connue dans l'objet et la valeur moyenne des pixels donne alors le facteur d'étalonnage, par lequel il est nécessaire de multiplier les mesures faites sur les images pour les convertir en valeurs d'activité. Il est évidemment indispensable d'utiliser exactement les mêmes paramètres d'acquisition et de traitement pour les acquisitions servant à l'étalonnage et pour les acquisitions ensuite exploitées au moyen du facteur d'étalonnage.

III.10. Conclusion concernant la quantification des images

Comme suggéré en introduction, la quantification des images TEMP et TEP est un processus exigeant. De nombreux obstacles doivent être surmontés pour arriver à des images dans lesquels les valeurs des pixels sont proportionnelles à la concentration d'activité dans la région correspondante. Cependant, des corrections existent pour traiter de la plupart de ces obstacles. Des études récentes montrent que, moyennant ces corrections, il est possible d'estimer l'activité dans des régions étendues avec des erreurs inférieures à 10%, en mettant en œuvre des corrections d'atténuation et de diffusion. Dans des petites structures, outre les corrections de diffusion et d'atténuation, la correction de volume partiel est indispensable pour réduire les biais. De plus, si ces petites structures se situent dans des régions affectées par le mouvement, une correction de mouvement s'avère également nécessaire, pour pouvoir prétendre à des erreurs de quantification inférieures à 20%.

La quantification tend à être légèrement plus facile en TEP qu'en TEMP, essentiellement grâce à la correction d'atténuation plus aisée en TEP, et au fait que la résolution spatiale est meilleure en TEP qu'en TEMP. Cependant, la quantification en TEP reste difficile, en particulier du fait des problèmes de volume partiel, et il est faux de penser que toute image TEP contient des informations quantitativement correctes.

L'avènement des détecteurs bi-modaux TEMP/TDM et TEP/TDM pourrait jouer un rôle majeur dans le développement et l'implémentation clinique des méthodes de correction les plus sophistiquées. En particulier, les corrections de diffusion et de volume partiel pourraient être grandement facilitées par la disponibilité de ces détecteurs.

Si actuellement, l'interprétation quantitative des images TEMP et TEP est encore peu répandue dans les services de médecine nucléaire, les travaux de recherche dans ces domaines portent à croire que la quantification pourrait devenir une réalité clinique, sur laquelle se fondera une grande partie des décisions, dans les dix années à venir.

IV. EXTRACTION DE PARAMETRES PHYSIOLOGIQUES A PARTIR D'IMAGES QUANTITATIVES

Les images TEP et TEMP « quantitatives », obtenues en mettant en œuvre les techniques de correction exposées ci-dessus, ne sont pas une fin en soi. Leur finalité

est de renseigner sur un processus physiologique. Pour le clinicien, l'idéal est de pouvoir, à partir des images, obtenir une caractérisation précise du processus physiologique d'intérêt. Dans cette dernière partie, nous indiquons les approches permettant d'arriver jusqu'à l'extraction de paramètres physiologiques à partir d'images quantitatives.

IV.1. Approche générale

Les techniques d'imagerie TEMP et TEP sont des techniques d'imagerie fonctionnelle qui permettent de mettre en évidence des processus physiologiques. Par définition, l'aspect fonctionnel inclut une dimension temporelle. Pour appréhender le plus complètement possible des phénomènes temporels, l'approche la plus générale consiste à acquérir des séquences d'images dans le temps, dites séquences d'images dynamiques, qui permettent de visualiser, sinon de mesurer, l'évolution du radiotracer dans l'organisme au cours du temps.

À partir de ces séquences d'images dynamiques, on peut déterminer l'évolution du signal au cours du temps, c'est-à-dire la cinétique du traceur, soit dans chaque pixel, soit dans des régions d'intérêt tracées manuellement, semi-automatiquement ou automatiquement.

Il est ensuite nécessaire de formuler un modèle relatif au processus physiologique étudié, décrivant, de façon plus ou moins précise, en fonction du contexte, comment le traceur est censé évoluer au cours du temps dans les différentes régions de l'organisme.

La confrontation des cinétiques du traceur observées avec le modèle permet alors, par des méthodes d'ajustement, ou de régression, d'extraire les paramètres physiologiques d'intérêt, en petit nombre si on travaille sur quelques régions seulement, ou sous forme d'images si l'on analyse les cinétiques pixel par pixel. Cette dernière approche donne lieu à des images paramétriques, représentant la distribution spatiale des valeurs des paramètres d'intérêt (une image si on s'intéresse à un seul paramètre, deux images si on s'intéresse à deux paramètres, etc).

IV.2. Analyse régionale

IV.2.1. Estimation des cinétiques du traceur dans les régions d'intérêt

Lorsque l'on ne s'intéresse qu'à quelques structures dans les images (par exemple, une tumeur, le myocarde), on limite généralement l'analyse à quelques régions d'intérêt,

tracées manuellement, ou par des techniques de segmentation plus ou moins automatiques. Le plus souvent, les régions d'intérêt sont tracées sur une des images de la série dynamique d'images, et sont ensuite reportées sur toutes les images de la série. Pour chaque région, en représentant la valeur moyenne du signal dans les différentes images de la série, on obtient la cinétique du traceur dans la région, à l'échantillonnage temporel utilisé pour acquérir les images.

IV.2.2. Modélisation

La façon dont le traceur évolue au cours du temps dans une région particulière dépend de la façon dont le traceur est arrivé jusqu'à cette région. De façon générale, pour interpréter des valeurs de concentration de traceur et d'évolution temporelle de cette concentration, il est nécessaire de connaître la « fonction d'entrée artérielle », qui représente l'évolution temporelle du traceur dans le compartiment sanguin qui vient « alimenter » tous les organes. Cette fonction d'entrée peut parfois être estimée en traçant une région d'intérêt appropriée sur les images, si une zone artérielle se trouve dans le champ de vue de la caméra ou du tomographe. Cependant, la manière la plus précise d'estimer la fonction d'entrée artérielle est de réaliser des prélèvements sanguins (si possible artériels), dans lesquels on détermine la concentration d'activité au moyen d'un compteur.

La fonction d'entrée intervient fréquemment dans les modèles physiologiques décrivant de façon simplifiée les processus physiologiques étudiés. Les modèles les plus communément utilisés sont des modèles compartimentaux, qui décrivent un système physiologique au moyen d'un petit nombre de compartiments, représentant des entités distinctes dans lesquelles on a de bonnes raisons de croire que le traceur ne varie pas de la même façon. Par exemple, les modèles mettent souvent en jeu un compartiment « plasma » qui permet de décrire l'arrivée du traceur dans le sang et la façon dont il va alimenter les autres compartiments, et un compartiment « tissu » qui correspond à la structure dans laquelle le traceur est censé se diriger (pour y rester piégé, ou avant de transiter vers un autre compartiment). Les différents compartiments du modèle communiquent, et le passage d'un compartiment à l'autre est décrit par une constante d'échange. Entre deux compartiment, on peut ainsi avoir deux constantes d'échange, l'une décrivant le passage du traceur du compartiment 1 vers le compartiment 2, et l'autre décrivant le passage du traceur du compartiment 2 vers le compartiment 1. L'évolution du traceur entre les différents compartiments peut alors être décrite par un système d'équations différentielles, mettant en jeu les constantes d'échanges. Une fois posé, le système d'équations différentielles est résolu,

analytiquement ou numériquement, ce qui conduit à une ou plusieurs équations décrivant l'évolution temporelle de la concentration de traceur dans les compartiments. Les mesures effectuées à partir des régions d'intérêt (une région par compartiment) sont alors ajustées à l'équation décrivant l'évolution du traceur dans le compartiment considéré, pour en déduire les valeurs des constantes d'échanges qui caractérisent le processus physiologique étudié.

IV.2.3. Avantages et inconvénients de la modélisation cinétique

La modélisation cinétique telle que décrite ci-dessus permet une modélisation relativement précise d'un phénomène physiologique, pour peu que celui-ci soit bien compris. C'est généralement la méthode de référence, qui donne a priori les résultats les moins biaisés. La complexité de la réalisation de telles études limite malheureusement les applications de cette approche. En effet, pour mettre en oeuvre une modélisation cinétique complète, il faut effectuer des acquisitions dynamiques (ce qui correspond à la réalisation d'examens longs, typiquement plus d'une heure), et faire des prélèvements artériels pour disposer de la fonction d'entrée artérielle. L'analyse des données est elle-même non triviale et assez dépendante de l'opérateur traçant les régions qui servent aux mesures.

IV.3. Simplification de l'analyse régionale

Dans de nombreuses applications, il est heureusement possible de simplifier l'analyse cinétique complète et d'estimer malgré tout des paramètres physiologiques pertinents. C'est le cas par exemple en TEP au FDG pour l'oncologie. Le modèle physiologique décrivant précisément le taux d'utilisation du glucose peut être décliné sous plusieurs formes :

- le modèle complet, rendant compte, entre autres, du FDG non métabolisé au niveau de la tumeur et de la fonction d'entrée artérielle mesurée chez le patient examiné ;
- des modèles simplifiés (Simplified Kinetic Analysis), utilisant une fonction d'entrée artérielle de forme unique pour tous les patients (mais d'amplitude variable en fonction du patient) ;
- des modèles « simplistes » (modèle de la valeur de fixation standardisée - Standardized Uptake Value ou SUV) substituant à l'intégrale de la fonction d'entrée artérielle (qui représente la quantité de FDG mise à disposition de la tumeur en oncologie) la dose de FDG administré au patient divisée par son poids (ce qui suppose une dilution homogène du FDG dans tout l'organisme).

L'intérêt des modèles simplifiés, voire simplistes, est qu'ils sont moins difficiles à mettre en œuvre. Par exemple, un modèle simplifié pour le FDG évite d'avoir à acquérir plusieurs images dans le temps : l'acquisition d'une seule image, à un temps bien choisi, suffit. Le modèle de la SUV, encore plus simple, ne nécessite aucun prélèvement sanguin.

Il est évident que les modèles simplifiés apportent des informations moins riches que les modèles complets. Cependant, la puissance de l'imagerie TEMP et TEP tient à ce que, dans bien des cas, même des modèles simples apportent des informations pertinentes, inaccessibles par d'autres modalités. Cette puissance est particulièrement bien illustrée par l'exemple de l'utilisation de la TEP au FDG en oncologie. Même si le FDG n'est en aucun cas un traceur spécifique de l'activité tumorale, même si la modélisation généralement utilisée pour interpréter les fixations anormales mises en évidence sur les images est grossière, la sensibilité du traceur est telle qu'il renseigne tout de même de façon extrêmement utile sur la nature du processus tumoral, voire son évolution.

Un autre exemple où l'analyse cinétique complète peut être remplacée par une analyse simplifiée est le cas de l'imagerie de la neurotransmission dopaminergique. Dans ce cas, les traceurs utilisés se fixent soit sur les récepteurs de la dopamine soit sur les transporteurs de la dopamine. Une analyse cinétique complète du processus de fixation est possible, mais on peut montrer qu'un index très simple, comme le rapport de fixation entre les striata et une région de fixation non spécifique, renseigne de façon relativement précise sur la neurotransmission dopaminergique.

IV.4. Imagerie paramétrique

L'inconvénient des méthodes d'analyse cinétique décrites dans le paragraphe IV.2 est qu'elles fournissent des informations relatives uniquement aux régions d'intérêt identifiées par l'utilisateur. Ceci peut être suffisant dans un certain nombre d'applications. Cependant, il est des applications pour lesquelles il est utile de conserver la notion de cartographie, par exemple si on souhaite cartographier la perfusion dans tout le myocarde, ou dans tout le cerveau. Dans ce cas, les méthodes régionales d'analyse peuvent être avantageusement remplacées par des méthodes d'imagerie paramétrique.

IV.4.1. Principe de l'imagerie paramétrique

L'imagerie paramétrique consiste à effectuer une modélisation cinétique pixel par pixel. Elle évite donc de tracer des régions. Le principe consiste à ajuster la cinétique

associée à chaque pixel à un modèle commun à tous les pixels. Par exemple, si on peut faire l'hypothèse que chaque pixel inclut soit un tissu de nature A, soit un tissu de nature B, soit un mélange de tissus A et B, et que l'on connaît les cinétiques théoriques que doivent suivre les tissus A et B, la cinétique associée à chaque pixel i sera projetée sur les cinétiques A et B, de façon à déterminer quelle part du pixel i est décrite par la cinétique A (représentée par un poids w_{iA}) et quelle part du pixel est décrite par la cinétique B (représentée par un poids w_{iB}). L'image de l'ensemble des poids w_{iA} , qui est une image paramétrique, permettra de visualiser la distribution spatiale des pixels présentant au moins partiellement la cinétique A, tandis que l'image de l'ensemble des poids w_{iB} permettra de visualiser la distribution spatiale des pixels présentant au moins partiellement la cinétique B.

Le calcul d'images paramétriques ne requiert pas forcément la connaissance de modèles très compliqués. Par exemple, la caractérisation de phénomènes de transit peut se faire très simplement des images paramétriques de type « time-to-peak », dans lesquelles chaque pixel représente le temps auquel la cinétique du traceur prend sa valeur la plus élevée. Ce type d'images permet de représenter, sur une seule image, une information concernant le déplacement du traceur dans l'organisme au cours du temps.

IV.4.2. Avantages et inconvénients de l'imagerie paramétrique

L'intérêt des images paramétriques est qu'elles fournissent une cartographie des valeurs d'un paramètre d'intérêt, sans nécessiter la définition de régions d'intérêt. L'inconvénient est que la qualité des informations présentées par les images paramétriques dépend très fortement de l'adéquation du modèle avec les données. Cette approche est donc adaptée lorsqu'on dispose d'un modèle bien adapté aux données. En revanche, elle ne convient pas pour analyser les cinétiques du traceur lorsque l'on a pas d'a priori précis. Dans ce cas, il est préférable d'avoir recours à des techniques d'analyse exploratoire. Parmi ces techniques, on peut citer l'analyse factorielle des séquences d'images, qui consiste à analyser simultanément l'ensemble de cinétiques présentes dans les images, par une technique d'analyse de données multidimensionnelles, pour extraire un petit nombre de cinétiques « fondamentales », qui permettent de décrire l'ensemble des cinétiques. La cinétique associée à chaque pixel i est alors exprimée comme étant une combinaison linéaire de ces cinétiques de base, la combinaison linéaire étant déterminée par des coefficients a_{ik} (k allant de 1 au nombre K de cinétiques de base). Les K images des a_{ik} fournissent autant d'images paramétriques : chaque image paramétrique présente la distribution spatiale des pixels dont la

cinétique est en partie expliquée par la cinétique de base k , la part de cinétique expliquée étant représentée par la valeur du coefficient a_{ik} .

V. CONCLUSION

Les images obtenues en imagerie TEMP et TEP, quelle que soit l'application et elles sont nombreuses, peuvent être interprétées à 3 niveaux : visuellement, quantitativement, ou en en extrayant des paramètres physiologiques. L'obtention de paramètres physiologiques aisément interprétables par le clinicien est bien sur la quête même de l'imagerie fonctionnelle en médecine nucléaire, mais requiert de mettre en œuvre des protocoles d'acquisitions et techniques de quantification et d'analyse relativement complexes. Heureusement, les interprétations moins fouillées des images fournissent déjà des informations suffisamment riches pour compléter utilement les informations cliniques, biologiques, ou issues d'autres modalités d'imagerie. Il est cependant prévisible que les explorations réalisées en TEMP et TEP prendront d'autant plus de poids dans le dossier des patients qu'elles fourniront des informations quantitatives et objectives précises, comme les informations issues actuellement d'examens biologiques. Tous les travaux actuels concernant le développement de méthodes de correction pour aboutir à des images quantitatives et le développement de méthodes d'analyse pour extraire des paramètres physiologiques à partir des images visent à conduire à une interprétation des images toujours plus fiable, objective, précise, et donc reproductible, dans un même service, mais aussi entre les services. Cet objectif de reproductibilité est fondamental pour arriver à obtenir des données pouvant contribuer à des méta-analyses, sans lesquelles des études sur de grandes populations de sujets sont impossibles.

POUR EN SAVOIR PLUS...

- Physics in Nuclear Medicine, .S.R. Cherry, J. Sorenson, M. Phelps. W.B. Saunders eds.
- Diaporamas sur <http://www.guillemet.org/irene>
- The Journal of Nuclear Medicine (<http://www.snm/org>)
- Version électronique du document, régulièrement actualisée, sur <http://www.guillemet.org/irene/cours.html>.

Principes de l'IRM et ses domaines d'exploitation

F LETHIMONNIER

CEA- Service Hospitalier Frédéric Joliot, Orsay

RESUME

Dans ce cours sont abordés les principes physiques de la résonance magnétique nucléaire (RMN) ainsi que les mécanismes de localisation spatiale du signal RMN (IRM). Les principes de contraste des images par les temps de relaxation T1 et T2 sont exposés ainsi que déroulement d'une séquence d'acquisition en écho de gradient. La dernière partie du cours est consacrée à la présentation des mécanismes de contraste de deux applications majeures en neuroimagerie : L'IRM fonctionnelle cérébrale et l'IRM de diffusion.

ABSTRACT

In the following course, the principles of nuclear Magnetic Resonance (NMR) and image formation (MRI) are presented. T1 and T2 contrast mechanism and one example of gradient echo pulse sequence are described. In the last part of the course, two main applications in neuroimaging are analysed, functional MRI and diffusion MRI

I Rappel des principes physique de la RMN

1 Introduction : le proton de l'eau

Bien que la RMN permette l'étude de plusieurs atomes, les applications en imagerie reposent presque exclusivement sur l'étude du noyau de l'atome d'hydrogène H et sur l'utilisation de son spin nucléaire. La principale raison est liée à sa concentration beaucoup plus élevée dans le corps humain que les autres atomes (88 mol.L^{-1} par rapport à $80.10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ pour le ^{23}Na). H est en effet contenu dans l'eau (qui constitue les deux tiers des tissus) et dans les lipides.

De même qu'un électron tournant autour du noyau induit un moment magnétique électronique $\vec{\mu}_e$, un noyau qui tourne induit un moment magnétique nucléaire de spin J, $\vec{\mu}_n = \gamma \vec{J}$ où \vec{J} représente le spin du proton d'hydrogène et γ le rapport gyromagnétique du proton ($\gamma = 2.675.10^8 \text{ rad.s}^{-1}.T^{-1}$)

2 Effet d'un champ statique \vec{B}_0 sur un spin

L'équation du mouvement du moment magnétique du proton $\vec{\mu}_n$ placé dans un champ magnétique statique B_0 orienté selon z est :

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma \vec{\mu} \times \vec{B}$$

L'interaction classique d'un moment magnétique avec un champ magnétique extérieur résulte donc en une précession de $\vec{\mu}$ autour de \vec{B}_0 à la pulsation ω_0 comme décrit par la relation de Larmor suivante :

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

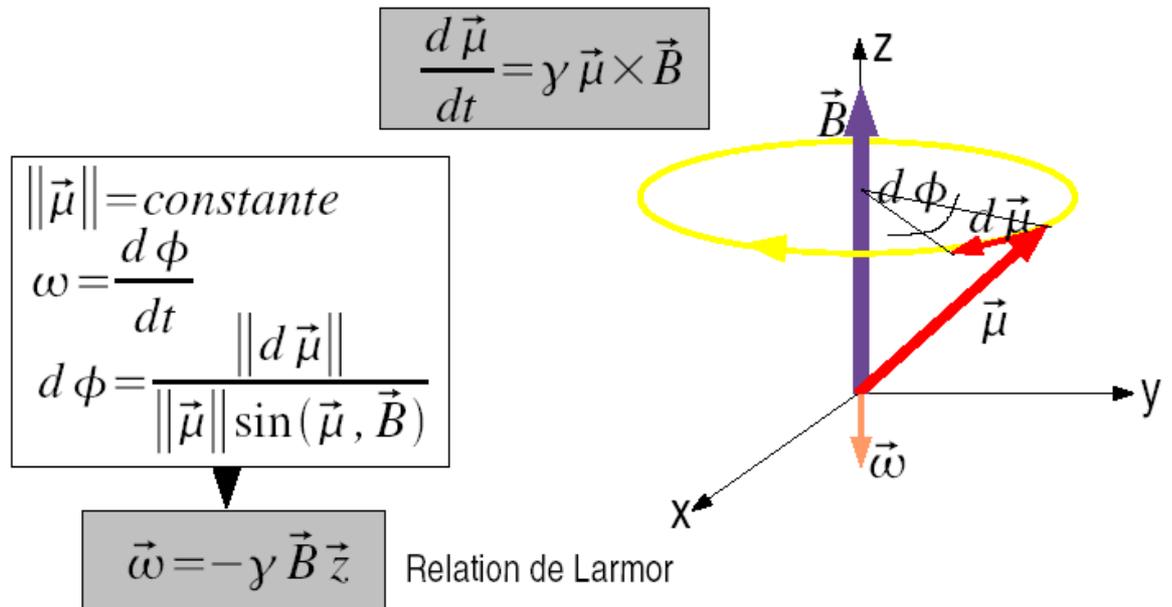


Fig 1 : description du mouvement du moment magnétique dans un champ B_0

L'ensemble des spins contenus dans un voxel de volume V est appelé isochromate. A l'échelle du voxel, on parlera alors de l'aimantation nucléaire macroscopique \vec{M}_0 correspondant à la somme vectorielle des moments magnétique nucléaire : $\vec{M} = \frac{1}{V} \sum \vec{\mu}_i$

Soit \vec{M}_z la composante longitudinale de l'aimantation et $\vec{M}_{xy} = M_x \vec{x} + M_y \vec{y}$ la composante transversale. A l'état d'équilibre dans le champ \vec{B}_0 , la projection transversale de l'aimantation est nulle en raison d'une distribution aléatoire de la phase des spins dans le plan transversale. L'aimantation est donc alignée avec \vec{B}_0 .

En présence d'un champ \vec{B}_0 , la répartition quantique des spins $1/2$ des protons se fait suivant 2 niveaux d'énergie, parallèle et anti-parallèle, séparés par $\Delta E = \hbar \omega$ avec un excès très léger de spins sur le niveau de basse énergie (parallèle) $\approx N_p \frac{\hbar \omega}{2kT}$.

L'aimantation \vec{M}_0 résulte de cet excès de spins sur le niveau d'énergie parallèle et est proportionnel à $\frac{\rho B_0}{T}$.

3 Effet d'une impulsion radiofréquence \vec{B}_1 sur un spin

Pour simplifier la suite du cours, on considérera le repère de référence $\mathcal{R}' (x', y', z')$ tournant suivant l'axe de rotation $\vec{\Omega}$ tel que $\vec{\Omega} = \vec{\omega}$

A l'équilibre thermique, l'aimantation est alignée avec le champ \vec{B}_0 . Sa valeur est très faible, de telle sorte que l'on ne peut pas la mesurer. Lorsque l'on applique l'impulsion RF \vec{B}_1 pendant la durée τ , l'aimantation \vec{M} tourne autour de \vec{B}_{eff} dans \mathcal{R}' d'un angle appelé angle de basculement $\alpha = \gamma B_{eff} \tau$. Il en résulte une composante transversale de l'aimantation et un signal temporel mesurable en RMN (voir Fig 2).

On considère par exemple qu'une impulsion rf de 90° selon \vec{x}' correspond à un angle de basculement de 90° et à un champ \vec{B}_1 parallèle à \vec{x}' .

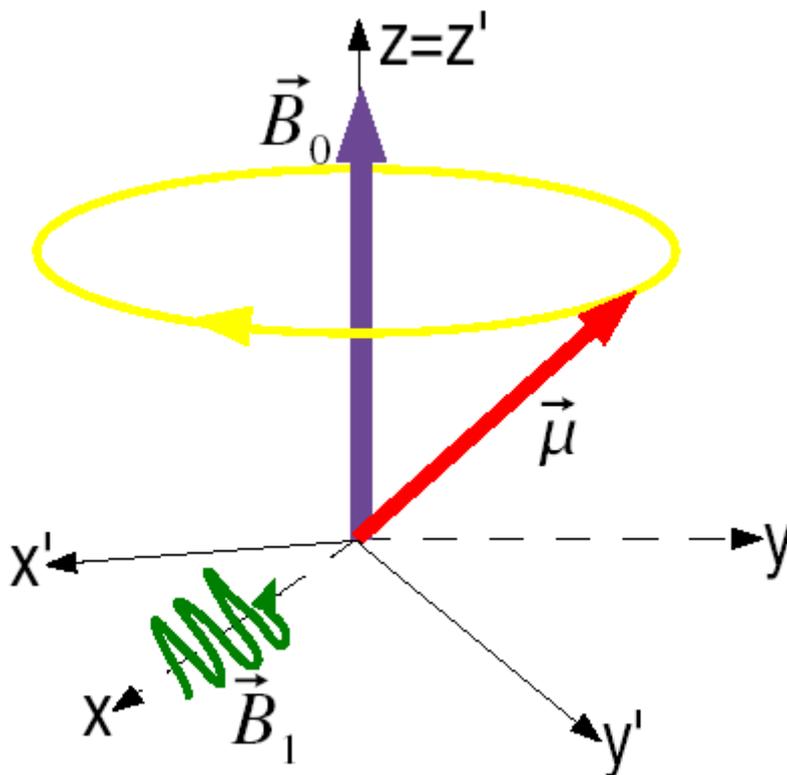


Fig 2 : Bascule de l'aimantation suite à l'application d'un champ magnétique \vec{B}_1

4 Phénomènes de relaxation et équation de Bloch

Supposons que l'équilibre de l'aimantation soit perturbé par une impulsion RF. Si l'on néglige l'interaction des protons avec leur environnement, l'équation du mouvement s'écrit :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \wedge \vec{B}_{ext}$$

La présence du champ magnétique statique \vec{B}_0 entraîne le retour de l'aimantation à sa position d'équilibre \vec{M}_0 .

La repousse de la composante longitudinale (fig 3) est un phénomène de relaxation résultant de l'interaction des spins avec le réseau. L'équation caractérisant cette relaxation est :

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z)$$

T_1 est le temps de relaxation spin-réseau.

La solution est du type : $M_z(t) = M_z(0)e^{-t/T_1} + M_0(1 - e^{-t/T_1})$

La décroissance de l'aimantation transversale (fig 4) résulte d'un déphasage des spins dans le plan transversal, à la suite de deux types d'interaction différents. L'interaction des spins entre eux entraîne un phénomène de relaxation décrit par un temps T_2 , temps de relaxation spin-spin. Il existe un déphasage supplémentaire des spins dû aux inhomogénéités du champ magnétique et aux effets de susceptibilité magnétiques de l'échantillon. Cette relaxation est caractérisée par un temps de relaxation supplémentaire T_2' et l'on considère alors T_2^* le temps de relaxation global défini par :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2'} + \frac{1}{T_2}$$

L'équation caractérisant la relaxation transversale est : $\frac{dM_{xy}}{dt} = -\frac{1}{T_2} M_{xy}$

La solution est du type : $M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-t/T_2}$

Les différents temps de relaxation sont déterminés expérimentalement. T_1 et T_2 dépendent des tissus considérés, comme cela est résumé dans le tableau suivant :

Tissus	T_1 (ms)	T_2 (ms)
Matière grise	950	100
Matière blanche	600	80
Muscle	900	50
CSF	2600	2200
Graisse	250	60
Sang	1200	100-200
Eau	2600	1370

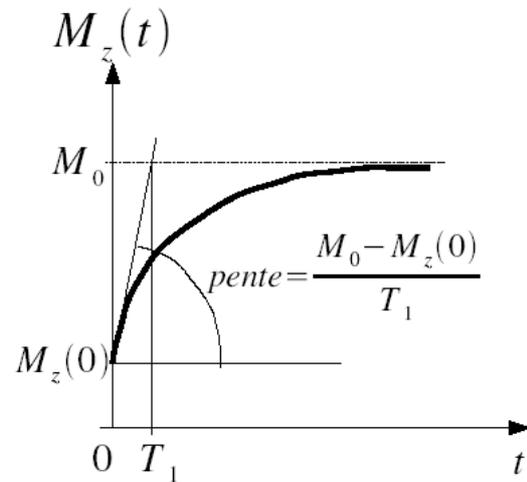
Tableau 1 : Temps de relaxation des différents tissus biologiques à 37°C et de l'eau à 22°C à 1,5T.

Interaction spin/milieu et aimantation longitudinale:

(si \vec{B}_{ext} parallèle à \vec{z})

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z)$$

$$M_z(t) = M_z(0) e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right)$$



T_1 : temps de relaxation longitudinale (ou spin-réseau)

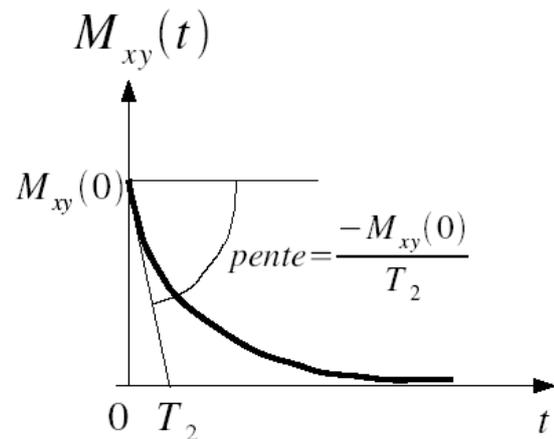
Fig 3 : Retour à l'équilibre de l'aimantation longitudinale selon le temps de relaxation T_1 .

Interaction spin/spin et aimantation transversale:

(si \vec{B}_{ext} parallèle à \vec{z})

$$\frac{d\vec{M}_{xy}}{dt} = \gamma \vec{M}_{xy} \times \vec{B}_{ext} - \frac{1}{T_2} \vec{M}_{xy}$$

$$\left(\vec{M}_{xy}(t)\right)' = \vec{M}_{xy}(0) e^{-\frac{t}{T_2}}$$



T_2 : temps de relaxation transversale (ou spin-spin)

Fig 4 : Décroissance progressive de l'aimantation transversale suivant le temps de relaxation T_2 .

II- Signal RMN et méthodes d'acquisition

A la suite de l'impulsion RF, on a créé une composante transversale de l'aimantation. A l'arrêt de l'excitation, cette aimantation revient à sa position d'équilibre en décrivant un mouvement complexe à la vitesse ω_0 . On peut la décomposer en une composante

longitudinale qui va croissant vers sa position d'équilibre (fig 3), et une composante transversale qui va décroissant vers sa position d'équilibre, c'est-à-dire 0. C'est cette composante qui, en tournant à la vitesse ω_0 « devant » la bobine de réception induit par induction de Faraday un courant créant un signal sinusoïdal amorti à la pulsation ω_0 . C'est le signal RMN que l'on mesure en amplitude et phase quelques temps après l'impulsion RF d'excitation.

1 La FID ("Free Induction Decay")

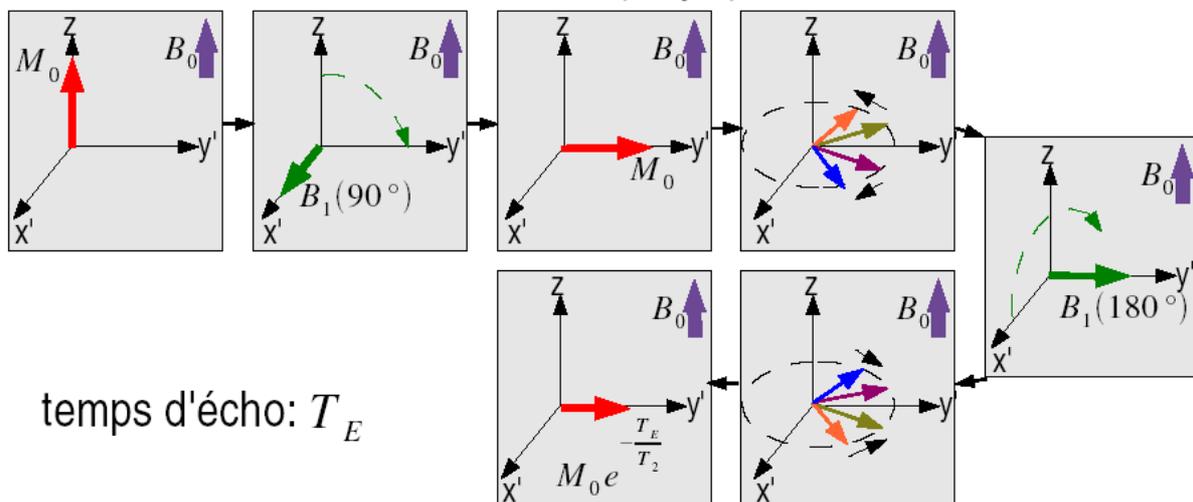
La FID est le signal résultant de la décroissance (en T_2 ou T_2^*) de l'aimantation transversale qui a lieu après chaque impulsion RF. Ce signal est en phase (maximal) à $t=0$ (juste après l'impulsion RF) et déphase jusqu'à la fin de l'intervalle de répétition (ou il devient nul si le T_R est grand devant T_2^*). La même antenne peut être utilisée pour l'émission ou la réception, même si pour certaines applications on préférera utiliser des antennes différentes pour à la fois optimiser l'homogénéité du signal en émission et la sensibilité de détection en réception. Afin de protéger le récepteur, comme la puissance d'émission est très supérieure à la puissance reçue, il est impossible d'enregistrer le signal au moment de l'émission, c'est-à-dire au moment où le signal FID est maximal. Afin d'enregistrer un signal le plus important possible, on enregistre non pas la FID mais un écho.

2 L'écho de spin

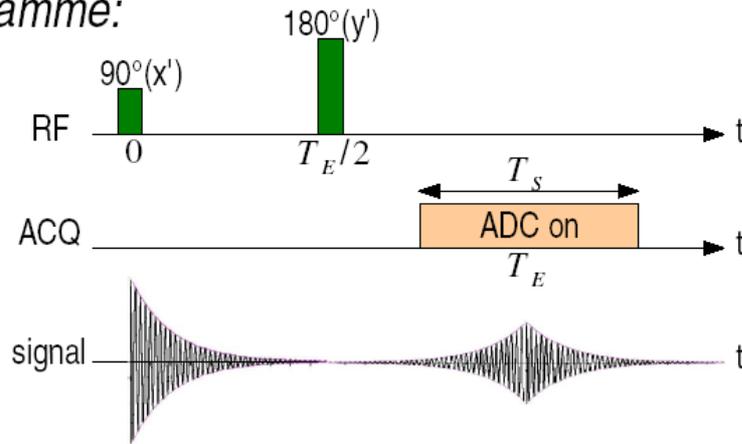
Le principe de l'écho de spin est le suivant (Fig 5) : après avoir basculé l'aimantation dans le plan transversal par une impulsion 90° selon l'axe \bar{x}' , les spins soumis à un champ local δB_0 ont acquis au temps t une phase additionnelle $\delta\omega_0 t$. En appliquant à l'instant t une impulsion de 180° selon l'axe \bar{y}' , les phases des spins s'orientent en sens inverse et se rephase à l'instant $2t$. Un écho de spin permet donc de compenser le déphasage dû aux inhomogénéités du champ B_0 . Une séquence pour laquelle on acquiert cet écho est appelée séquence d'écho de spin ou séquence spin-écho.

Séquence d'écho de spin simple:

Schéma dans le repère tournant ($0x'y'z'$):



Chronogramme:



T_E : temps d'écho

T_S : temps d'échantillonnage

Fig 5 : schémas de principe et chronogramme d'une séquence d'écho de spin simple.

3 L'écho de Hahn

L'écho de Hahn est un écho de spin qui a lieu à la suite de deux impulsions d'excitation de 90° . L'amplitude de cet écho est inférieure à celle de l'écho de spin.

4 L'écho stimulé

L'écho stimulé est un écho de spin qui a lieu à la suite de trois impulsions d'excitation de 90° . La première impulsion génère un FID, la deuxième impulsion génère une aimantation longitudinale à partir de la FID et la troisième impulsion génère une seconde FID à partir de cette aimantation longitudinale, ce qui forme l'écho stimulé. Plusieurs impulsions RF successives, d'un angle de basculement quelconque conduisent à la formation de plusieurs échos.

III- Codage spatial du signal et construction d'une image par IRM

Le signal RMN ne permet pas de localiser ses sources. En effet les dimensions de l'objet d'intérêt sont petites devant sa longueur d'onde qui est de l'ordre de quelques mètres à 1,5T ou 3T. On peut en revanche connaître avec une grande précision les fréquences qui le composent. Lauterbur a émis l'idée en 1973 d'attribuer artificiellement des fréquences de Larmor légèrement différentes à des zones adjacentes de l'image étudiée, et ainsi d'effectuer un encodage en fréquence de l'image recherchée.

1 Sélection d'une coupe

Si on applique un gradient de champ magnétique dans la direction du champ statique \vec{B}_0 tel que $\vec{B}(z) = B_0\vec{z} + zG_z\vec{z}$, on fait varier linéairement selon l'axe \vec{z} les fréquences de Larmor des protons du corps étudié ($\omega(z) = \omega_0 + \gamma zG_z$). Dans ces conditions, l'impulsion

d'excitation de fréquence f ne bascule que les protons d'une tranche donnée, perpendiculairement à \vec{B}_0 , telle que $f=f(z)$ (condition de résonance). L'épaisseur de la coupe dépend de l'intensité du gradient appliqué et de la bande passante BW de l'impulsion RF (voir fig 6):

$$\Delta z = \frac{BW}{\gamma G_z}. \text{ Le signal émis lors de la relaxation provient alors exclusivement de cette}$$

tranche, et va permettre la construction d'une image 2D.

Pour exciter une tranche $\left[z - \frac{\Delta z}{2}; z + \frac{\Delta z}{2} \right]$, l'impulsion RF doit être, dans le domaine

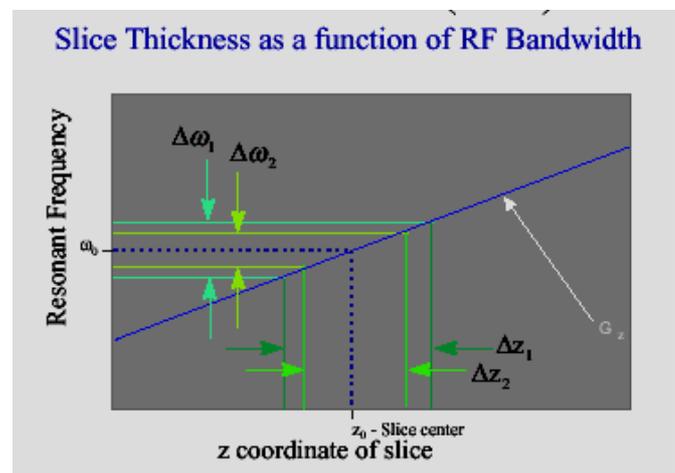
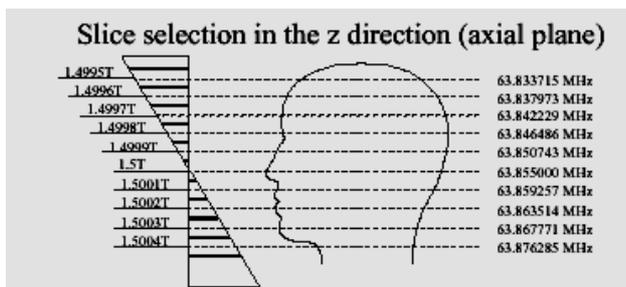
fréquentiel une fonction boxcar $\left[f - \frac{BW}{2}; f + \frac{BW}{2} \right]$, ce qui correspond à une fonction « sinus cardinal » dans le domaine temporel.

Si l'impulsion RF est appliquée pendant τ_{rf} , l'angle de basculement et la puissance de l'impulsion RF s'expriment :

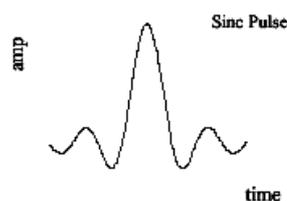
$$\alpha = \gamma B_1 \tau_{rf}$$

$$\text{Puissance} = B_1^2 \tau_{rf}$$

Pour l'acquisition de la coupe, nous nous plaçons après l'impulsion d'excitation et considérons le signal émis par la tranche sélectionnée dans le référentiel tournant. Pour simplifier les explications nous ne tenons pas compte des phénomènes de relaxation (on suppose donc que les aimantations sont constantes), et que le champ magnétique \vec{B}_0 et parfaitement homogène.



Time Domain



Frequency Domain

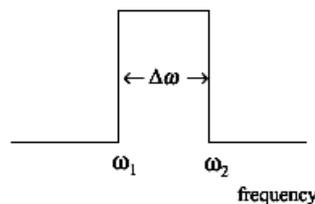


Fig 6 : principes de la sélection d'une coupe en IRM 2D

2 Image d'une ligne

Pour acquérir une coupe, deux gradients de champ supplémentaires, parallèle à \vec{B}_0 , vont être appliqués (codant pour les deux directions de l'espace restantes). Posons :

$$k_x(t) = \int_0^t \gamma G_x(t') dt' = \gamma G_x t$$

$$k_y(t) = \int_0^t \gamma G_y(t') dt' = \gamma G_y t$$

si les gradient sont constants pendant t.

L'application d'un gradient de champ magnétique selon G_x pendant un temps t entraîne une distribution des fréquences de résonance selon l'axe \vec{x} : $\omega(x) = \gamma x G_x$ et l'acquisition d'une phase différente des spins selon leur position x. Le signal émis au temps t par un élément de volume dx situé en x peut se décrire sous a forme complexe :

$$dS(x,t) = \rho dx e^{i \left[\int_0^t \gamma x G_x(t') dt' \right]}$$

ou ρ est la densité de spin.

Le signal issu de l'ensemble de l'objet à t s'écrit :

$$s(t) = \int_{x_{\min}}^{x_{\max}} dS(x,t) = \int_{x_{\min}}^{x_{\max}} \rho(x) e^{ik_x x} dx$$

En supposant la densité de spin nulle en dehors de la coupe, on obtient :

$$S(k_x) = \int_{-\infty}^{+\infty} \rho(x) e^{ik_x x} dx$$

Cette expression n'est autre que la transformée de Fourier de $\rho(x)$

Si on échantillonne le signal à des intervalles de temps réguliers t_{ech}

Pendant l'application d'un gradient G_x constant, on balaie régulièrement k_x

$$\Delta k_x = \gamma G_x t_{ech}$$

L'image de la ligne originale est finalement obtenue par transformation de Fourier inverse de l'expression $S(k_x)$.

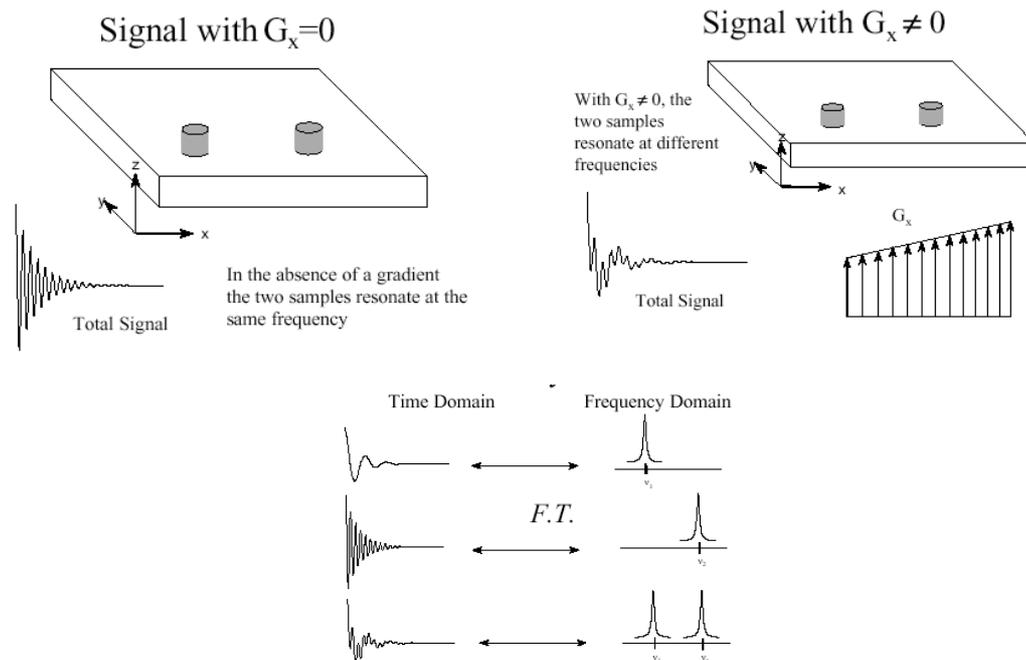


Fig 7 : principes de l'encodage par la fréquence

3 Image 2D

Le même principe d'encodage peut être étendu à l'axe \vec{y} . On applique un gradient de champ magnétique G_y , avant chaque échantillonnage. Au moment où on échantillonne le signal, les spins ont acquis une phase différente, fonction de leur position y . En appliquant des gradients G_y différents (l'écart entre deux gradients successifs ΔG_y étant constant) pendant un temps constant τ (à la suite duquel on échantillonne le signal) on balaie régulièrement k_y :

$$\Delta k_y = \gamma \Delta G_y \tau$$

Le signal issu de l'ensemble de l'objet à t s'écrit :

$$S(k_x, k_y) = \iint \rho(x, y) e^{i(k_x x + k_y y)} dx dy$$

L'image 2D de la coupe est finalement obtenue par double transformation de Fourier inverse de l'expression $S(k_x, k_y)$.

4 L'espace de Fourier

Le signal RMN issu de l'objet est par conséquent la transformée de Fourier de la densité de spin de l'objet. Comme le signal est détecté de façon discrète (on échantillonne le signal pour des valeurs (k_x, k_y) non continues), les images produites à partir de ces échantillons ont une nature discrète sous forme de pixels.

Le domaine de définition du signal est appelé espace des k ou espace de Fourier. Un point de l'espace des k a pour coordonnées (k_x, k_y) . Une ligne de l'espace des k consiste en une série de points discrets, de coordonnées (k_x, k_y) avec k_y fixe et k_x variant.

Lorsque l'on a acquis précédemment une ligne de l'image, on a en fait acquis une ligne de l'espace des k à plusieurs colonnes de largeur Δk_x . Lorsque l'on a acquis l'image en 2D, on a en fait acquis plusieurs lignes de l'espace des k , de largeur Δk_y .

Il est naturel de se placer dans l'espace de Fourier en IRM car le signal tel qu'il est acquis fait directement intervenir les fréquences spatiales (par transformée de Fourier). Or, les valeurs des k correspondent effectivement aux fréquences spatiales de l'objet. Aux faibles valeurs de k correspondent les basses fréquences spatiales de l'objet, qui décrivent sa forme générale. Aux hautes valeurs correspondent les fréquences spatiales élevées, qui permettent la définition des détails de l'objet observé.

Le théorème de Shannon donne la limite supérieure des fréquences spatiales correctement identifiées (fréquence de Nyquist) :

$$f_{nyquist} = \frac{1}{2} f_{éch}$$

Finalement, la première étape de discrétisation des données est l'échantillonnage du signal durant chaque fenêtre de lecture (parcours selon k_x). Le parcours du plan de Fourier selon la deuxième dimension (k_y) est conçu comme l'acquisition d'un nombre fini de lignes.

Il existe différentes méthodes pour acquérir en entier l'espace de Fourier. Dans toute la suite, on suppose qu'on acquiert une ligne de l'espace k après chaque impulsion RF.

5 Les gradients

Le gradient G_z s'appelle le gradient de sélection de coupe. Le gradient G_x s'appelle le gradient de lecture. En appliquant ces deux gradients, on effectue successivement une sélection de la coupe puis un encodage en fréquence. Le gradient G_y s'appelle le gradient d'encodage en phase. En l'appliquant, on effectue ce que l'on appelle un encodage de phase.

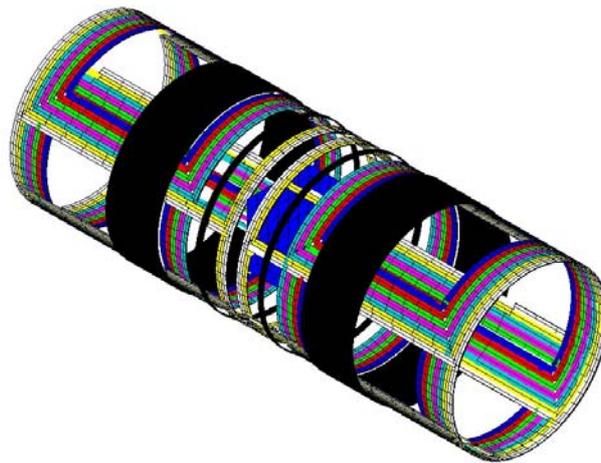


Fig 8 : Schéma d'un système de gradients IRM.

6 Paramètres d'acquisition

Il existe deux types de coupes (oblique ou non oblique) selon le gradient de sélection appliqué. Pour les coupes simples, le gradient de sélection de coupe est selon une direction de l'espace. On distingue alors les coupes axiales (axe z), sagittales (axe y), ou coronales (axe x). Pour les coupes obliques, le gradient de sélection de coupe est une combinaison des trois gradients.

L'IRM permet l'acquisition d'un volume complet, soit par l'acquisition de coupes 2D successives, soit par l'acquisition directe d'un volume 3D. Dans ce cas la séquence contient un gradient de sélection de coupe pour exciter une coupe d'épaisseur correspondante au volume d'intérêt, puis un gradient d'encodage par la fréquence (G_x) et 2 gradients d'encodage par la phase (G_y et G_z). Dans ce cas, l'espace de Fourier associé au volume est 3D et les images sont reconstruites par transformée de Fourier inverse 3D.

Classiquement, les dimensions de l'image 2D sont caractérisées par :

- La matrice de l'image (N_x, N_y)
- Le champ de vue en x et y (FOV_x, FOV_y)
- Le nombre de coupes
- La résolution spatiale de l'image qui est fonction de la taille des pixels ($\Delta x, \Delta y$) et de l'épaisseur de coupe (Δz)

Les paramètres associés au déroulement temporel d'une acquisition sont :

- T_{read} : temps de lecture d'une ligne d'encodage en fréquence, c'est-à-dire temps d'application du gradient de lecture)
- τ : temps d'application du gradient d'encodage en phase
- T_R : temps de répétition : délai entre deux impulsions RF successives
- T_{acq} : temps d'acquisition d'une coupe

Les principales relation entre les paramètres d'acquisition ci-dessus sont les suivantes :

$$FOV_i = N_i \Delta_i = \frac{2\pi}{\Delta k_i}$$

$$f_{éch} = \gamma G_x FOV_x$$

$$T_{read} = N_x t_{éch} = \frac{N_x}{f_{éch}}$$

$$\Delta_x = \frac{2\pi}{\Delta k_x N_x} = \frac{1}{\gamma G_x T_{éch}}$$

$$\Delta_y = \frac{2\pi}{\Delta k_y N_y} = \frac{1}{\gamma \Delta G_y \tau N_y}$$

$$T_R \geq T_{read} + \tau$$

$$T_{acq} = N_y T_R$$

A titre d'exemple, voici quelques valeurs utilisées classiquement en IRM.

Pour exciter une coupe de 5 mm d'épaisseur, située en $z=10$ cm au moyen d'une impulsion RF de 2000Hz de bande passante, l'intensité du gradient de sélection de coupe doit être fixé à $9,39 \text{ mT.m}^{-1}$. La fréquence sur laquelle doit être centrée l'excitation RF dans le domaine tournant est de 4.10^4 Hz. La fréquence réellement émise à 1,5T est de 63,9009MHz.

Pour une matrice 128×128 de pixels carrés de dimensions 2mm, acquise avec un T_{read} de 5ms, le FOV est de 25,6cm, la fréquence d'échantillonnage de $2,56.10^4$ Hz, le gradient de lecture de $2,35 \text{ mT.m}^{-1}$.

Un critère essentiel pour évaluer la qualité de l'image est le rapport signal sur bruit. Le signal S d'un voxel d'une image reconstruite est proportionnel au volume du voxel, V_{vox} , et au nombre de points échantillonnés $N_s = N_x N_y$.

Le bruit B est proportionnel à la racine carrée de la bande passante de la bobine de réception, Bw , et à la racine carrée de N_s .

$$\frac{S}{B} \propto V_{vox} \sqrt{\frac{N_s}{Bw}}$$

IV- Un exemple de séquence en écho de gradient

Nous avons vu au chapitre 2 comment un écho pouvait être généré à partir d'une impulsion d'inversion de 180° . De la même façon, un gradient inversé peut être utilisé pour acquérir un écho de gradient. A la suite de l'impulsion RF, les spins déphasent dans le plan transversal avec une vitesse de rotation dépendant de leur localisation. Si on arrive, à un temps t , à inverser le sens de rotation des spins, à $2t$ les spins auront rephasés. Cela conduira à un écho. Lors de l'acquisition de l'image, la vitesse de rotation des spins dans le référentiel tournant est proportionnelle à leur position et aux gradients de champs magnétiques (plus particulièrement au gradient de lecture). Par conséquent, si on inverse le gradient de lecture, on inverse le sens de rotation de spins. C'est pourquoi l'écho ici considéré est appelé écho de gradient. Les séquences pour lesquelles on acquiert cet écho sont appelées séquences d'écho de gradient.

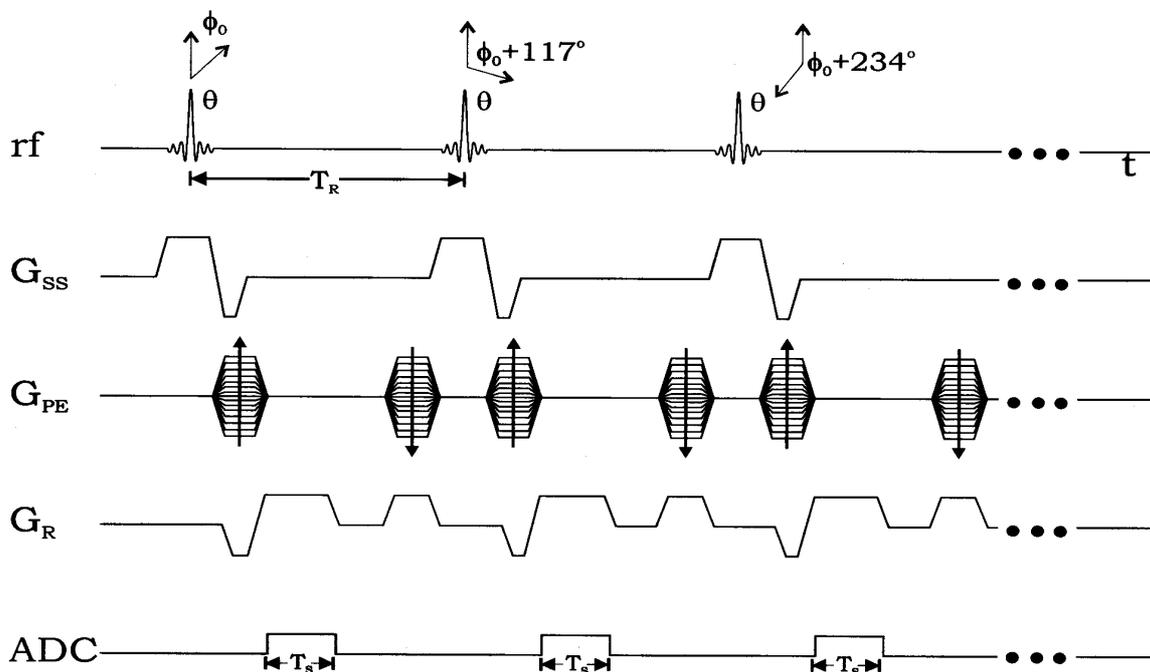


Fig 9 : chronogramme d'une séquence d'écho de gradient de type FLASH. On remarquera en particulier les gradients "rewinders" pour rephaser les spins dans direction d'encodage en phase et atteindre le régime stationnaire, ainsi que les gradients "spoilers" pour déphaser les spins contribuant à une aimantation transverse résiduelle en fin de cycle.

Le déroulement d'une séquence d'écho de gradient (Fig 9) repose sur les 3 étapes décrites précédemment pour la localisation spatiale du signal. On applique tout d'abord le gradient de sélection de coupe G_{SS} en même temps que l'impulsion RF, pendant τ_{rf} . On excite alors une tranche de l'objet à imager. Le gradient de sélection de coupe est inversé juste après l'arrêt de l'impulsion, pendant $\tau_{rf}/2$, afin de supprimer les différences de phase entre les spins de la coupe, leur phase étant fonction de leur position. Après que le gradient de sélection de coupe soit éteint, on applique le gradient d'encodage en phase G_{PE} , pendant un temps fini τ_{rf} . La

valeur du gradient dépend de la ligne de l'espace des k que l'on veut acquérir. Cette étape constitue l'encodage de phase. On applique ensuite le gradient de lecture G_R , d'abord négativement pendant $T_s/2$, puis positivement pendant T_s , afin de pouvoir acquérir un écho de gradient. Pendant l'application positive de ce gradient, on acquiert le signal à plusieurs instants (on balaie la ligne de l'espace des k) durant la fenêtre de lecture ADC. La séquence est alors caractérisée par un temps de répétition (TR) qui est le délai entre deux répétitions successives et un temps d'écho (TE) qui est le temps correspondant au centre de la fenêtre temporelle de lecture du signal par rapport à l'impulsion RF.

V- L'écho planar

En 1977, Mansfield proposa une technique d'imagerie rapide, dite « écho planaire » ou EPI (Echo Planar Imaging). Cette technique permet de réduire les temps d'acquisition jusqu'à quelques dizaines de millisecondes par coupe, en permettant l'acquisition d'une image après une seule impulsion d'excitation.

Le procédé est le suivant : l'acquisition se fait sur toute la période d'évolution du gradient de lecture, mais celui-ci oscille rapidement d'une amplitude positive à une amplitude négative, décrivant chaque ligne de l'espace de Fourier dans un sens puis dans l'autre. Le gradient de codage de phase est constitué de petits « blips » qui permettent de passer d'une ligne à l'autre dans l'espace k .

L'avantage essentiel de l'EPI est qu'il s'agit d'une séquence rapide. Des images de résolution spatiale de l'ordre du mm peuvent être acquises en quelques dizaines de millisecondes. Il s'agit cependant d'une technique très contraignante au niveau de l'instrumentation IRM, particulièrement concernant le système de gradients (bobines et alimentations électriques de puissance). Par ailleurs, les images obtenues contiennent quelques artefacts caractéristiques de l'EPI qu'il est nécessaire de prendre en compte.

Un des principaux défauts de la méthode est sa grande sensibilité aux effets d'« off résonance ». En effet, un spin qui évolue en dehors de sa fréquence de résonance accumule une erreur de phase pendant tout le déroulement d'un train d'échos. De par la lecture du signal, l'accumulation de cette erreur de phase va être d'autant plus forte dans la direction de phase. Sur l'image reconstruite, ceci va se traduire par un positionnement erroné des spins « off résonance ». On parle d'artefact de distorsion géométrique. Ce problème est particulièrement rendu visible des interfaces tissu/air, ou tissu/os ou des différences de susceptibilité magnétique provoquent alors une hétérogénéité de champ, et donc des déphasages comme décrit précédemment. Les séquences d'écho de gradient sont plus sensibles à ces artefacts. Ceci a pour conséquence la difficulté à faire des images de certaines régions où les interfaces sont nombreuses, telles les orbites, avec une séquence EPI. Il s'agit d'un problème plus sensible à champ élevé.

La loi de Lenz affirme qu'un changement de flux magnétique traversant une boucle induit un courant électrique dans cette boucle, créant lui-même un flux de champ magnétique s'opposant au premier. Par conséquent, l'alternance de gradients de champ magnétique dans une séquence d'imagerie va produire des courants, appelés courants de Foucault, dans les matériaux conducteurs du scanner qui décroissent avec des constantes de temps différentes et incontrôlées. Aujourd'hui, plusieurs solutions sont utilisées pour éliminer le problème de courants de Foucault des séquences d'imagerie. On utilise d'un part des bobines de gradients auto-protectrices, et d'autre part des unités de « préemphasis ». Il s'agit d'impulsions constituées de trois ou quatre exponentielles décroissantes, calibrées préalablement, qui sont ajoutées aux gradients trapézoïdaux pour compenser les effets liés aux courants de Foucault.

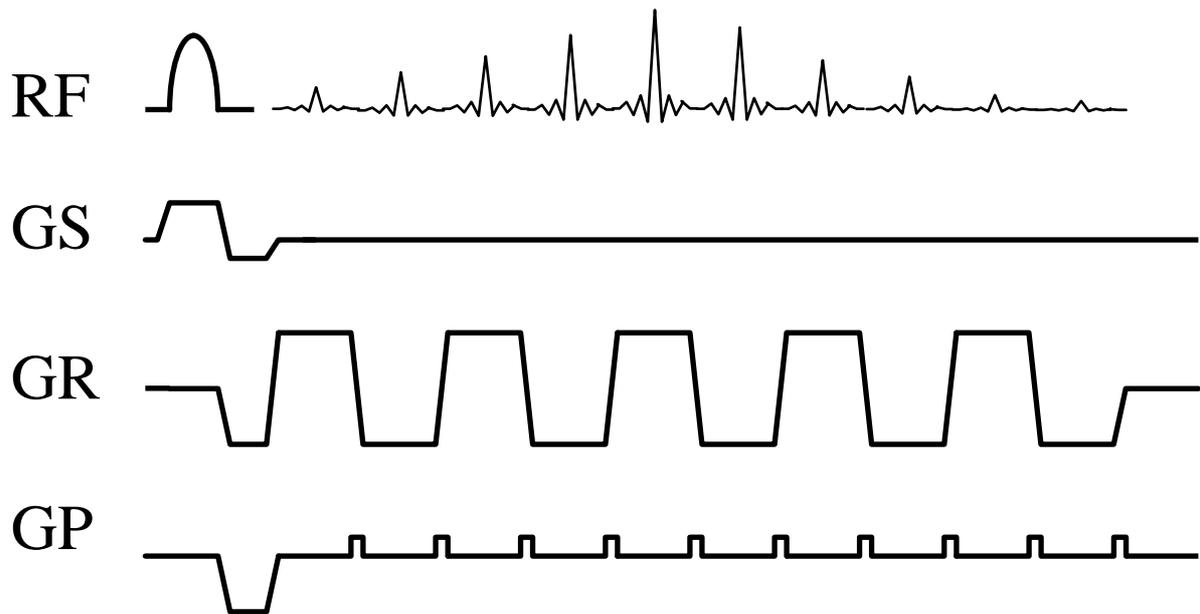


Fig 10 : Chronogramme d'une séquence EPI. Une seule impulsion RF permet d'acquérir une image complète. La taille de l'image dépend de la longueur du train d'écho EPI (axe GR et GP).

VI- l'IRMf

Décrite pour la première fois en 1992, l'IRM fonctionnelle cérébrale (IRMf) par effet BOLD a connu un succès très rapide, devenant en quelques années la technique la plus utilisée pour détecter, tout en localisant, les activations cérébrales chez l'homme. Ce succès s'explique grâce à la simplicité de mise en œuvre de la technique, à sa totale innocuité (la méthode est non invasive) et par le large parc d'imageurs dans les hôpitaux venant compléter celui des laboratoires et recherche. De plus, sa résolution spatiale (millimétrique), sa sensibilité (suffisante pour analyser des données à l'échelle d'un individu) et sa résolution temporelle sont bien plus importantes que celles obtenues avec la majorité des autres techniques d'imagerie comme la TEP ou la MEG.

Plusieurs paramètres contribuent à l'existence du contraste BOLD dans les images IRM correctement paramétrées :

- les propriétés paramagnétiques de la déoxyhémoglobine opposées au diamagnétisme de l'oxyhémoglobine
 - la compartimentation du tissu cérébral
 - l'importante densité et l'architecture des microvaisseaux (dont l'orientation est dispersée dans toutes les directions de l'espace)
 - l'existence, au niveau du tissu cérébral, à la suite d'une augmentation d'activité neuronale, d'une importante élévation du débit sanguin local contrastant avec une élévation très limitée de la consommation en oxygène, induisant une élévation locale de la concentration en oxyhémoglobine.

1 Hémoglobine et paramagnétisme

L'hémoglobine est une macromolécule présente à haute concentration dans les globules rouges qui assure en particulier le transport de l'oxygène dans le sang. Cette macromolécule

est composée de quatre chaînes protéiques qui comportent chacune un groupe hème, lequel est centré un atome de fer sur lequel peut se fixer une molécule d'oxygène. Lorsque l'atome de fer est lié à une molécule d'oxygène, l'hème est diamagnétique : son influence sur le champ magnétique alentour est extrêmement faible. Par contre dans sa forme désoxygénée, l'hème possède quatre électrons célibataires qui lui donnent des propriétés paramagnétiques. La présence de déoxyhémoglobine dans le sang influence le signal de RMN provenant des protons de l'eau contenue dans le sang et dans les tissus environnants.

Au niveau du tissu proche d'un vaisseau, la différence de susceptibilité magnétique entre le vaisseau et le tissu environnant diamagnétique induit un gradient local de champ magnétique qui s'étend au-delà de la paroi vasculaire. Dans ce gradient périvasculaire dont l'étendue dépend du diamètre du vaisseau et de la concentration en déoxyhémoglobine, les spins des protons du tissu environnant subissent des phénomènes de diffusion et de déphasage. Le phénomène de déphasage en champ statique résulte, dans un tissu traversé par un gradient de champ magnétique, du déphasage des tissus transversales que produit l'étalement (par ce gradient) des fréquences de précession des spins du tissu. Il se traduit par un effet T2' (la valeur moyenne du T2' du tissu diminue en présence de déoxyhémoglobine). Le phénomène de diffusion des molécules d'eau dans le gradient de champ magnétique entraîne une diffusion des spins. Il se traduit par un effet de T2 (la valeur moyenne du tissu diminue en présence de déoxyhémoglobine).

Dans le sang, le paramagnétisme de la déoxyhémoglobine se traduit par des effets de susceptibilité. Comme précédemment, la présence de gradients locaux de champ magnétique entraîne un déphasage rapide des aimantations transversales, ce qui se traduit par un effet de T2'. On observe également un léger effet T2 au niveau du sang. De plus, on observe un décalage de la fréquence de résonance des spins dû à une variation locale de la susceptibilité. Les interactions de type dipolaire sont quasiment inexistantes (ce qui pourrait s'expliquer entre autres par l'inaccessibilité de l'atome de fer pour les molécules d'eau), ce qui se traduit par une relaxation longitudinale (T1) inchangée. L'augmentation de concentration en déoxyhémoglobine du sang s'accompagne donc d'un décalage de la fréquence de résonance des spins du sang et surtout d'un raccourcissement du T2 et du T2' du tissu environnant et du sang. Ceci entraîne une décroissance plus rapide des signaux RMN issus des tissus et des vaisseaux dans le cas de l'utilisation d'une séquence sensible aux variations de T2*.

2 Caractéristiques du sang dépendantes de l'oxygénation

La différence de susceptibilité entre les globules rouges totalement désoxygénés, $\chi_{déoxy}$ et les globules rouges totalement oxygénés, χ_{oxy} , a été mesurée (Weisskoff et al, 1992) :

$$\chi_{déoxy} - \chi_{oxy} = 4.\pi.0,18 \text{ ppm par unité d'hématocrite.}$$

Le sang peut être considéré comme un système à deux compartiments, le plasma et les globules rouges. La fraction du volume des globules rouges sur le volume total est appelé hématocrite (typiquement Hct=0,4). Le niveau d'oxygénation des globules rouges est noté Y. Les susceptibilités du sang et du plasma sont notées χ_{sang} et χ_{plasma}

La susceptibilité du système peut être modélisée par :

$$\chi_{sang} = H_{ct} = [Y\chi_{oxy} + (1-Y)\chi_{déoxy}] + (1-H_{ct})\chi_{plasma}$$

On modélise la dépendance des taux de relaxation transversale du sang vis-à-vis de l'oxygénation du sang de la façon suivante (Haacke et al 1999) :

$$R_2 = \frac{1}{T_2} = R_{2,0} + a(1-Y) + b(1-Y)^2$$

$$R_2^* = \frac{1}{T_2^*} = R_{2,0}^* + a^*(1-Y) + b^*(1-Y)^2$$

Les valeurs trouvées expérimentalement sont données dans le tableau 1.

3 Compartimentation du tissu cérébral

On peut décrire le tissu cérébral par un modèle à quatre compartiments (Hoogenraad et al 2001) : un compartiment intravasculaire (le sang) et trois compartiments extravasculaires (la matière grise, matière blanche, et le fluide cérébrospinal). Le signal RMN issu d'une région corticale peut être considéré comme la somme vectorielle des contributions des différents tissus :

$$\vec{S}_{total} = \sum_{tissus} \lambda_i \vec{S}_i$$

λ_i désigne la fraction volumique du tissu i .

\vec{S}_i est proportionnel à ρ_i , la densité de spins du tissu i relativement à celle de l'eau pure.

La variation de la concentration du sang en déoxyhémoglobine entraîne une variation des signaux RMN provenant du sang et du tissu environnant, pour des séquences sensibles aux variations de T_2^* . Le tissu environnant, pour des séquences sensibles aux variations de T_2^* . Le tissu cérébral présente un réseau capillaire suffisamment dense pour que l'influence de la déoxyhémoglobine sur les spins des tissus environnants (via les gradients de champ magnétique dont nous avons parlé précédemment) concerne une fraction importante de l'eau tissulaire, ce qui conduit à une amplification notable des effets de la déoxyhémoglobine. Alors que cette protéine est contenue dans le secteur vasculaire, qui représente moins de 5% du volume tissulaire, l'action de son paramagnétisme s'étend à une grande quantité de tissu. Il a été observé que les tissus environnants des vaisseaux ont la même susceptibilité χ_{tissus} que le sang oxygéné. En supposant que la susceptibilité du plasma est égale à celle des globules rouges oxygénés, la différence de susceptibilité entre le sang et le tissu environnant est donnée par :

$$\Delta\chi = \chi_{sang} - \chi_{tissus} = \chi_{sang} - \chi_{oxy} = H_{ct} (1-Y)(\chi_{déoxy} - \chi_{oxy}) = 4\pi \cdot 0,18 H_{ct} (1-Y) ppm$$

4 Activité cérébrale

L'activité neuronale s'accompagne d'une importante élévation du flux sanguin local ('élévation notée A) et d'une élévation très limitée de la consommation en oxygène (élévation notée B-1) (Ogawa et al 1990). La saturation en oxygène peut être écrite :

$$Y = 1 - \frac{N_{déoxy}}{N_0}$$

où $N_{déoxy}$ est le nombre de molécules de déoxyhémoglobine et N_0 le nombre total de molécules d'hémoglobine.

$N_{\text{déoxy}}$ varie en fonction du flux sanguin et de la consommation en oxygène :

$$\Delta N_{\text{déoxy}} = N_{\text{déoxy}} \left(\frac{B}{1+A} - 1 \right)$$

$$d'ou : \Delta Y = \frac{-\Delta N_{\text{déoxy}}}{N_0} = \frac{1+A-B}{1+A} (1-Y)$$

La consommation d'oxygène lors de l'activation cérébrale change peu ($B-1$ est de l'ordre de 0), de telle sorte que :

$$\Delta Y = \frac{A}{1+A} (1-Y)$$

Lors de l'activation, le découplage apparent entre perfusion et consommation d'oxygène entraîne une diminution de la concentration de déoxyhémoglobine, d'où une modification significative de la saturation locale du sang en oxygène.

Au cours du repos : $Y_{\text{repos}}=0,55$

Au cours de l'activation pour $A=0,5$: $Y_{\text{act}}=0,7$

Cette variation du niveau d'oxygénation entraîne une variation des temps de relaxation T2 et T2* comme décrite précédemment ainsi qu'une variation de la susceptibilité magnétique du sang.

Finalement, lors d'une tâche où est stimulée une partie du cortex, la concentration en déoxyhémoglobine diminue dans les zones activées, l'oxygénation du sang augmente. Cela entraîne une diminution de la susceptibilité du sang, d'où une augmentation des temps de relaxation transversales et un léger décalage de la fréquence de résonance des spins du sang. Avec une séquence correctement paramétrée, on peut enregistrer une augmentation de signal dans les zones activées due à une augmentation du T2* (sang et tissus). L'évolution temporelle de la corrélation entre activité neuronale et changements hémodynamiques et métaboliques n'est pas encore complètement comprise. Pour une stimulation continue, on a observé que l'augmentation de signal se produit dans les zones activées entre 4 et 6s après le début de la stimulation. On observe ensuite un plateau pendant 8 à 10s, puis une décroissance retardée et amortie et enfin un redescende sous la ligne de base (repos) avant le retour au métabolisme d'équilibre.

Un examen d'IRMf consiste donc à répéter plusieurs fois l'acquisition du volume d'un cerveau en EPI en présence de stimulus afin d'échantillonner avec une résolution temporelle suffisante la réponse BOLD (Fig 11). Après analyse statistique, les cartes d'activation générées sont recalées sur des images anatomiques obtenues avec une séquence d'écho de gradient 3D T1 (Fig 12).

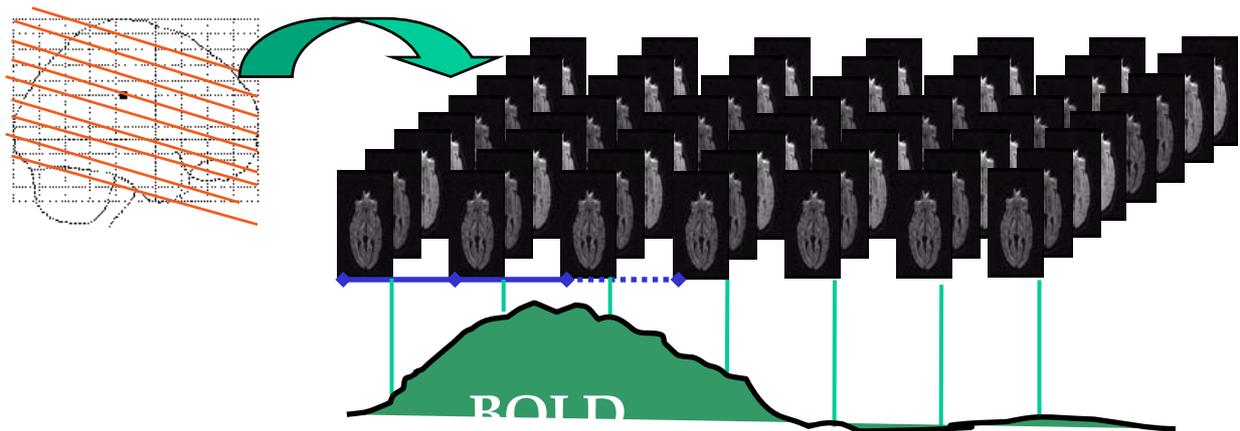


Fig 11 : Echantillonnage spatiale et temporel en IRMf

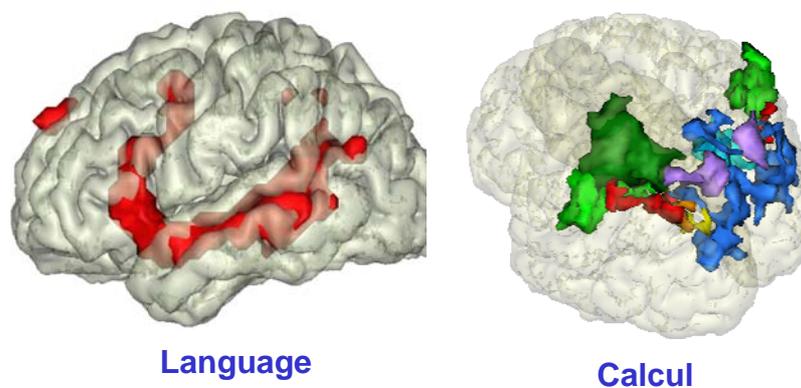


Fig 12 : exemples d'application en IRMf pour la détection des aires associées au langage et au calcul (images obtenues auprès de l'équipe INSERM U562, Service Hospitalier Frédéric Joliot, CEA, Orsay)

VII l'IRM de diffusion

La mesure par IRM du coefficient de diffusion dans les tissus biologiques repose sur le principe suivant : en présence d'un gradient de champ magnétique, les spins vont résonner à une fréquence différente, fonction de leur localisation spatiale, ils vont se déphaser entre eux. Ce gradient permet de « marquer » les spins selon leur position. On peut appliquer un schéma de « déphasage-rephasage » des spins à travers l'application de gradients successifs opposés. On « marque » tout d'abord la position initiale des spins ayant conservé leur position. En revanche, les spins ayant diffusé, donc ayant une position différente au moment du « démarquage » par rapport au « marquage », ne vont pas subir le même gradient de champ magnétique (dépendant de la position), et par conséquent ne vont pas être parfaitement rephasés. Il en résulte, au niveau de l'ensemble d'un voxel, un déphasage global qui va avoir pour conséquence une amplitude moins forte du signal à l'écho. La diminution de l'amplitude du signal sera dépendante de la proportion de spins ayant diffusé, c'est-à-dire au coefficient de diffusion.

1 Atténuation du signal de diffusion de RMN par la diffusion

En utilisant la première loi de Fick, on peut relier l'aimantation et la concentration d'une population de spins. En supposant qu'il n'y a pas de destruction d'aimantation dans le volume d'intérêt, on retrouve l'équation de diffusion selon les composantes de l'aimantation :

$$\frac{\partial M}{\partial t} = D\nabla^2 M$$

En ajoutant ce nouveau terme aux équations de Bloch, on obtient l'équation de Bloch-Torrey :

$$\frac{\partial M}{\partial t} = \gamma M \times B - \frac{M_z - M_0}{T1} u_z \frac{M_x u_x + M_y u_y}{T2} - D\nabla^2 M$$

L'écho de spin de Hahn

L'effet de la diffusion moléculaire sur l'amplitude d'un écho de spin en présence d'un gradient de champ magnétique constant, g , a d'abord été analysé par Hahn. Dans ce cas, on exprime l'atténuation du signal en fonction du temps après une impulsion RF de 90° en présence d'un gradient constant :

$$\langle e^{i\Delta\phi} \rangle = e^{-\frac{\gamma^2 g^2 D t^3}{3}}$$

Si l'on considère à présent qu'une impulsion RF 180° est appliquée au temps $TE/2$, toutes les phases sont inversées. Les spins n'ayant pas changé de position vont subir un gradient opposé à celui qui les avait déphasés entre 0 et $TE/2$, ils subiront alors un même déphasage entre $TE/2$ et TE , et leur déphasage net à l'écho sera nul. En revanche, des spins s'étant déplacés verront un gradient différent. Ils seront toujours déphasés. On peut continuer à appliquer le raisonnement précédent, et l'équation précédente s'écrit cette fois-ci avec $TE=2t$

$$\langle e^{i\Delta\phi} \rangle = e^{-\frac{2\gamma^2 g^2 D t^3}{3}}$$

2 La méthode dite « Pulsed Gradient Spin Echo »

Stejskal et Tanner en 1965 ont proposé une autre méthode de pondération du signal de diffusion, où le gradient de champ magnétique, qui va être la cause du déphasage des spins sur le voxel, et donc de la pondération en diffusion du signal, n'est pas constant, mais appliqué sous la forme de deux impulsions. On parle alors de « pulsed gradient spin echo », ou PGSE. C'est la préparation en diffusion que l'on retrouve dans la plupart des séquences de diffusion actuelles. Elle offre l'avantage de définir clairement le temps de diffusion sur lequel mesurer les déplacements des molécules, ainsi que de n'avoir pas à appliquer un gradient pendant les impulsions RF et pendant la lecture du signal. Le déphasage des spins se fait avec l'application du premier gradient de diffusion, d'amplitude g et de durée δ , les molécules diffusent pendant Δ entre les deux gradients de diffusion, et ils sont rephasés après l'impulsion RF 180° par le second gradient de diffusion, de durée δ également. On considère souvent que δ est très petit devant Δ , et donc que le temps de diffusion est égal à Δ .

Cependant, ceci est rarement vérifié, et on parle alors de temps de diffusion restreint $t_d = \Delta - \delta/3$.

L'expression de l'atténuation du signal, aussi appelée équation de Stejskal-Tanner, s'exprime en fonction de $S(g)$ le signal mesuré avec un gradient de diffusion g , et $S(0)$ le signal sans pondération de diffusion quand $g=0$.

$$\frac{S(b)}{S(0)} = e^{-bD}$$

$$\text{ou est défini par } b = \int_0^{TE} k^2(t) dt \text{ avec } k(t) = \gamma \int_0^t g(t') dt'$$

et, pour prendre en compte l'effet de l'impulsion 180° , $g = |g|$ pour $t \leq TE/2$ et $g = -|g|$ pour $t > TE/2$.

Le PGSE est une pondération en diffusion à insérer dans une séquence après la première impulsion d'excitation des spins, et avant la lecture du signal. Comme il s'agit de mesurer des mouvements à l'échelle microscopique, il est nécessaire de minimiser les problèmes de mouvements macroscopiques. Il est donc indispensable d'utiliser des séquences rapides pour les acquisitions in vivo. La séquence la plus rapide et la plus couramment utilisée est l'EPI.

3 Mesure du tenseur de diffusion

La diffusion est un phénomène tridimensionnel, et il est important de le mesurer comme tel, particulièrement dans des systèmes anisotropes.

Pour obtenir une information tridimensionnelle, on mesure le tenseur de diffusion, qui s'exprime sous forme d'une matrice 3×3 , symétrique. Six mesures suffisent à caractériser le tenseur dans son entier, en plus de la mesure de signal sans pondération de diffusion. Les directions de mesure sont codées à l'aide des gradients de pondération en diffusion. L'espace est décrit en combinant les gradients de pondération en diffusion. L'espace est décrit en combinant les gradients sur les trois axes de la machine. On parle à présent de vecteur \mathbf{g} . Le facteur \mathbf{b} est à présent une matrice 3×3 pour chaque direction d'application i et l'on exprime alors le tenseur des coefficients de diffusion apparents, CDA.

La diagonalisation de la matrice CDA, et le calcul de ses valeurs propres $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, permet de définir plusieurs index particulièrement utiles, invariants dans l'espace.

La diffusivité moyenne, $DM = tr(CDA)/3$, qui quantifie, comme son nom l'indique, la quantité moyenne de la diffusion apparente (de l'ordre de $0,001 \text{ mm}^2/\text{s}$ dans le cerveau). L'anisotropie de diffusion peut être quantifiée par un index d'anisotropie fractionnelle, AF, qui varie entre 0 et 1 pour une anisotropie maximale.

$$AF = \sqrt{\frac{3((\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2)}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad \text{ou } \bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

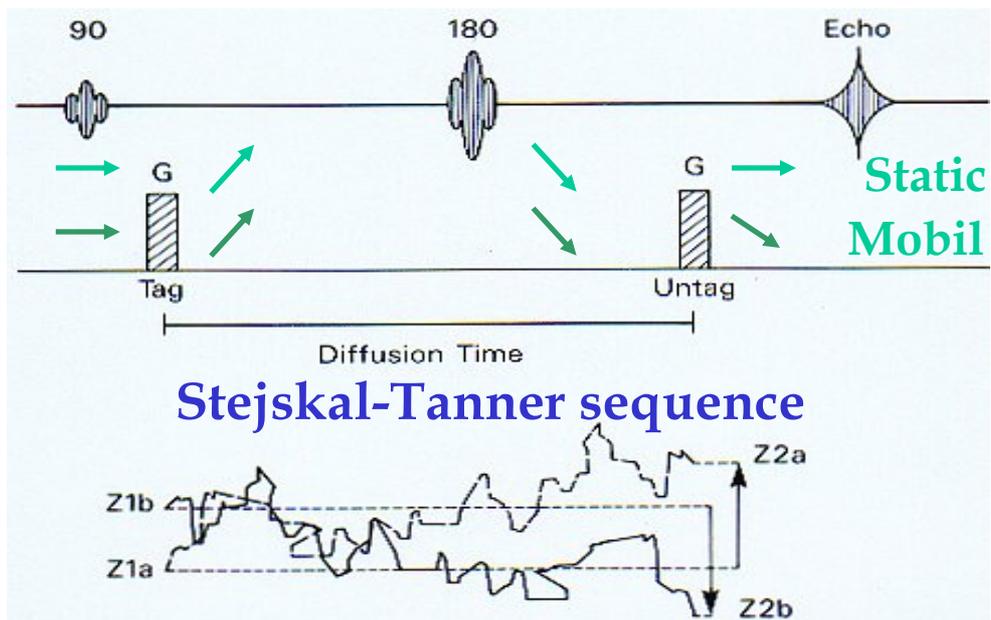


Fig 13 : Principes d'une séquence pondérée en diffusion

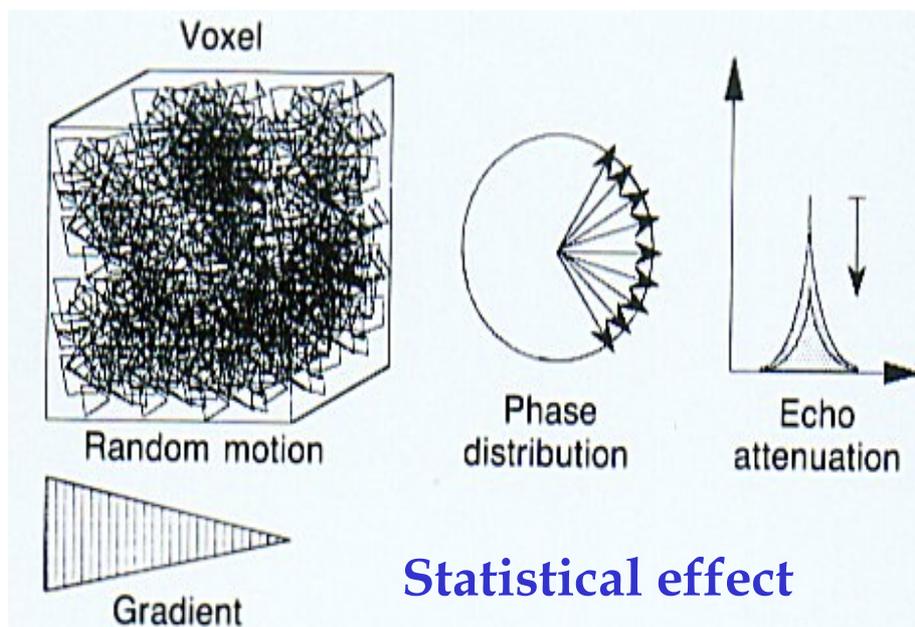


Fig 14 : Atténuation du signal RMN suite au marquage par le gradient de diffusion.

Remerciements :

Pour rédiger ce cours, je me suis largement inspiré des mémoires de thèse de Steren Chabert, de DEA de Jessica Dubois, et de quelques très belles illustrations sur les principes de RMN réalisées par Cyril Poupon.

VIII Bibliographie

- 1- Magnetic Resonance Imaging : Physical Principles and Sequence Design; M Haacke; Wiley-Liss; 1999
- 2- Principles of Magnetic Resonance Microscopy; P Callaghan; Oxford Science Publication;
- 3- NMR in Physiology and biomedicine; R J Gillies;1994
- 4- Comprendre l'IRM; Manuel d'auto-apprentissage; B Kastler ; Masson
- 5- Magnetic Resonance Imaging ; D Stark ; 2nd Edition ; Mosby Year Book

APPLICATIONS DES OUTILS DE LA PHYSIQUE SUBATOMIQUE AUX DOMAINES DE LA MEDECINE NUCLEAIRE

CLAUDE COMTAT

CEA, Direction des Sciences du Vivant, Service Hospitalier Frédéric Joliot, Orsay

RESUME

Dans ce cours, nous présentons les outils de simulation numérique par des méthodes Monte Carlo des interactions des particules ionisantes dans la matière, appliqués à l'imagerie en médecine nucléaire. Le cours débute par une description des spécificités d'une telle simulation, à savoir le suivi des trajectoires et des interactions de particules ionisantes dans un organisme vivant. Certaines des fonctionnalités que doit inclure, à notre avis, un code de simulation à vocation générique sont présentées, avec des exemples de moyens mis en œuvre pour les réaliser. Dans le chapitre suivant, un aspect essentiel et incontournable d'un code de simulation est abordé : sa validation. Dans le dernier chapitre, deux codes de simulation Monte Carlo de conception relativement différente sont présentés à titre illustratif : le simulateur *SORTEO* et la plate-forme *GATE*. Pour terminer, le principe d'un code de simulation de type non Monte Carlo et de construction analytique est décrit.

ABSTRACT

In this lecture, we will present Monte Carlo based ionising particles tracking simulation techniques applied to medical imaging in nuclear medicine. The lecture starts with a description of the specificities associated with the simulation of particles tracking in a living organism. Some of the functionalities that should include a generic simulation code are presented, with implementation examples. In the second chapter, a mandatory step in the development of a simulation tool is presented: its validation. In the last chapter, two illustrations of a Monte Carlo simulation code are given: the program *SORTEO* and the platform *GATE*. In addition, the principle of an analytical non Monte Carlo simulation code is also described.

1. Introduction

Dans ce cours, nous présentons une application particulière des outils de la physique subatomique aux domaines de la médecine nucléaire : ceux de la simulation numérique par des méthodes Monte Carlo des interactions des particules ionisantes dans la matière. Le propos du cours est de décrire les spécificités de l'outil pour l'imagerie en médecine nucléaire et non de présenter l'outil en tant que tel. On suppose que le lecteur est déjà familier avec les techniques de simulation par Monte Carlo. En outre, nous nous intéressons uniquement à la simulation de la partie imagerie de la médecine nucléaire et non à sa partie dosimétrie, c'est-à-dire à la détection par la caméra des photons émis lors d'un examen et non au calcul de la dose absorbée dans l'organisme suite à la désintégration du radiopharmaceutique injecté.

Les raisons pour utiliser un outil de simulation en médecine nucléaire sont variées, depuis l'aide à la conception de nouvelles caméras plus performantes à une utilisation en routine clinique pour la reconstruction d'images tomographiques plus fidèles à la distribution réelle du radiopharmaceutique. Suivant l'application retenue, les spécificités que doit satisfaire l'outil ne sont pas les mêmes, rendant par la même difficile la construction d'une plate-forme de simulation qui soit suffisamment versatile pour répondre aux divers besoins de la

communauté de physique médicale. En conséquence, un nombre important de codes de simulation ont été développés.

On peut schématiquement distinguer deux catégories de codes de simulation utilisés en médecine nucléaire : ceux qui ont été entièrement développés pour cette application spécifique à partir de zéro et ceux qui reposent sur l'utilisation de bibliothèques génériques de la physique corpusculaire comme *Geant4* [1] ou *MCNP* [2]. L'existence de cette première catégorie de codes est rendue possible par le fait que la physique mise en jeu est relativement simple et concerne essentiellement les interactions des photons de quelques dizaines à quelques centaines de keV dans un ensemble restreint de matériaux comme l'eau et le cristal scintillant. L'avantage d'une telle approche est que l'on peut concevoir un outil nativement adapté à son emploi tandis que l'utilisation d'une plate-forme générique nécessite des adaptations pas forcément aisées à réaliser pour une application en imagerie. En contre partie, les bibliothèques génériques permettent de tirer profit de codes en principe bien validés.

Le cours débute par une description des spécificités d'une simulation Monte Carlo pour une application d'imagerie en médecine nucléaire, à savoir le suivi des trajectoires et des interactions de particules ionisantes dans un organisme vivant. Certaines des fonctionnalités que doit inclure, à notre avis, un code de simulation à vocation générique sont présentées, avec des exemples de moyens mis en œuvre pour les réaliser. Dans le chapitre suivant, un aspect essentiel et incontournable d'un code de simulation est abordé : sa validation. Dans le dernier chapitre, deux codes de simulation Monte Carlo de conception relativement différente sont présentés à titre illustratif : le simulateur *SORTEO* [3] et la plate-forme *GATE* [4]. Pour terminer, le principe d'un code de simulation de type non Monte Carlo et de construction analytique [5] est décrit.

2. Spécificités d'un code de simulation pour l'imagerie en médecine nucléaire

2.1. Simulation dans un organisme vivant

Lors d'un examen d'imagerie en médecine nucléaire, une molécule d'intérêt biologique marquée avec un radionucléide émetteur de photons (TEMP, tomographie par émission mono-photonique) ou de positon (TEP, tomographie par émission de positons), appelée radiopharmaceutique, est injectée dans l'organisme à dose traceuse de manière à ne pas modifier son fonctionnement. En général, l'injection se fait par voie intraveineuse et une partie du radiopharmaceutique va se distribuer dans des organes cibles. Il est ensuite éliminé par voie métabolique ou par excrétion. La distribution du radiopharmaceutique dans l'organisme n'est donc pas uniforme et elle varie avec le temps ; le devenir du produit est caractérisé par une pharmacocinétique qui lui est propre.

Un examen à visée diagnostique a généralement pour but la recherche d'éventuels foyers pathologiques d'hyper ou d'hypo-fixation du radiopharmaceutique, c'est-à-dire des déviations à une distribution « normale » du produit. Une illustration en oncologie est donnée à la Figure 2.1 pour la TEP. Un code de simulation doit pouvoir décrire de manière réaliste l'organisme, milieu dans lequel les particules ionisantes émises vont interagir, et la distribution spatio-temporelle au sein de l'organisme des radionucléides injectés.

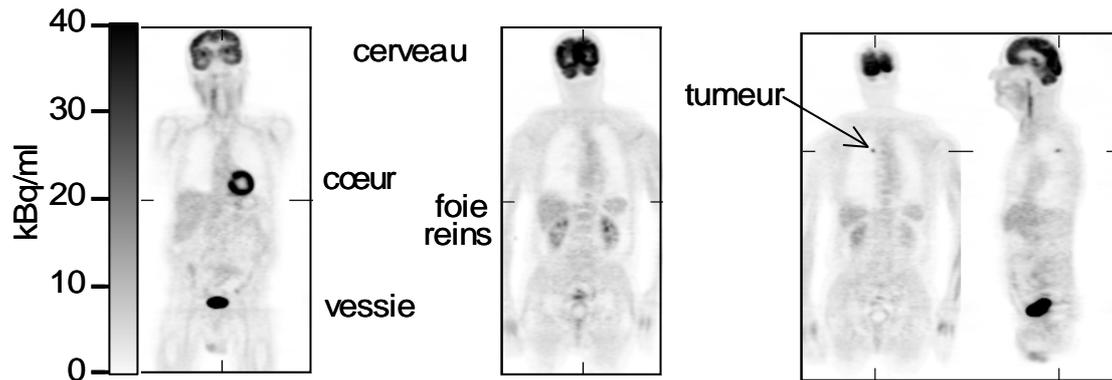


Figure 2.1. Distribution du FDG marqué au ^{18}F une heure après injection, un analogue du glucose dont la fixation par un tissu permet de mesurer son taux de glycolyse. Le cerveau, le muscle du cœur et la vessie fixent naturellement une quantité importante de FDG. Les tumeurs cancéreuses sont caractérisées par une hyperfixation pathologique du produit.

La description géométrique de la morphologie de l'organisme s'effectue suivant une des deux représentations suivantes :

- une représentation analytique où l'organisme est décrit par une collection d'objets de forme géométrique simple, par exemple des ellipsoïdes (voir Figure 2.2) ;
- une représentation numérique où l'organisme est cartographié en 3D, généralement à partir d'un examen radiologique réel de type IRM (imagerie par résonance magnétique) ou TDM (tomodensitométrie par rayons X) pour lequel chaque élément individuel de l'image (voxel) est attribué à un organe (segmentation anatomique de l'image).

L'avantage de la description analytique est que la résolution spatiale de l'objet simulé peut être arbitrairement fine alors que dans le cas numérique, elle est fixe et définie par le pas d'échantillonnage (taille du voxel) du volume numérisé (typiquement de l'ordre de quelques millimètres). En outre, il est plus aisé de décrire une grande collection de variabilités physiologiques (par exemple, des organismes de taille et de poids variables) par une approche analytique car la segmentation anatomique d'une image radiologique est une opération complexe et fastidieuse qui doit être réalisée manuellement par un expert. Par contre, une description analytique de l'organisme ne peut pas prétendre à un degré élevé de vraisemblance anatomique et est toujours approximative.

On associe à chaque objet décrivant l'organisme simulé (forme géométrique pour une approche analytique, voxel pour une approche numérique) le type de matériau dont il est constitué (tissus mous, os, air, poumons, ...). La définition des sources radioactives est généralement liée à la description de l'organisme : à chaque objet, on associe le type de radionucléide présent, son activité initiale et l'évolution temporelle de sa concentration.

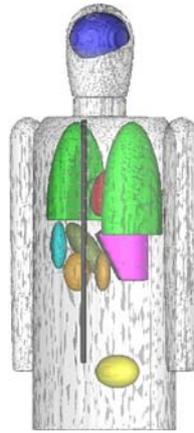


Figure 2.2. Description de la morphologie de l'organisme humain par une collection d'ellipsoïdes tronquées, vue depuis l'arrière. Outre le tronc, les bras et la tête, neuf organes ont été définis : le cerveau (bleu), les poumons (vert), le foie (magenta), le cœur (rouge), les reins (bruns), la vessie (jaune), la colonne vertébrale (noir), l'estomac (gris) et la rate (cyan) [5].

Deux fantômes anthropomorphiques numériques, appelés fantômes de Zubal [6] (voir Figure 2.3), sont proposés en accès libre par George Zubal [7] et sont couramment utilisés dans les simulations en imagerie médicale pour décrire l'organisme. Le premier fantôme est basé sur les coupes tomographiques allant du sommet de la tête au bas du torse d'un examen TDM d'un homme. L'image a été segmentée manuellement en 68 organes et structures internes, puis interpolée pour créer un volume de $128 \times 128 \times 243$ voxels isotropes d'une taille de $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$. Le second fantôme est basé sur le même principe et a été réalisé à partir des coupes d'un examen cérébral d'IRM. L'image a été segmentée en 62 structures neurologiques et régions anatomiques cérébrales, puis interpolée en un volume de $256 \times 256 \times 128$ voxels isotropes d'une taille de $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ mm}^3$.

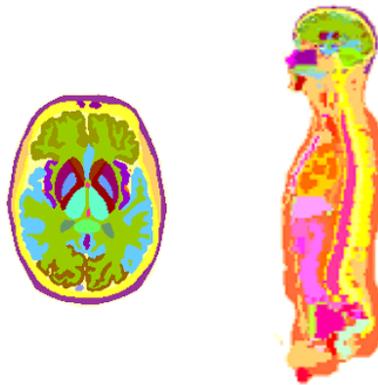


Figure 2.3. Coupe transverse du fantôme cérébral de Zubal (gauche) et coupe sagittale du fantôme tête-torse de Zubal (droite). Chaque organe et structure interne est visualisé avec une couleur différente [7].

L'organisme est souvent considéré comme rigide et immobile dans les codes de simulation. Alors que cette simplification peut se justifier dans le cas de l'imagerie cérébrale, elle n'est pas forcément réaliste pour l'imagerie du thorax. En effet, le cycle respiratoire et le cycle cardiaque induisent des mouvements d'organes dont l'amplitude peut atteindre plusieurs centimètres. Ces divers mouvements introduisent un flou dans l'imagerie thoracique ou abdominale. Le groupe de recherche en imagerie médicale du Professeur Benjamin Tsui propose en accès libre un fantôme anthropomorphique dynamique prévu spécifiquement pour simuler cet effet : le *NCAT* (*The four-dimensional NURBS-based cardiac-torso phantom*) [8]. Ce fantôme associe le réalisme des descriptions numériques et la flexibilité des descriptions analytiques : les organes sont décrits analytiquement par des *NURBS* (*Non-uniform rational B-splines*, technique de génération de courbes utilisée en modélisation tridimensionnelle pour la création de surfaces complexes), surfaces continues définies à partir de fonctions B-splines

qui modélisent le pourtour des organes [9]. L'ajustement a été réalisé à partir des coupes TDM provenant du jeu de données du *Visible Human* [10], à l'exception du cœur dont la modélisation est basée sur un examen dynamique d'IRM d'un volontaire sain synchronisé sur son rythme cardiaque. Il existe également un fantôme dynamique de souris (voir Figure 2.4).

Le formalisme du NCAT permet de choisir la taille de l'organisme par transformations affines des surfaces NURBS. Suivant ce principe, le NCAT inclut également un modèle des mouvements respiratoires et cardiaques dont on peut ajuster l'amplitude et la période. Bien que le principe du NCAT repose sur une description analytique, son utilisation dans un programme de simulation n'est pas directe mais repose sur une série de volumes numériques tri-dimensionnels du fantôme pris à divers instants du cycle respiratoire et cardiaque. À notre connaissance, il n'existe pas de simulateur Monte Carlo utilisant directement la description en NURBS du NCAT.

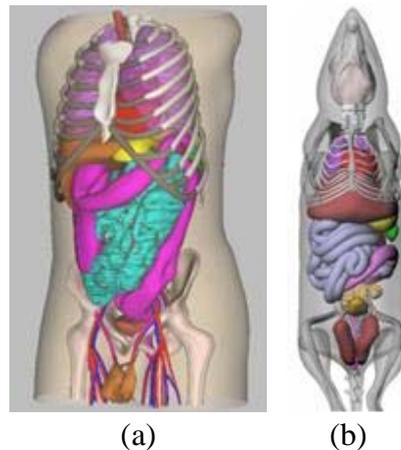


Figure 2.4. (a) Version 2.0 du NCAT, incluant le torse et l'abdomen ; (b) version 1.1 du fantôme dynamique de souris MOBY [8].

2.2. Simulation de la physique de la médecine nucléaire

La physique utile pour simuler l'imagerie en médecine nucléaire est relativement simple et concerne essentiellement le transport de photons de quelques dizaines à quelques centaines d'électron volts.

2.2.1. Désintégration

Dans la plupart des codes Monte Carlo, les désintégrations des radionucléides ne sont pas simulées explicitement dans toute leur complexité, même si des codes génériques comme GEANT4 le permettent. On génère directement la particule finale d'intérêt pour l'imagerie (le gamma en TEMP ou le positon, voir directement la paire de gamma d'annihilation, en TEP) suivant une loi de probabilité de Poisson.

L'intervalle de temps δt séparant deux désintégrations est donné, pour une source d'activité A , par

$$\delta t = \frac{-\ln(\xi)}{A}, \quad \text{Eq 1}$$

où ξ est une variable aléatoire uniformément distribuée entre 0 et 1. La particule finale d'intérêt, caractérisée par son intensité I (89,06 % pour le gamma de 140,511 keV du ^{99m}Tc et 96,7 % pour le positon du ^{18}F), est générée si $\xi' < I$, où ξ' est une seconde variable aléatoire uniformément distribuée entre 0 et 1. Pour la plupart des radionucléides utilisés en médecine nucléaire, l'activité A ne peut être considérée comme constante durant l'examen en raison de

leur brève période de demi-vie. En TEMP, l'isotope le plus utilisé est le ^{99m}Tc , avec une demi-vie de 6 heures. En TEP, la période est encore plus brève ; elle vaut 20 minutes pour le ^{11}C et 110 minutes pour le ^{18}F .

En TEP, la plupart des isotopes utilisés (^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , et ^{15}O) se désintègrent directement vers un niveau stable, sans émission de gamma ou de rayons X, et essentiellement par désintégration β^+ (le facteur de branchement est compris entre 95 % et 100 %). Il suffit alors de simuler uniquement l'émission du positon, en tenant compte de son facteur de branchement. Pour des isotopes plus exotiques, le schéma de désintégration peut être plus complexe : pour l' ^{124}I , par exemple, deux niveaux de transition β^+ sont possibles, avec des intensités proche de 11 %. De plus, de multiples gamma sont émis, dont un gamma de 602,7 keV (intensité de 62,9 %) et un gamma de 722,8 keV (intensité de 10,4 %) qui peuvent contribuer au signal détecté en coïncidence. Dans ce cas, il est important de les simuler également.

En TEMP, la plupart des radionucléides utilisés ont de multiples voies de désintégration, avec plusieurs énergies d'émission de gamma ou de rayons X qui peuvent contribuer au signal détecté sur la caméra. Il est donc nécessaire de simuler ces diverses émissions.

2.2.2. Emission, thermalisation et annihilation du positon

En imagerie simple photon, le gamma détecté correspond au gamma émis lors de la désintégration alors qu'en imagerie par positon, le processus est plus complexe. Le positon est émis avec une énergie cinétique distribuée suivant un spectre continu ; il va perdre son énergie par une suite de collisions inélastiques avec les électrons du milieu jusqu'à atteindre un équilibre thermique avec celui-ci. Diverses processus peuvent alors avoir lieu ; soit le positon libre s'annihile avec un électron (annihilation du positon libre), soit il forme un état lié avec un électron, appelé positronium. Dans ce dernier cas, le positon s'annihile soit avec un électron lié à un autre atome (« pick-off process »), soit avec l'électron auquel il est lié (auto-annihilation). Pour plus de détails, se référer par exemple à [11].

La distribution de la distance séparant le point d'émission du positon de celui de son annihilation dépend de son énergie initiale ; sa valeur moyenne est de l'ordre de 0,6 mm pour le ^{18}F ($E_{\text{max}} = 635 \text{ keV}$) et de 2,7 mm pour l' ^{15}O ($E_{\text{max}} = 1720 \text{ keV}$). L'annihilation du positon avec l'électron résulte en l'émission de deux photons de 511 keV à un angle de 180° l'un de l'autre dans le centre de masse des deux particules : $e^+ + e^- \rightarrow \gamma + \gamma^1$. Dans le centre de masse du tomographe, la quantité de mouvement de la paire d'annihilation n'est pas nulle et est généralement dominée par celle de l'électron, ce qui induit une légère déviation θ par rapport à 180° de l'angle d'émission entre les deux photons et une déviation ΔE par rapport à 511 keV de l'énergie des gamma. Dans l'eau, θ et ΔE sont reliés par

$$\Delta E[\text{keV}] = 511[\text{keV}] \cdot \frac{\theta}{2}, \quad \text{Eq 2}$$

et sont distribués, en première approximation, suivant une fonction de Gauss centrée sur zéro et de largeur à mi-hauteur de respectivement $0,6^\circ$ et $2,59 \text{ keV}$ [12]². C'est la détection en coïncidence de ces deux photons d'annihilation qui constitue le signal utile en TEP.

Dans un certain nombre de codes Monte Carlo, la paire de gamma de 511 keV est directement générée sur le lieu de désintégration, sans passer par l'émission d'un positon, ce qui revient à ignorer le parcours du positon dans l'organisme. En outre, la déviation par rapport à 180° de l'angle d'émission entre les deux photons d'annihilation est souvent ignorée. Or, ces deux

¹ Dans de rare cas, l'annihilation résulte en l'émission de trois photons (lorsque le spin du positon et de l'électron formant le positronium sont parallèles et qu'il y a auto-annihilation de celui-ci).

² Dans le cas de l'auto-annihilation du positronium, la quantité de mouvement de la paire électron-positon est plus faible, donc la déviation moins importante.

effets limitent intrinsèquement les performances en résolution spatiale des systèmes d'imagerie TEP. Ne pas prendre en compte ces effets induit essentiellement une sous-estimation de la résolution spatiale effective du dispositif simulé. C.S. Levin et E.J. Hoffman ont étudié cet effet à l'aide de données simulées pour un système d'imagerie corps-entier (diamètre de la couronne de détecteurs : 80 cm, largeur d'un détecteur individuel : 4 mm) et pour un système petit animal (diamètre de la couronne de détecteurs : 20 cm, largeur d'un détecteur individuel : 2 mm) [13]. La largeur à mi-hauteur (LMH) et au dixième de hauteur (LDH) de la fonction de réponse impulsionnelle du système (voir section 3.1.1) ont été caractérisées en fonction du parcours du positon, de la déviation à la colinéarité des deux photons d'annihilation et de la taille du détecteur individuel. Les résultats sont résumés au Tableau 1. Il est à noter que d'autres facteurs, non simulés dans cette étude, affectent également la résolution spatiale du tomographe, comme la collecte de la lumière de scintillation au niveau du photo-détecteur. Ce point sera abordé à la section 2.3.1 .

Tableau 1. Contribution des effets physiques à la résolution spatiale d'un système d'imagerie TEP [13]

	Parcours positon	Non-colinéarité	Taille détecteur	Combinaison
Corps-entier, ^{18}F	LMH = 0,1 mm LDH = 1,0 mm	LMH = 1,8 mm	LMH = 2,0 mm	LMH = 2,9 mm LDH = 5,2 mm
Corps-entier, ^{15}O	LMH = 0,5 mm LDH = 4,1 mm	LMH = 1,8 mm	LMH = 2,0 mm	LMH = 3,8 mm LDH = 7,4 mm
Petit animal, ^{18}F	LMH = 0,1 mm LDH = 1,0 mm	LMH = 0,4 mm	LMH = 1,0 mm	LMH = 1,4 mm LDH = 2,7 mm
Petit animal, ^{15}O	LMH = 0,5 mm LDH = 4,1 mm	LMH = 0,4 mm	LMH = 1,0 mm	LMH = 2,3 mm LDH = 5,8 mm

Pour la plupart des radionucléides utilisés en TEP (^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O), les désintégrations β^+ sont des transitions dites permises ou super-permises, et le spectre en énergie $N(E)dE$ du positon a une expression analytique connue [14] qui peut être aisément calculée [13] :

$$N(E)dE = g \cdot F(Z, E) \cdot p \cdot E \cdot (E_{\max} - E)^2 dE$$

$$F_{\text{allowed}} \cong \frac{2 \cdot \pi \cdot \eta}{1 - e^{-2 \cdot \pi \cdot \eta}} \quad \eta = -\frac{Z \cdot E}{137 \cdot p}, \quad \text{Eq 3}$$

où E_{\max} est l'énergie maximum du positon, g une constante de couplage, $F(Z, E)$ la fonction de Fermi dont est donnée une approximation non-relativiste valide pour des transitions permises (*allowed*) d'éléments légers, p est la quantité de mouvement du positon et Z le numéro atomique du noyau fille. Les spectres théoriques des quatre principaux isotopes d'intérêt en TEP sont donnés à la Figure 2.5. On peut utiliser la technique de rejet de Von Neumann pour générer aléatoirement l'énergie du positon suivant ces spectres théoriques.

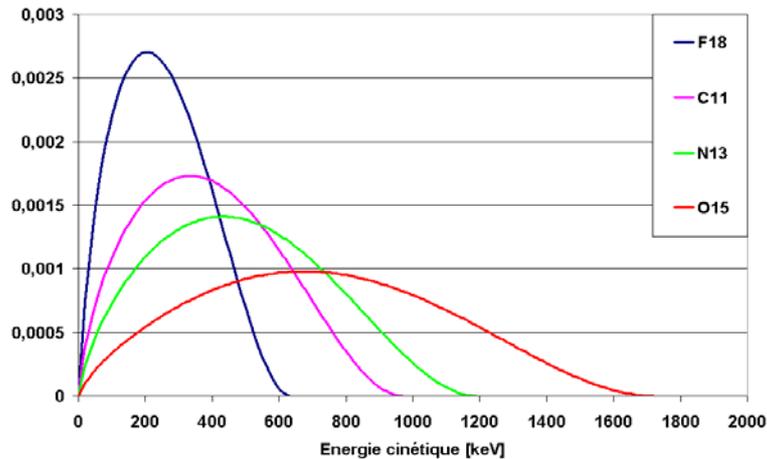


Figure 2.5. Spectre théorique de l'énergie cinétique pour les principaux radionucléides utilisés en TEP, d'après [13].

Pour des positons d'énergie comprise entre 10 keV et 10 MeV, c'est-à-dire ceux rencontrés en TEP, leur déviation dans la matière est due essentiellement aux collisions élastiques avec le noyau des atomes, alors que leur perte d'énergie, sauf pour le rayonnement de freinage négligeable à ces énergies, résulte de leur interaction avec les électrons. Une simulation explicite par Monte Carlo du transport du positon dans la matière est décrite dans [13]. Des codes génériques comme *EGS4* [15] ou *Geant4* permettent également de simuler ce parcours. La Figure 2.6 montre la distribution de la distance entre le point d'émission du positon et son annihilation dans l'eau pour le spectre du ^{18}F et celui du ^{15}O , telles qu'elles ont été estimées avec *Geant4* par S. Jan [16].

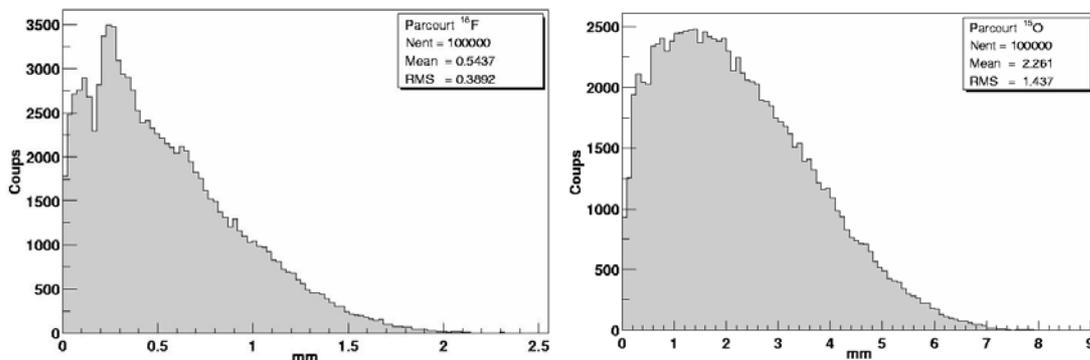


Figure 2.6. Distribution de la distance entre le point d'émission et d'annihilation du positon dans l'eau pour le ^{18}F et le ^{15}O obtenue avec un code de simulation basé sur *Geant4*, d'après [16].

Le temps de calcul pour la simulation explicite du transport du positon dans la matière représente une fraction importante du temps total d'exécution d'un code Monte Carlo en imagerie TEP. Étant donné le nombre limité de radionucléides différents utilisés en TEP et que le milieu dans lequel se propage le positon peut être, dans une bonne approximation, assimilé à de l'eau (voir Figure 2.7), une alternative plus rapide consiste à générer directement le point d'annihilation suivant une fonction de distribution probabiliste empirique dépendant de l'énergie initiale du positon. M.R. Palmer et G.L. Brownell [17] ont ainsi montré que l'utilisation d'une fonction de Gauss tridimensionnelle isotrope pour décrire la distribution d'annihilation 3D dans l'eau d'une source ponctuelle d'un émetteur β^+ permet de reproduire le parcours mesuré expérimentalement par Derenzo [18]. Ils ont établi une relation approximative entre l'écart-type σ de la fonction de Gauss et l'énergie initiale E_i du positon :

$$\sigma(E_i) \approx \frac{R_{\text{ex}}(E_i)}{2}, \quad \text{Eq 4}$$

où $R_{\text{ex}}(E_i)$ est le parcours extrapolé d'un faisceau mono-énergétique d'électrons d'énergie E_i à travers un matériau de masse atomique effective A et de numéro atomique Z . $R_{\text{ex}}(E_i)$ s'exprime par la relation empirique suivante, valable pour l'eau ($A_{\text{H}_2\text{O}} = 13,0$ et $Z_{\text{H}_2\text{O}} = 7,22$) :

$$R_{\text{ex}}(E_i) \approx \frac{b_1 \cdot E_i^2}{b_2 + E_i} \quad \text{avec } b_1 = \frac{4,569 \cdot A_{\text{H}_2\text{O}}}{Z_{\text{H}_2\text{O}}^{1,209}} \quad \text{et } b_2 = (2,873 - 0,02309 \cdot Z_{\text{H}_2\text{O}})^{-1}. \quad \text{Eq 5}$$

Il est important de noter que de telles approximations peuvent s'avérer inadéquates pour des émetteurs β^+ d'énergie maximum plus élevée que celles généralement rencontrées en TEP ou pour des matériaux plus dense que l'eau.

Pour la simulation de l'annihilation et de la déviation à 180° de l'angle d'émission entre les deux photons, la plupart des codes ne distinguent pas explicitement les divers modes d'annihilation (annihilation du positon libre ou auto-annihilation du positronium), avec leur distribution propre, et se contentent de générer une déviation suivant une distribution unique de forme gaussienne et de largeur à mi-hauteur variant entre $0,6^\circ$ [4,16] et $0,5^\circ$ [3,19].

2.2.3. Interaction Photon – Matière

Généralement, on considère jusqu'à trois matériaux différents pour décrire les interactions des photons dans l'organisme : les tissus mous, représentant la majeure partie de l'organisme, les tissus osseux et les poumons (mélange de tissus pulmonaires et d'air). L'*International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU, Bethesda, MD, U.S.A) a défini la composition chimique de ces divers tissus dans son rapport numéro 44 [20] qui fait référence pour les calculs en dosimétrie. Le *National Institute of Standards and Technology* (NIST, Gaithersburg, MD, U.S.A.) a publié des bases de données, connues sous le nom XCOM [21], listant pour divers tissus définis dans le rapport ICRU 44 les valeurs du coefficient d'atténuation du photon, ainsi que les diverses sections efficaces par type d'interaction, en fonction de son énergie. Une illustration en est donnée à la Figure 2.7, où l'on voit que les tissus mous peuvent être essentiellement décrits comme de l'eau.

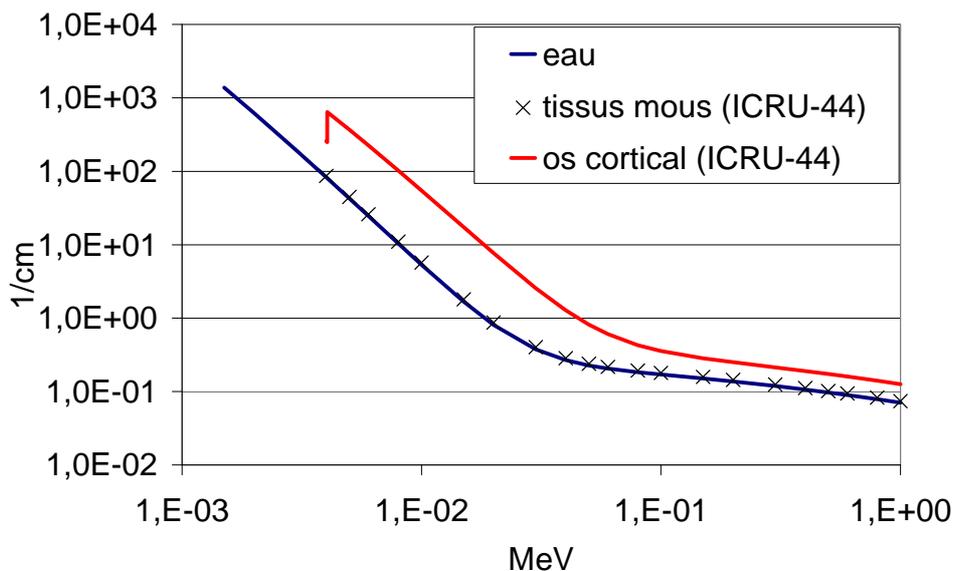


Figure 2.7. Coefficients d'atténuation pour les tissus mous et l'os cortical tels que définis dans les tables du NIST [21].

Il existe également d'autres bases de données, comme la base EPDL97 [22] (*Evaluated Photon Data Library*) du *Lawrence Livermore National Laboratory* (Livermore, CA, U.S.A.), plus récente et réalisée en collaboration avec le NIST. Pour une description et une étude comparative de ces diverses bases de données, on peut se référer à [23].

Des programmes génériques permettent également de générer des sections efficaces à partir de la définition de la composition chimique du matériau. Dans le cas de Geant4, le module de basse énergie pour les processus électromagnétiques permet d'étendre la domaine de validité de la librairie aux basses énergies rencontrées en imagerie ; en particulier, elle permet la simulation de la diffusion Rayleigh. L'implémentation des interactions des photons est basée sur l'exploitation de la base de donnée EPDL97. Une comparaison effectuée par l'Institut National Italien de Physique Nucléaire (INFN) des coefficient d'atténuation dans l'eau pour des photons d'énergie comprise entre 10 keV et 1 MeV est montrée à la Figure 2.8 pour des données provenant du NIST et des données estimées à l'aide de Geant4 (avec ou sans le module basse énergie) [24]. Le module de basse énergie permet de reproduire à mieux que 1 % les données du NIST. L'écart plus important obtenu avec le module standard est en partie dû à la non simulation de la diffusion Reyleigh. La contribution relative des divers types d'interaction à la section efficace totale du photon dans l'eau est représentée à la Figure 2.9.

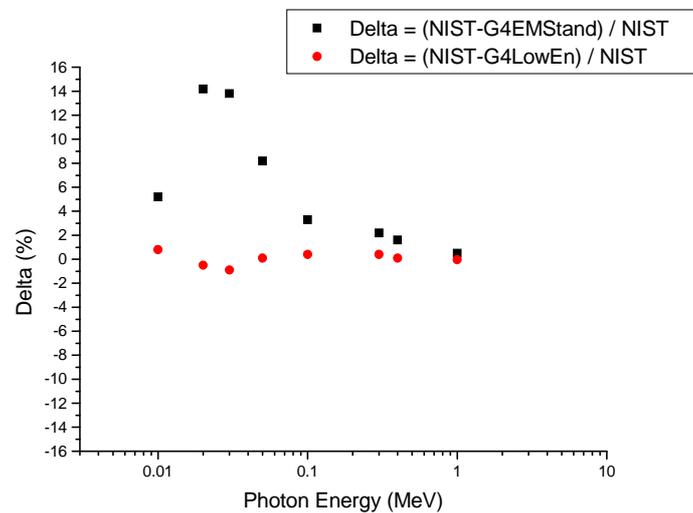


Figure 2.8. Différence relative du coefficient d'atténuation dans l'eau entre Geant4 et les données du NIST, d'après [24].

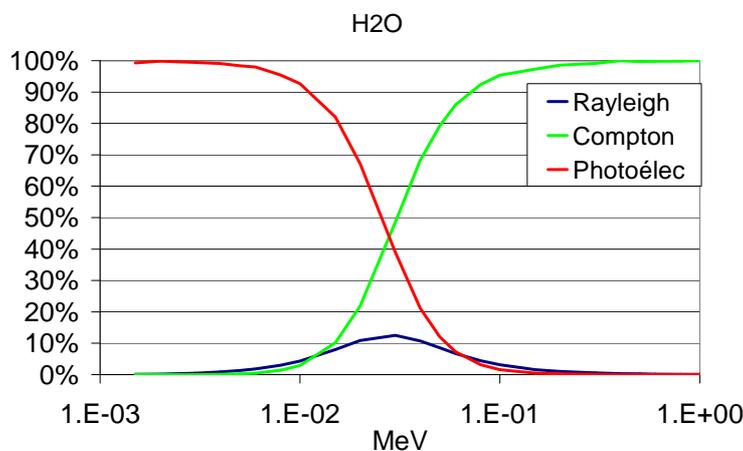


Figure 2.9. Contribution relative des divers types d'interaction entre le photon et l'eau pour des énergies comprises entre 1 keV et 1 MeV.

2.3. Simulation de la caméra et de l'acquisition

2.3.1. Simulation du détecteur

Le détecteur de base en médecine nucléaire est formé d'un cristal scintillant et de tubes photomultiplicateur pour la détection des photons de scintillation. Les scintillateurs les plus courants sont

- NaI :Tl, iodure de sodium activé au thallium., pour l'imagerie simple photon ;
- BGO, $\text{Bi}_4(\text{GeO}_4)_3$, germanate de bismuth, pour l'imagerie positon ;
- LSO, $\text{Lu}_2(\text{SiO}_4)\text{O}:\text{Ce}$, oxyorthosilicate de lutetium dopé au cérium, pour l'imagerie positon ;
- GSO, $\text{Gd}_2(\text{SiO}_4)\text{O}:\text{Ce}$, oxyorthosilicate de gadolinium dopé au cérium, pour l'imagerie positon.

Les sections efficaces de ces divers matériaux peuvent être estimées à partir de celles (σ_i) de leurs composants élémentaires i , données dans les bases de données décrites sous 2.2.3. Le coefficient d'atténuation μ est alors donné par

$$\mu = \rho \cdot \sum_i \frac{x_i \cdot \sigma_i}{u \cdot A_i}, \quad \text{Eq 6}$$

où u est l'unité de masse atomique ($1,66 \times 10^{-24}$ g) et x_i la fraction en masse dans le matériau de densité ρ de l'atome i de masse atomique relative A_i .

Il existe des programmes qui permettent de simuler explicitement la scintillation et les processus optiques dans le cristal, tels que DECTECT [25] ou la plate-forme générique Geant4. Cependant, pour une simulation globale et complète d'une acquisition en TEP ou en TEMP, le temps de calcul nécessaire à la génération des processus optiques est prohibitif par rapport au temps de calcul restant. Une alternative souvent retenue consiste en une paramétrisation ad-hoc de la réponse du détecteur afin d'appliquer un modèle analytique du processus de scintillation, du transport et de la collecte des photons de scintillation par le photo-détecteur, et de la réponse de ce dernier. Ainsi, pour un photon qui dépose dans le cristal lors de l'interaction i une énergie ΔE_i au point \mathbf{x}_i , la position de détection \mathbf{x}_{det} et l'énergie E_{det} résultant de l'ensemble des interactions sont donnés par

$$\mathbf{x}_{\text{det}} = \frac{\sum_i \Delta E_i \cdot \mathbf{x}_i}{\sum_i \Delta E_i}, E_{\text{det}} = \sum_i \Delta E_i. \quad \text{Eq 7}$$

Afin de tenir compte des dégradations apportées à ces deux paramètres par les phénomènes non explicitement simulés, l'énergie E_{rec} et la position \mathbf{x}_{rec} reconstruites sont souvent générées suivant une fonction de distribution de probabilité de forme gaussienne

$$E_{\text{rec}} = \sum_i \text{Gauss}\{\Delta E_i, \sigma_i\} \quad \text{où} \quad \sigma_i = \sqrt{\Delta E_i} \cdot \frac{\sigma_{E_{\text{ref}}}}{\sqrt{E_{\text{ref}}}}, \quad \text{Eq 8}$$

$$\mathbf{x}_{\text{rec}} = \text{Gauss}_{3D}\{\mathbf{x}_{\text{det}}, \sigma_{\mathbf{x}}\}$$

où l'utilisateur doit spécifier la résolution en énergie $\sigma_{E_{\text{ref}}}$ du détecteur pour une énergie de référence E_{ref} et une valeur ad-hoc de résolution spatiale $\sigma_{\mathbf{x}}$ qui permet de reproduire la résolution spatiale intrinsèque de la caméra (voir section 3.1.1).

2.3.2. Simulation des phénomènes temporels

Deux processus liés au temps influencent les performances en taux de comptage (nombre d'événements détectés par unité de temps en fonction de l'activité présente dans le champ de vue) d'un tomographe : le temps mort du dispositif d'acquisition et la détection en coïncidence en TEP.

Deux photons sont en coïncidence lorsque l'intervalle de temps séparant leur détection respective est inférieure à la largeur τ de la fenêtre de coïncidence. Généralement, dans un code de simulation Monte Carlo, on ne simule pas explicitement le temps au niveau du dispositif d'acquisition. Une coïncidence est définie comme la détection des deux photons provenant de la même désintégration (coïncidences vraies). En pratique, en raison de la résolution temporelle du détecteur et de la largeur limitée de la fenêtre de coïncidence, un certain nombre de coïncidences vraies sont perdues. Cette perte peut être reproduite en appliquant une probabilité de survie de la coïncidence suivant une distribution de probabilité uniforme.

En plus des vraies, il existe deux autres types de coïncidences : les fortuites et les multiples. Les fortuites consiste en la détection en coïncidence de deux photons provenant de deux désintégrations distinctes et les multiples en la détection à l'intérieur d'une même fenêtre de coïncidence de plus de deux photons. En pratique, il n'est pas possible de distinguer entre une coïncidence vraie et fortuite et, le plus souvent, les multiples ne sont pas enregistrées. En imagerie corps entier, les fortuites représentent une fraction importante (entre 30 et 60 %) des événements enregistrés. Or, un nombre important de codes de simulation ignore les fortuites et les multiples. Pour les simuler, deux approches sont possibles : une simulation explicite du module de coïncidence et du temps d'arrivée des photons, ou l'utilisation d'un modèle analytique basé sur le taux de photons simples. Dans ce deuxième cas, une simulation distincte est réalisée, basée sur les taux de photons simples au cours du temps obtenus lors d'une première simulation de l'acquisition. Ainsi, pour une paire de détecteurs (1,2) caractérisée par un taux de photons simples $s_1(t)$ et $s_2(t)$ en fonction du temps t , l'espérance du nombre coïncidences fortuites entre ces deux détecteurs durant une acquisition de durée T est donnée par

$$f_{1,2} = 2 \cdot \tau \cdot \int_0^T dt \cdot s_1(t) \cdot s_2(t). \quad \text{Eq 9}$$

Le nombre simulé de coïncidences fortuites est alors généré aléatoirement suivant une distribution de probabilité de type Poisson et d'espérance $f_{1,2}$.

Durant une acquisition en TEMP ou en TEP, les pertes d'événements enregistrés en raison du temps mort sont loin d'être négligeables. À nouveau, deux approches sont possibles pour en tenir compte dans un Monte Carlo : soit une simulation explicite des divers échelons du temps mort, soit l'application d'un modèle analytique de probabilité de survie P_{surv} de l'événement à un échelon donné de la chaîne de détection et d'acquisition qui est fonction du taux d'événements en entrée n . Deux modèles de temps mort se rencontrent : un temps mort τ paralysant

$$P_{\text{surv}} = e^{-\tau \cdot n} \quad \text{Eq 10}$$

et un temps mort τ non paralysant

$$P_{\text{surv}} = \frac{1}{1 + \tau \cdot n} \quad \text{Eq 11}$$

Généralement, le dispositif d'acquisition et d'enregistrement des événements d'une caméra TEP ou TEMP comporte divers échelons de temps mort et leur prise en compte exhaustive afin de simuler de manière réaliste les performances en taux de comptage peut s'avérer

relativement complexe. Pour une illustration de simulation du temps mort, on peut se référer à [3] pour un modèle analytique et à [26] pour une application explicite.

2.3.3. Procédures de correction des données simulées

Afin d'obtenir une image de la distribution de la concentration radioactive quantifiée en Becquerel par unité de volume, les données acquises lors d'un examen doivent être corrigées de l'efficacité de détection (atténuation des photons dans l'organisme et efficacité intrinsèque du détecteur) et des événements parasites (photons qui diffusent dans l'organisme et coïncidences fortuites en TEP). Ce principe est également valable pour les données simulées. Deux approches de correction sont alors possibles. Dans un premier cas, étant donné qu'il s'agit d'une simulation, on connaît *a priori* les événements qui sont parasites et on peut les retrancher des événements à reconstruire. De même, on peut calculer analytiquement pour chaque canal de détection l'atténuation de l'objet simulé et appliquer un terme correctif adéquat. Cependant, ces techniques de correction exactes ne reproduisent pas les conditions réelles de traitement d'un examen, où les termes correctifs ne sont pas connus *a priori* et doivent être estimés. Ces termes sont bruités et biaisés, et ils vont influencer la qualité et l'exactitude quantitative des images reconstruites. Une seconde approche consiste alors à appliquer aux données simulées les mêmes méthodes de correction que celles utilisées en pratique. Cependant, cela signifie que l'on peut être amené à simuler des acquisitions additionnelles nécessaires à l'estimation des termes correctifs, possibilité souvent omise dans les codes de simulation.

Pour estimer la contamination en coïncidences fortuites des données acquises, un second module de coïncidence avec une ligne à retard est employé en cours d'acquisition (coïncidences dites retardées, ou *delayed coincidences*, par opposition aux coïncidences dites promptes). Ce module supplémentaire de coïncidence va influencer les performances globales du système en terme de taux d'acquisition des événements (ajout de temps mort) et de bruit statistique dans l'image reconstruite (terme correctif bruité, suivant une distribution de Poisson). Si l'on désire un code de simulation qui soit réaliste par rapport à ces deux points, il est important de pouvoir simuler les coïncidences fortuites et les coïncidences retardées. Le principe de simulation des coïncidences retardées peut être basé sur celui des coïncidences fortuites : simulation explicite du module de coïncidence ou utilisation d'un modèle analytique basé sur les taux de photons simples.

Pour corriger de l'atténuation, une acquisition préalable en mode transmission avec une source externe rotative est effectuée avec le patient en place. La source de transmission peut être un émetteur de photons simples (utilisée en TEMP et TEP) ou de positons (TEP), auxquels cas le même détecteur que pour l'acquisition d'émission est utilisé. Si l'on désire reproduire cette configuration, on peut utiliser le code de simulation dans la même configuration que pour l'examen d'émission, en remplaçant le milieu émetteur dans l'organisme par une source externe³. Une seconde technique de correction consiste en l'utilisation d'un tomodynamomètre (scanneur X ou TDM) couplé à la caméra : à partir de l'image TDM exprimée en unité d'Hounsfield, on calcule numériquement le coefficient de correction de l'atténuation pour l'énergie du photon d'émission. La simulation d'un TDM est cependant plus délicate et requiert un code spécifique, avec des caractéristiques différentes de celles d'un code de médecine nucléaire (le nombre de photons détectés est plusieurs ordres de grandeur plus important).

Contrairement à l'atténuation, l'efficacité intrinsèque d'un tomographe simulé ne peut être déterminée aisément *a priori* de manière analytique, hormis pour les facteurs géométriques. Il vaut mieux suivre une procédure expérimentale analogue à celle appliquée en pratique, basée

³ Si l'injection du patient se fait préalablement à l'examen en transmission, on peut avoir une contamination de l'acquisition en mode transmission par des photons émis par le radiopharmaceutique. Il est alors important d'en tenir compte également dans la simulation.

sur une acquisition d'un objet test de forme et de distribution d'activité connues. Une telle acquisition nécessite un nombre élevé d'événements enregistrés ; cependant, comme les mêmes facteurs de normalisation sont employés indépendamment de l'objet simulé, il suffit de l'exécuter qu'une seule fois.

3. Validation d'un code de simulation

L'étape de validation d'un code de simulation est une étape incontournable et primordiale [27]. Nous distinguons deux parties dans la validation : d'abord, la validation de la physique du programme, concernant l'émission des particules d'intérêt et leurs interactions dans la matière, puis la validation du code dans sa globalité par rapport à la réponse expérimentale d'une caméra. La première partie concerne tout code Monte Carlo de transport de particules et n'est pas abordée dans ce cours ; nous nous concentrerons sur la seconde partie, spécifique à l'imagerie de médecine nucléaire. Son principe consiste en la simulation à l'identique d'un protocole expérimental d'acquisition avec un objet test de forme et de distribution d'activité connues (voir Figure 3.1), et en la comparaison des résultats expérimentaux avec ceux obtenus par simulation.

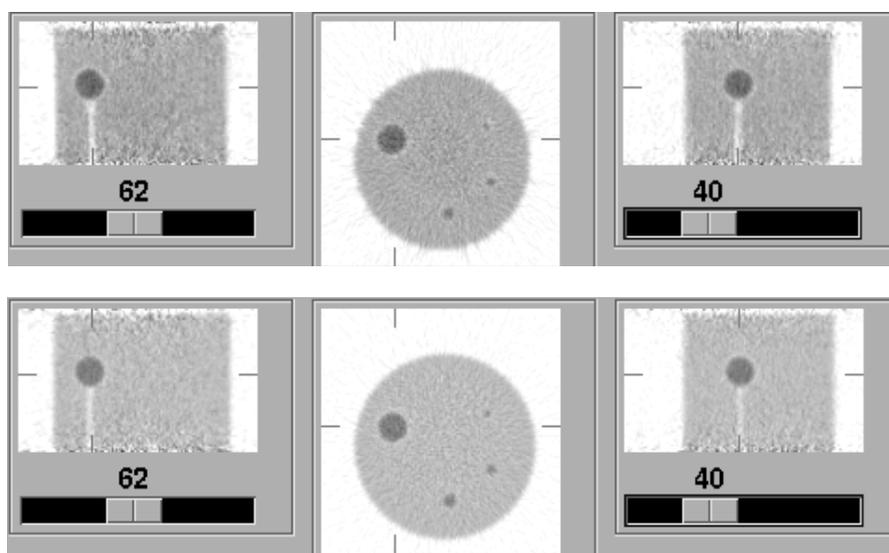


Figure 3.1. Haut : Coupe coronale, axiale et frontale à travers l'image reconstruite de l'acquisition d'un cylindre rempli uniformément d'une solution aqueuse active. Des sphères de contraste remplies avec une solution aqueuse de concentration d'activité supérieure à celle du fond ont été insérées dans le cylindre. Bas : Coupes de l'image reconstruite de la simulation de la même acquisition [5].

Généralement, le matériel utilisé pour la validation consiste en des objets de forme géométrique simple, que l'on peut aisément décrire de manière analytique (sphères, cylindres, ...) et reproduire dans un code de simulation. Il est important d'appliquer aux données simulées exactement le même traitement qu'aux données brutes expérimentales pour le calcul des figures de mérite à comparer afin de ne pas introduire de biais dans la confrontation des résultats. À cet effet, il est plus aisé d'utiliser pour les données simulées le même format d'écriture sur disque que celui des données expérimentales, et d'employer les mêmes codes de traitement et d'analyse des résultats. En outre, il est préférable d'avoir un nombre d'événements enregistrés similaire entre la simulation et la mesure expérimentale.

3.1. Validation des performances d'imagerie du système simulé

Les normes internationales NEMA NU 1 (imagerie simple photon) [28] et NU 2 (TEP) [29] de mesure expérimentale des performances des caméras abordent les aspects principaux caractérisant un système d'imagerie. Elles décrivent précisément et de manière parfaitement univoque un ensemble de protocoles permettant de mesurer des figures de mérite. La description englobe toute la chaîne du protocole expérimental, depuis l'acquisition des

données jusqu'au calcul des figures de mérite. Pour la plupart des systèmes commerciaux disponibles, les résultats expérimentaux des normes NEMA ont été publiés. Pour toutes ces raisons, on applique souvent les protocoles de ces normes à la validation d'un code de simulation. Dans les paragraphes suivants, nous allons énumérer les tests principaux pour un tomographe à émission de positons. Nous nous limiterons aux mesures des performances intrinsèques relevantes pour la validation d'un code de Monte Carlo et n'aborderons pas les tests liés aux techniques de correction et de reconstruction des images.

3.1.1. Résolution spatiale

La résolution spatiale d'un système représente sa capacité à séparer deux sources ponctuelles dans l'image reconstruite ; il s'agit d'un paramètre essentiel des performances de l'imageur. En tomographie, elle est caractérisée par la largeur du profil 1D de l'intensité de l'image reconstruite d'une source pseudo-ponctuelle suivant une direction donnée passant par le voxel d'intensité maximum. On vérifie que la largeur (largeur à mi-hauteur et à un dixième du maximum) et la forme du profil soient bien reproduits pour trois directions orthogonales et diverses positions radiales et axiales de la source dans le champ de vue du tomographe. En général, afin de reproduire les mesures expérimentales (voir Figure 3.2), il est nécessaire d'introduire une dégradation additionnelle de la résolution en position du détecteur (voir section 2.3.1).

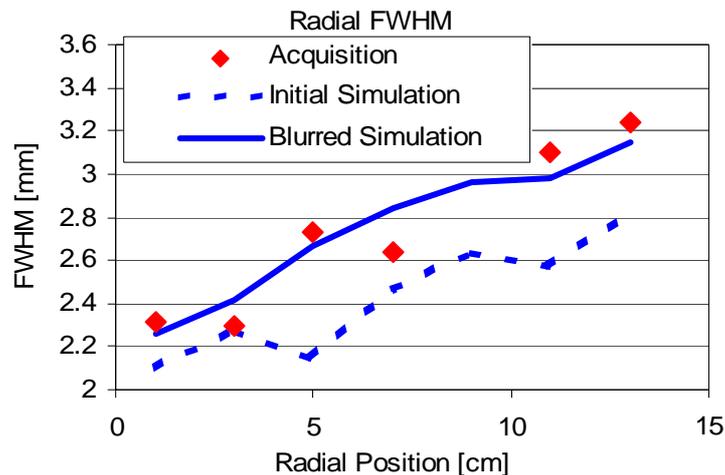


Figure 3.2. Comparaison de la résolution spatiale (largeur à mi-hauteur) entre données expérimentales (Acquisition) et simulées avec GATE (sans et avec dégradation additionnelle) pour le tomographe ECAT HRRT [30].

Les mesures de résolution spatiale permettent également de valider la géométrie du tomographe simulé. Ainsi, la position absolue reconstruite de la source pseudo-ponctuelle simulée doit correspondre à sa position nominale.

3.1.2. Fraction d'événements diffusés

Les photons détectés qui ont interagi dans l'organisme par diffusion Compton représentent un bruit de fond indésirable. Pour un objet test et une distribution d'activité donnés, la fraction d'événements détectés qui ont diffusé dépend essentiellement de la géométrie du tomographe, de la résolution en énergie du détecteur et de la fenêtre en énergie appliquée.

La résolution en énergie effective du système simulé est généralement un paramètre qui doit être ajusté de manière ad-hoc ainsi que cela est décrit à la section 2.3.1. Or, il n'est pas toujours aisé d'avoir accès directement au spectre en énergie d'un tomographe commercial. Afin de valider la résolution en énergie préalablement à la validation de la fraction des diffusés, on peut réaliser diverses acquisitions d'une source ponctuelle placée dans l'air en

faisant varier la fenêtre d'acquisition en énergie. On compare ensuite entre les données expérimentales et simulées la variation relative du nombre d'événements détectés en fonction de la fenêtre en énergie appliquée.

3.1.3. Sensibilité absolue

La sensibilité absolue d'une caméra TEP représente le rapport entre le nombre d'événements détectés et le nombre de désintégrations β^+ en l'absence de milieu atténuant. Étant donné qu'un milieu atténuant est nécessaire au confinement de la source et à l'annihilation des positons, on réalise des mesures pour diverses épaisseurs de matériau atténuant autour d'une source d'activité connue précisément (afin d'éviter des pertes dues au temps mort, l'activité de la source doit être faible). Par interpolation du nombre d'événements détectés pour une épaisseur de matériau atténuant nulle, on détermine la sensibilité absolue du tomographe.

Généralement, un simulateur Monte Carlo surestime la sensibilité par rapport à des tomographes réels car on ne simule pas explicitement la photo-détection et ses imperfections. Il est alors nécessaire d'appliquer aux événements détectés une fonction globale de probabilité de survie suivant une distribution uniforme.

3.1.4. Taux de comptage

La sensibilité d'un tomographe est mesurée à basse activité, lorsque les pertes dues au temps mort et la fraction de coïncidences fortuites sont négligeables. Lorsque l'activité croît, les pertes dues au temps mort et la fraction des coïncidences fortuites augmentent. La mesure du taux de comptage des coïncidences vraies et fortuites ainsi que des photons simples en fonction de l'activité permet de caractériser ce comportement. Dans de nombreux simulateurs, ce point n'est pas abordé car les coïncidences fortuites et le temps mort ne sont pas simulés. Une simulation réaliste des divers échelons de temps peut s'avérer relativement complexe et souvent l'on est amené à utiliser un modèle simplifié permettant de reproduire les performances en taux de comptage uniquement pour une activité inférieure à un certain seuil. Ce point n'est pas forcément pénalisant dans la mesure où les activités typiquement injectées en routine clinique ne dépassent pas ce seuil. Pour une description d'une simulation complète du temps-mort, on peut se référer à [3].

3.2. Autres tests de validation

Il est recommandé de ne pas se limiter uniquement à la validation des performances intrinsèques énumérées dans la section 3.1. Un test visuel simple participant à la validation de la géométrie du tomographe simulé ainsi que de la physique d'interaction des photons avec la matière (diffusion Compton) consiste en une comparaison directe de la forme des profils radiaux et axiaux des sinogrammes obtenus par simulation et par mesure expérimentale pour un objet test de forme simple (voir Figure 3.3).

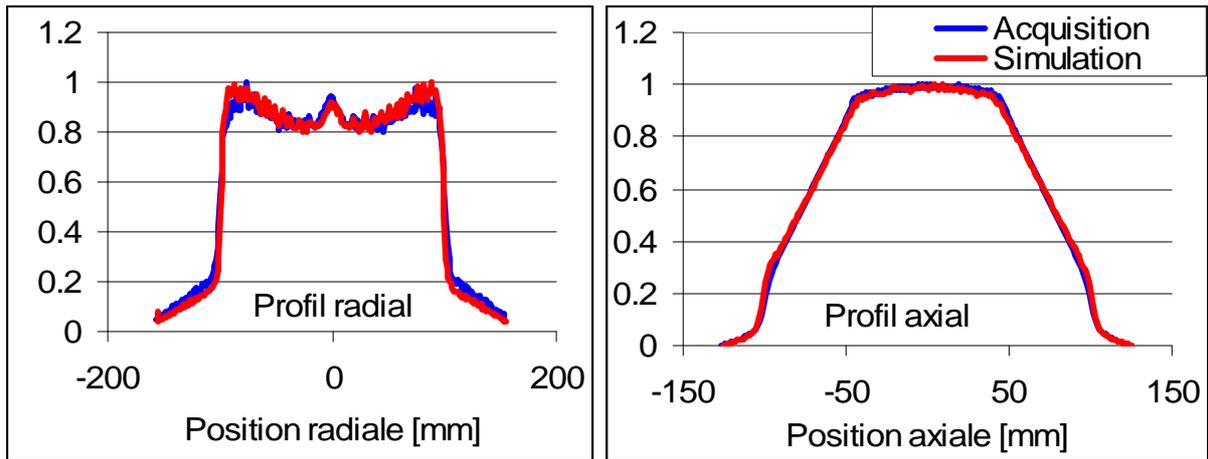


Figure 3.3. Comparaison du profil radial et axial du sinogramme entre données expérimentales (Acquisition) et simulées d'un cylindre uniforme de 20 cm de diamètre et 20 cm de longueur pour le tomographe ECAT HRRT [30].

En fonction des divers composants du système d'imagerie simulé, on peut être amené à réaliser des tests spécifiques. Ces tests sont particulièrement importants lorsque ces composants, et en particulier leurs défauts éventuels, ont une influence directe sur la qualité des données enregistrées. À titre d'illustration, nous citerons un exemple en imagerie simple photon appliqué au collimateur. Les photons dits de moyenne ou de haute énergie ont une probabilité non nulle de traverser les parois du collimateur sans interagir et une fraction de ceux-ci sont ainsi détectés par la caméra. Ceci amène à une contamination du signal enregistré par des photons obliques par rapport à l'axe du collimateur. Ces photons sont caractérisés par une distribution spatiale liée à la géométrie des parois du collimateur. Une inspection visuelle du profil 2D de la matrice d'acquisition expérimentale et simulée d'une source ponctuelle permet de mettre en évidence cette contamination (voir Figure 3.4).

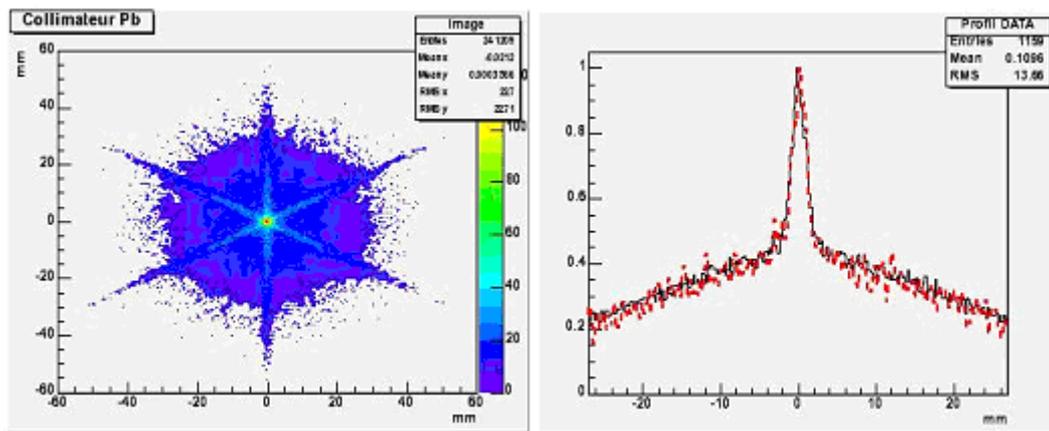


Figure 3.4. Acquisition d'une source pseudo-ponctuelle émettrice de photons de 511 keV à travers un collimateur en plomb à trous hexagonaux de type haute énergie pour un micro imageur simple photon [31]. Gauche : profil 2D des données détectées simulées. Droite : profil 1D des données détectées simulées (noir) et expérimentales (rouge).

4. Exemples de code de simulation

On peut classer les codes de simulation Monte Carlo pour l'imagerie en médecine nucléaire suivant deux catégories : les codes reposant sur l'utilisation d'une librairie générique développée pour la physique corpusculaire ou la dosimétrie, comme EGS4 (*Electron Gamma Shower*), Geant4 et MCNP (*Monte Carlo code for Neutron and Photon transport*), et les codes dédiés uniquement à l'imagerie. L'avantage de la première catégorie est que les

librairies génériques sont validées par une vaste communauté de chercheurs et qu'elles sont souvent bien documentées. En outre, elles sont maintenues et en permanente évolution. Par contre, seul un sous ensemble parfois très restreint de ces librairies est utilisé et son intégration aux fonctionnalités de l'imagerie peut s'avérer fort complexe. Pour la seconde catégorie, de par sa construction spécifique, le code est mieux adapté pour l'imagerie et souvent plus rapide d'exécution. Néanmoins, ces codes sont souvent développés par un petit groupe de chercheurs, voir une seule personne, et leur validation et documentation peut poser un problème. De plus, leur maintenance et évolution peut s'avérer aléatoire et leur pérennité est rarement assurée. Dans ce chapitre, nous allons présenter brièvement un exemple de code correspondant à chacune des deux catégories. Pour terminer, nous décrivons une alternative de simulation aux codes de type Monte Carlo, basée sur une approche analytique, d'exécution beaucoup plus rapide.

4.1. PET-SORTEO

Ce code (*PET Simulation Of Realistic Tridimensionnal Emitting Objects*, [32],[3]) a été entièrement développé par Anthonin Reilhac du CERMEP (Centre d'Exploration et de Recherche Médicales par Émission de Positons, Lyon). Il est écrit en langage C et possède des commandes optionnelles MPI (*Message Passing Interface*) [33] permettant son exécution en parallèle. Il est disponible par demande directe à son auteur. PET-SORTEO permet une simulation complète d'un examen dynamique TEP en 2D ou en 3D, incluant l'acquisition en transmission pour corriger de l'atténuation et une acquisition de normalisation pour corriger de l'efficacité intrinsèque des détecteurs. En outre, les coïncidences fortuites et retardées sont également simulées. Le code a été intensivement validé par rapport au tomographe ECAT EXACT HR+ (CPS Innovations, Knoxville, TN, U.S.A.), ce qui inclut également les performances en taux de comptage (voir Figure 4.1).

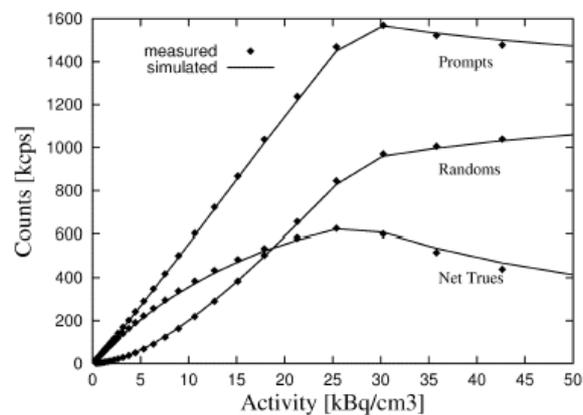


Figure 4.1. Taux de coïncidences prompts, fortuites et vraies (prompts moins fortuites) en fonction de la concentration d'activité d'un cylindre uniforme de 20 cm de long et 20 cm de diamètre centré sur le champ de vue de l'ECAT EXACT HR+. Comparaison entre données mesurées expérimentalement (points) et données simulées (ligne), d'après [3].

La physique simulée inclut le parcours du positon dans l'organisme, la non colinéarité des deux photons d'annihilation, l'effet photo-électrique ainsi que les diffusions Compton et Rayleigh. Les valeurs de sections efficaces d'interaction pour divers matériaux et la distribution du parcours du positon pour les principaux radionucléides utilisés en TEP sont pré-tabulées. L'originalité du code repose sur une pré-simulation rapide du protocole d'acquisition durant laquelle le taux de photons simples est déterminé pour chaque détecteur. Ces taux sont ensuite utilisés durant la simulation principale des coïncidences afin d'appliquer un modèle de temps-mort basé sur un calcul analytique d'une probabilité de survie à divers échelons du traitement électronique de l'événement (voir section 2.3.2). Ces taux permettent également de générer des coïncidences fortuites et retardées suivant le modèle analytique (Eq 9).

4.2. GATE

Le développement de la plate-forme générique de simulation GATE (*Geant4 Application for Tomographic Emission*) pour l'imagerie en médecine nucléaire est issu d'une action concertée, résultant d'une réflexion qui a identifié des besoins de simulation très variés et qui a conclu en l'inexistence d'un code de simulation permettant de répondre à toutes les attentes. Comme le développement d'un tel outil générique et versatile ne peut être réalisé par une seule équipe de chercheurs, il a été décidé de fonder la collaboration OpenGATE dans le but d'en partager le développement et la validation, et d'en assurer la pérennité.

Les principaux aspects qui ont été requis pour le développement de GATE sont :

- une modélisation explicite du temps, permettant de simuler des mouvements de détecteurs ou au sein de l'organisme, des pharmacocinétiques de traceurs, une simulation explicite des coïncidences permettant de générer également des coïncidences fortuites et retardées, une simulation explicite du temps mort ;
- une simplicité d'utilisation en mode interactif, par l'utilisation de scripts ne nécessitant pas de programmation ;
- une versatilité n'induisant pas de limitation dans la définition de la géométrie ;
- une organisation modulaire du code afin de faciliter l'ajout de nouvelles fonctionnalités ;
- un développement partagé afin d'assurer un support à long terme.

Pour répondre à ces requis, l'approche qui a été choisie combine l'utilisation de la bibliothèque générique GEANT4 et des développements propres pour répondre aux spécificités de l'imagerie. Une version publique et documentée de GATE est disponible en accès libre depuis mai 2004 (www-lphe.epfl.ch/GATE).

4.3. Simulation analytique

La motivation qui a mené au développement d'ASIM, un code de simulation de type analytique, a été la disponibilité d'un simulateur TEP qui permet de réaliser de multiples générations indépendantes d'un même examen en un temps de calcul non prohibitif et avec un modèle de bruit statistique réaliste. Une approche Monte Carlo de simulation du transport des photons dans la matière ne permet pas de remplir l'objectif de rapidité d'exécution.

Le principe de base du simulateur analytique repose sur le modèle mathématique suivant lequel l'espérance du nombre d'événements enregistrés dans une ligne de réponse reliant deux détecteurs en coïncidence (LOR, *Line Of Response*) est égale à l'intégration le long de cette ligne de la distribution spatiale de la concentration d'activité $e(\mathbf{x})$

$$E\left\{\sum \text{Evts dans LOR}\right\} = t = \int_{\text{LOR}} e(\mathbf{x}) dl. \quad \text{Eq 12}$$

La simulation se décompose alors en deux étapes. Dans un premier temps, pour toutes les paires de détecteurs en coïncidence, la projection analytique t de l'objet simulé est calculée suivant (Eq 12). Ensuite, le nombre d'événements effectivement détectés est généré suivant une distribution de probabilité de Poisson de moyenne t . Ce principe permet de générer rapidement diverses réalisations bruitées du même examen (même valeur t).

En pratique, le signal mesuré contient également des coïncidences diffusées et fortuites. Un modèle analytique très simplifié est utilisé dans ASIM pour estimer l'espérance s du nombre de coïncidences diffusées et l'espérance r du nombre de coïncidences fortuites. Les nombres de coïncidences promptes \tilde{p} et retardées \tilde{d} détectées sont alors donnés par

$$\begin{aligned}\tilde{p} &= \text{Poisson}\{t + s + r\} \\ \tilde{d} &= \text{Poisson}\{r\}\end{aligned}\quad \text{Eq 13}$$

Les coïncidences retardées permettent de corriger des coïncidences fortuites de manière identique à ce qui se passe en pratique. Pour la correction des coïncidences diffusées, on suppose qu'elle est non biaisée et non bruitée ; les données corrigées, prêtes à être reconstruites, sont données par

$$\tilde{c} = \tilde{p} - \tilde{d} - s. \quad \text{Eq 14}$$

L'espérance $E\{c\}$ et la variance $\sigma^2\{c\}$ des données corrigées valent

$$\begin{aligned}E\{c\} &= t \\ \sigma^2\{c\} &= t + s + 2 \cdot r\end{aligned}\quad \text{Eq 15}$$

Le modèle de bruit statistique des données simulées c , après correction, a été validé par rapport à l'ECAT EXACT HR+ [5]. Ce code a été utilisé pour comparer les performances de diverses techniques de reconstruction des images [34].

5. Bibliographie

-
- [1] S. Agostinelli *et al.*, « GEANT4 – a simulation toolkit, » *Nucl. Instr. and Meth. A*, vol. 506, pp. 250-303, 2003.
 - [2] « Monte Carlo N-Particle (MCNP) transport code, » <http://laws.lanl.gov/x5/MCNP>.
 - [3] A. Reilhac *et al.*, « PET-SORTEO: A Monte Carlo-based simulator with high count rate capabilities, » *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 51, pp. 46-52, 2004.
 - [4] S. Jan *et al.*, « GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT, » *Phys. in Med. and Biol.*, vol. 49, pp. 4543-4561, 2004.
 - [5] C. Comtat *et al.*, « Simulating whole-body PET scanning with rapid analytical methods, » presented at the IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Seattle, WA, U.S.A., 1999.
 - [6] I.G. Zubal *et al.*, « Computerized 3D segmented human anatomy, » *Med. Phys.*, vol. 21, pp. 299-302, 1994.
 - [7] « the Zubal Phantom Data, Voxel-Based Anthropomorphic Phantoms, » <http://noodle.med.yale.edu/zubal/info.htm>.
 - [8] « 4D NURBS-BASED CARDIAC-TORSO (NCAT) PHANTOM, » <http://www.bme.unc.edu/~wsegars>
 - [9] W.P. Segars *et al.*, « Modeling respiratory mechanics in the MCAT and spline-based MCAT phantoms, » *IEEE Trans Nucl Sci*, vol. 48, pp. 89-97, 2001.
 - [10] « Visible Human, » http://www.nlm.nih.gov/research/visible/visible_human.html.
 - [11] R.R. Raylman, « Combined MRI-PET Scanner : A Monte Carlo Evaluation of the Improvements in PET Resolution Due to the Effects of a Static Homogeneous Magnetic Field, » *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 43, pp. 2406-2412, 1996.
 - [12] K. Iwata *et al.*, « γ -ray spectra from positron annihilation on atoms and molecules, » *Physical Review A*, vol. 55, pp. 3586-3604, 1997.
 - [13] C.S. Levin and E.J. Hoffman, « Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution, » *Phys. in Med. and Biol.*, vol.44, pp. 781-799, 1999.
 - [14] H. Daniel, « Shapes of beta-ray spectra, » *Rev. Mod. Phys.*, vol. 40, pp. 659-672, 1968.
 - [15] A.F. Bielajew *et al.*, « History, overview and recent improvements of EGS4, » National Research Council of Canada, Report NRC-PIRS-0436, 1994.

-
- [16] S. Jan, « Simulateur Monte Carlo et caméra à xénon liquide pour la Tomographie à Emission de Positons, » thèse de Doctorat, Université Joseph Fourier – Grenoble 1, 2002.
- [17] M.R. Palmer and G.L. Brownell, « Annihilation Density Distribution Calculations for Medically Important Positron Emitters, » *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 11, pp. 373-378, 1992.
- [18] S.E. Derenzo, « Precision measurement of annihilation point spread distributions for medically important positron emitters Positron Annihilation, » ed R R Hasiguti and K Fujiwara (Sendai, Japan: The Japan Institute of Metals), pp. 819–823, 1979.
- [19] C.J. Thomson, « PETSIM : Monte Carlo simulation of all sensitivity and resolution parameters of cylindrical positron imaging systems, » *Phys. Med. Biol.*, vol. 37, pp. 731-749, 1992.
- [20] ICRU, « Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement, » Report 44 of the *International Commission on Radiation Units and Measurements*, Bethesda, MD, U.S.A., 1989.
- [21] Hubbell, J.H. and Seltzer, S.M., « Tables of X-Ray Mass Attenuation Coefficients and Mass Energy-Absorption Coefficients (version 1.4), » Available: <http://physics.nist.gov/xaamdi>, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, U.S.A., 2004.
- [22] D.E. Cullen *et al.*, « EPDL97: the Evaluated Photon Data Library, '97 Version, » Lawrence Livermore National Laboratory, UCRL--50400, Vol. 6, Rev. 5, 1997.
- [23] H. Zaidi, « Comparative Evaluation of Photon Cross-Section Libraries for Materials of Interest in PET Monte Carlo Simulations, » *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 47, pp. 2722-2735, 2000.
- [24] S. Agostinelli *et al.*, « Medical Applications of the Geant4 toolkit, » *Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sezione di Genova*, rapport INFN/AE-00/08, 2000.
- [25] G.F. Knoll *et al.*, « Light collection scintillation detector composites for neutron detection, » *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 35, pp. 872, 1988.
- [26] L. Simon *et al.*, « Simulation of time curves in small animal PET using GATE, » *Nucl. Instr. Meth. A*, vol. 527, pp. 190-194, 2004.
- [27] I. Buvat *et al.*, « Unified description and validation of Monte Carlo simulators in PET, » *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, pp. 329-346, 2005.
- [28] National Electrical Manufacturers Associations, « Performance Measurements of Scintillation Cameras, » NEMA Standards Publication NU 1-2001, 1300 North 17th Street, suite 1847, Rosslyn, VA 22209, U.S.A., 2001.
- [29] National Electrical Manufacturers Associations, « Performance Measurements of Positron Emission Tomographs, » NEMA Standards Publication NU 2-2001, 1300 North 17th Street, suite 1847, Rosslyn, VA 22209, U.S.A., 2001.
- [30] F. Bataille *et al.*, « Monte Carlo Simulation for the ECAT HRRT using GATE, » presented at the IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Rome, Italy, 2004.
- [31] E. Roncali, « Validations physiques et biologiques d'une caméra de scintigraphie dédiée à l'imagerie des émetteurs gamma pour petit animal, » rapport de stage de fin d'étude de l'École Centrale de Lyon, Service Hospitalier Frédéric Joliot, Orsay, 2003.
- [32] A. Reilhac *et al.*, « PET Monte Carlo simulator from numerical phantom: Validation against the ECAT EXACT HR+ scanner, » presented at the IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Seattle, WA, U.S.A., 1999.
- [33] Message Passing Interface Forum. MPI: A Message-Passing Interface standard. *The International Journal of Supercomputer Applications and High Performance Computing*, 8, 1994.

-
- [34] C. Lartzien *et al*, “Evaluating Image Reconstruction Methods for Tumour Detection in 3-Dimensional Whole-Body PET Oncology Imaging, “ The Journal of Nuclear Medicine, vol. 44, pp. 276-290, 2003.

SEMINAIRES JEUNES

Détection per-opératoire des tumeurs cérébrales à l'aide d'une sonde radiosensible

Sébastien BONZOM, IPN Orsay

En dépit des progrès importants réalisés pour améliorer le traitement des tumeurs cérébrales de haut grade comme le glioblastome, le pronostic vital des patients atteints de ces pathologies reste extrêmement défavorable, principalement en raison de la nature fortement invasive de ces lésions. Le traitement le plus efficace reste l'intervention chirurgicale qui a pour but d'enlever la partie la plus importante possible de la tumeur sans toucher aux structures cérébrales majeures environnantes. Notre groupe est en train de réaliser une sonde radio sensible dédiée à la détection de ces tumeurs pendant l'intervention chirurgicale.

Le patient subit une injection d'un traceur beta+ tel que le FDG (fluoro-désoxyglucose) qui se fixe préférentiellement dans les cellules cancéreuses en raison de leur métabolisme accéléré. Notre sonde réalisée à partir de fibres scintillantes plastiques détecte les positrons émis par le FDG et permet ainsi la localisation de la tumeur. Des études par simulations Monte-carlo nous ont permis de définir la géométrie optimale du détecteur (des fibres de 1.5 mm de diamètre disposés en couronne autour du dispositif d'exercice utilisé par le chirurgien). Les performances théoriques étant prometteuses, un premier prototype est actuellement en cours de réalisation.

Un nouveau système pour des études cérébrales *in vivo* chez le petit animal : couplage entre la Résonance Magnétique Nucléaire et la sonde radiosensible β -MicroProbe

Aurélie DESBREE, IPN Orsay

Depuis une quinzaine d'années, l'émergence des modèles animaux qui miment les maladies humaines (maladies neurodégénératives, troubles neuropsychiatriques) a permis de nouvelles approches fondamentales et thérapeutiques. Le nombre important d'études effectué sur ces modèles a stimulé le développement de nouvelles techniques d'imagerie adaptées aux contraintes spécifiques des études *in vivo* sur petits animaux (faibles dimensions, concentration en molécules sur peu de voxels). C'est dans ce contexte qu'une sonde radiosensible, la β -MicroProbe, a été développée dans le groupe IPB de l'IPNO. Celle-ci permet de suivre la concentration locale en traceur β^+ avec une résolution temporelle adaptée aux phénomènes étudiés et à leurs modélisations. Elle s'est révélée être une alternative aux mesures TEP et a démontré son efficacité

notamment dans le domaine des neurosciences. Désormais, pour aller plus loin dans la compréhension des mécanismes neurophysiologiques, il est devenu nécessaire de coupler les techniques afin d'obtenir simultanément des paramètres biologiques complémentaires. Parmi ces couplages, l'un reste particulièrement délicat à obtenir : l'association des méthodes nucléaires (PET, SPECT) avec celles magnétiques du fait de la difficulté de faire fonctionner à proximité d'un aimant haut champ les chaînes d'acquisition nécessaires aux tomographes.

Pour pallier ces contraintes, nous proposons de coupler la β -MicroProbe à la RMN s'appuyant sur le côté versatile et amagnétique de la sonde. Pour évaluer la faisabilité de ce nouveau système multimodale, nous avons déterminé théoriquement et expérimentalement la capacité de la sonde à quantifier des concentrations radioactives sous champ magnétique. Dans un premier temps, des simulations Monte Carlo ont été réalisées avec le code *Geant4*. Nous avons ainsi analysé l'influence du champ magnétique sur le champ de vue de la sonde. Puis, la sensibilité de détection et la réponse en énergie du détecteur ont été quantifiées. Dans un second temps, nous avons effectué des expériences avec un aimant de 7 Tesla pour confirmer les résultats obtenus par simulations. Nous avons montré que l'efficacité globale de la sonde n'était pas altérée lorsque l'on appliquait le champ magnétique. En effet, deux effets se compensent : une légère perte en sensibilité dû à une réduction du champ de vue sous champ et une augmentation du rendement lumineux. Ces résultats nous ont permis de confirmer la possibilité d'utiliser notre détecteur dans le cadre d'un couplage avec les techniques magnétiques, une dernière itération, biologique cette fois-ci, ayant été programmée afin de valider définitivement notre étude de faisabilité.

L'ordre des transitions de phase en physique nucléaire

Camille DUCOIN, LPC Caen

En physique nucléaire, il existe une première transition de phase appartenant aux transitions dites de type liquide-gaz. On se pose la question suivante : cette transition est-elle du premier ordre, c'est à dire, donne-t-elle lieu à un état où les deux phases coexistent ? Le passage par la coexistence est souvent associé à un saut dans l'équation d'état. Cependant, il apparaît que si un système est contraint d'évoluer à l'intérieur de la coexistence, il présente une équation d'état continue. L'allure de l'équation d'état n'est donc pas déterminante, En revanche on peut déterminer l'ensemble de la zone de coexistence, grâce à l'étude topologique de la fonction de partition du système dans l'espace de ses paramètres intensifs. Toute transformation passant par cette zone donne lieu à une transition du premier ordre. Le cas se produit pour la matière nucléaire (infinie). Pour étendre la discussion aux noyaux, il faut tenir compte des effets coulombiens et de taille finie.

Microscopie Nucléaire appliqué à la dermatologie

Etienne GONTIER et Yves BARBOTTEAU, CEN Bordeaux Gradignan

La microscopie nucléaire (MN) est un outil adapté pour les études dermatologiques. La peau constitue le premier élément de barrière et de protection du corps humain. Notre étude se divise en deux axes distincts : l'étude de la pénétration percutanée des nanoparticules de titane contenues dans les crèmes solaires et la validation d'un modèle d'épidermes reconstruit. Les techniques de MN tels que la PIXE, RBS et la STIM permettent d'élucider la composition élémentaire et la structure des couches épidermiques à l'échelle microscopique.

Après application de différentes formulations solaires sur plusieurs types de peau (souris, cochon et peau greffée), les particules de titane sont uniquement détectées à la surface de la couche la plus externe (couche cornée). L'expérimentation animale va être proscrite en 2007 (loi européenne) pour les études de produits finis en cosmétologie (entre autres). L'utilisation d'épiderme reconstruit est une alternative à l'expérimentation animale. La répartition minérale de tel épiderme est comparable aux épidermes natifs.

Dosimétrie relative en Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'intensité

Anne-Marie FRELIN, LPC Caen

Afin d'assurer des irradiations du patient aussi précises que possible, les techniques de traitement du cancer par rayonnements ionisants sont de plus en plus complexes. Parmi les avancées de cette discipline, la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) est particulièrement remarquable. Elle repose, en effet, sur un système de collimation multilame dynamique qui permet de moduler la forme et l'intensité du faisceau au cours de l'irradiation. Cette technique permet ainsi de déposer efficacement un maximum de dose au niveau de la tumeur tout en évitant les tissus sains et organes à risque environnants. Cependant, si la dose planifiée pour de tels traitements s'avère bien mieux localisée que pour des traitements classiques, les détecteurs destinés à contrôler l'application effective de cette dose sont eux beaucoup moins développés.

Pour répondre à cette attente, le Laboratoire de Physique Corpusculaire de Caen développe actuellement un dispositif de dosimétrie en trois dimensions, le DosiMap. Son principe repose sur l'utilisation d'une feuille de scintillateur plastique placée à l'intérieur d'un fantôme de polystyrène équivalent tissus. Sous irradiation, le scintillateur émet une quantité de scintillation directement proportionnelle à la dose. La partie irradiée du fantôme, quant à elle, émet une quantité de rayonnement Čerenkov proportionnelle à la dose, au volume irradié, ainsi qu'à un certain nombre d'autres paramètres. Une caméra CCD mesure alors précisément la lumière totale émise et une procédure de calibration,

spécifique au problème, permet la décorrélation des deux contributions lumineuses, puis le calcul de la distribution de dose dans le plan du scintillateur. (Le dispositif est représenté sur la figure 1.)

Un premier test de faisabilité a été effectué en faisceau de photons ainsi qu'en faisceau d'électrons. La figure 2, ci-dessous montre notamment une distribution de dose dans le plan du scintillateur, pour un faisceau d'électrons. Même si de nombreuses inexactitudes apparaissent d'un point de vue quantitatif, la forme de pied de champignon de cette distribution est caractéristique d'un faisceau d'électrons. Ces erreurs sont le fruit de tous les paramètres encore non corrigés, et témoignent de tout le travail qu'il reste à effectuer... Cette mesure est néanmoins très prometteuse puisqu'elle nous permet d'envisager une précision de 1% sur les mesures de doses relatives, une résolution spatiale de l'ordre de 1 mm, et des temps d'acquisition de l'ordre de la seconde.

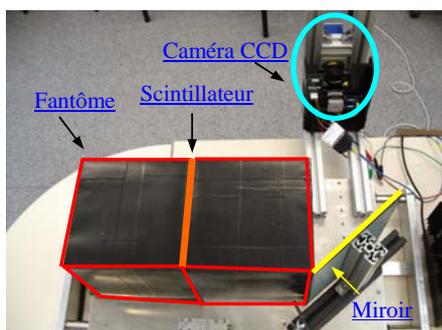


Figure 1 : Principaux éléments du DosiMap.

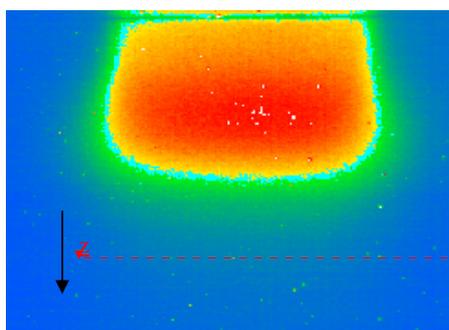


Figure 2 : Distribution de dose en forme de pied de champignon caractéristique d'un faisceau d'électrons.

Supprimé : Fantôme

Supprimé : Principe

Supprimé : du DosiMap

SPALLADIN @ GSI

Abdelhafid LAFRIAKH, IPN Orsay

Lorsqu'on bombarde un noyau lourd avec des particules légères à des énergies de l'ordre de plusieurs centaines de MeV, il se produit une succession de collisions nucléon-nucléon à l'intérieur du noyau cible qui émet quelque nucléon : on parle alors de la cascade intranucléaire.

Le résultat de cette étape est un noyau excité appelé préfragment. Il se désexcite ensuite par évaporation séquentielle de particules légères pour donner un résidu de spallation. Les préfragments très lourds ($Z > 50$) peuvent se désexciter par fission.

La description théorique de ces réactions permet de reproduire raisonnablement les résultats expérimentaux, mais les comparaisons effectuées montrent qu'une compréhension plus fine des mécanismes mis en jeu dans chacune des deux étapes reste

nécessaire. Pour cela nous avons mis au point un nouveau dispositif expérimental SPALLADIN afin d'effectuer des mesures exclusives.

Ce dispositif permet en effet de mesurer le résidu de spallation en coïncidence avec les particules légères émises, et de reconstituer le préfragment avant sa désexcitation.

Le dispositif s'organise autour de l'aimant ALLADIN du GSI (Allemagne), la vitesse des résidus est mesurée grâce à un détecteur Cherenkov, leur charge grâce à des chambres d'ionisation et leur masse sera déduit de leur trajectoire à travers l'aimant. Les particules chargées sont identifiées en charge et en masse à l'aide de la MUSIC IV (combinaison de chambres d'ionisation, compteurs proportionnels et de mesure de temps de dérive) et d'un mur de plastique, les neutrons sont mesurés à l'aide d'un autre mur de plastique (LAND).

L'expérience Fe (GeV/A) + p a été faite en février - mars 2004 et le dépouillement est en cours. J'ai pris en charge l'analyse des données concernant les particules légères chargées.

Mesure du paramètre de corrélation angulaire β - ν de l' ^6He à l'aide d'un piège de Paul

Alain MÉRY, LPC Caen

Dans le cadre du Modèle Standard, l'interaction faible est décrite en terme de courants axial et vectoriel. Nous proposons ici de tester cette hypothèse par la mesure d'un paramètre caractéristique de la désintégration β : le paramètre de corrélation angulaire β - ν dans le cas particulier de ^6He . Une déviation par rapport à la valeur prédite constituerait une preuve de l'existence de courant tensoriel dans l'interaction faible.

L'expérience se déroule sur la ligne basse énergie LIRAT de GANIL et consiste en l'étude des ions $^6\text{He}^+$ au moyen d'un piège de Paul transparent. L'utilisation d'un piège permet de disposer d'une source d'ions radioactifs dans un faible volume de l'espace des phases. La géométrie ouverte de ce piège permet d'observer en coïncidence les produits de la désintégration (l'électron et le noyau de recul) et de reconstruire précisément la cinématique de la décroissance. Le détecteur β est constitué d'un silicium à piste pour la localisation et d'un scintillateur plastique pour la mesure de l'énergie de l'électron. Le détecteur de recul doit lui aussi permettre la mesure de la position et de l'énergie (temps de vol) de l'ion ; il est constitué de 2 galettes à micro-canaux suivies de lignes à retard.

Les tests du détecteur d'ion de recul donnent les caractéristiques suivantes : une résolution en position de 140 μm et une résolution en temps inférieure à 500 ps. Il a de plus été montré que pour une polarisation de -4000 V, l'efficacité de détection est de 53% pour toute la gamme d'énergie de l'ion de recul, qu'elle est homogène sur toute la surface du détecteur, et qu'elle ne dépend pas de l'angle d'incidence de l'ion. Le détecteur β est en cours de caractérisation. Les premiers résultats donnent une

résolution en énergie de 10%, une résolution en position de 1 mm (largeur des pistes) et une résolution en temps également inférieure à 500 ps.

Apport des microfaisceaux et irradiation cellulaire

Markus HEISS et Thomas POUTHIER, CEN Bordeaux Gradignan

Les connaissances actuelles en radiobiologie sur l'effet d'une exposition à de faibles doses d'irradiation demeurent limitées par le manque de données expérimentales dans ce domaine. En particulier, toutes les normes utilisées pour la radioprotection des travailleurs et du grand public découlent de l'extrapolation de résultats obtenus à partir de populations ayant subi des doses beaucoup plus élevées, notamment les survivants d'Hiroshima.

Pour mettre en évidence les effets des faibles doses et ainsi évaluer le risque lié à des expositions de types domestique et environnemental (comme pour le radon), l'étude de modèles simples comme des lignées cellulaires en culture s'avère indispensable. Un dispositif d'irradiation très précis est alors nécessaire, afin d'irradier les cellules avec des doses parfaitement connues et contrôlées.

Une telle ligne d'irradiation est en cours de validation expérimentale au CENBG. En développement depuis 1998, ce dispositif est installé sur la ligne microfaisceau de l'accélérateur Van de Graaff 4 MV du centre. Le but est d'irradier de façon sélective le noyau ou le cytoplasme de cellules individuelles par un nombre prédéfini de particules alpha d'énergie connue. Ce dispositif va permettre de simuler la situation de cellules soumises à des flux de particules très faibles, en contrôlant parfaitement les conditions d'irradiation. Il s'agit non seulement d'étudier l'effet des particules alpha (une ou plusieurs, nombre totalement contrôlé) traversant une cellule, notamment la mise en place du phénomène apoptotique (ou mort cellulaire programmée, véritable suicide d'une cellule dont le patrimoine génétique est trop détérioré par l'irradiation), mais aussi de rechercher les mécanismes intervenant dans la réponse cellulaire induite, en particulier la communication intercellulaire (effet bystander) ou encore la réponse adaptative.

LISTE DES PARTICIPANTS

ANDREY Philippe

Univ. Paris VI – Domaine de Vilvert – Bât. 325 – F-78352 JOUY-EN-JOSAS - *andrey@jouy.inra.fr*

APHECETCHE-JULIENNE Karine

Univ. Des Sciences et des Tech. – BP 92208 – F-44322 NANTES Cedex 3 – *karine.julienne@chimie.univ-nantes.fr*

BARBOTTEAU Yves

CENBG – BP 120 – F-33175 GRADIGNAN Cedex – *barbotte@cenbg.in2p3.fr*

BEKAERT Virgile

IReS Strasbourg - 23 Rue du Loess - F-67037 STRASBOURG Cedex 2 – *virgile.bekaert@ires.in2p3.fr*

BEUCHER Jérôme

SUBATECH – BP 20722 – 4 rue A. Kastler – F-44307 NANTES Cedex 3 – *jerome.beucher@subatech.in2p3.fr*

BONZOM Sébastien

IPN Orsay – 15 Rue Georges Clémenceau – F-91406 ORSAY Cedex – *bonzom@ipno.in2p3.fr*

BOUHELAL Mouna

LPMS – Département de Physique – Université Mentouri – Constantine – Algérie – *m_bouhelal@yahoo.fr*

BUVAT Irène

CHU Pitié salpêtrière – 91 Bld de l'Hôpital – F-75634 PARIS Cedex 13 - *buvat@imed.jussieu.fr*

CASTELO TORRAS Javier

Univ. Autònoma de Barcelona – Edifici Cc – Bellaterra C.P. 08193 – Espagne – *javier.castelo@uab.es*

CHERNATKIN Vladimir

SUBATECH – 4 Rue Alfred Kastler – la Chantrerie – F-44307 NANTES Cedex – *tchernat@subatech.in2p3.fr*

CHETIQUI Annie

Groupe de Physique des Solides – Tour 12-23 – Place Jussieu – F-75252 PARIS Cedex 05 – *chetioui@gps.jussieu.fr*

COMTAT Claude

DSV/DRM/SHFJ – Bât. 832 – 4 place du Gal Leclerc – F-91406 ORSAY Cedex - *comtat@shjf.cea.fr*

CONESA DEL VALLE Zaida

Univ. Autònoma de Barcelona – Edifici Cc – Bellaterra C.P. 08193 – Espagne – *zaida.conesa@uab.es*

DAURES Josiane

CEA Saclay – DETECS – LNHB – Bât. 534 – F-91191 GIF-SUR-YVETTE Cedex – *josiane.daures@cea.fr*

DELPIERRE Pierre

CPPM – 163 Avenue de Luminy – BP 907 – F-13288 MARSEILLE Cedex 9 – *delpierre@cppm.in2p3.fr*

DENIAUD David

Faculté des Sciences et des Technologies – 2 rue de la Houssinière – F-44322 NANTES Cedex – *deniaud@chimie.univ-nantes.fr*

DESBREE Aurélie

IPN Orsay – BP 1 – 15 Cours Georges Clémenceau – F-91405 ORSAY Cedex – *desbree@ipno.in2p3.fr*

DJEBLI Nouredine

Faculté des Sciences – Département de Biologie – Université de Mostaganem – 27000 – Algérie – *djebli_n@yahoo.fr*

DUCOIN Camille

GANIL – Bld H. Becquerel – BP 55027 – F-14076 CAEN Cedex 5 – *ducoin@ganil.fr*

DUVAL Marie-Alix

IPN Orsay – BP 1 – 15 Cours Georges Clémenceau – F-91405 ORSAY Cedex – *duval@ipno.in2p3.fr*

EL BITAR Ziad

LPC Clermont – 24 Avenue des Landais – F-63177 AUBIERE – *elbitar@clermont.in2p3.fr*

FERRAND Régis

Centre de Protonthérapie d'Orsay – Bâtiment 101 – BP 65 – F-91406 ORSAY Cedex – *ferrand@ipno.in2p3.fr*

FRANCIS Ziad

LPC Clermont – 24 Avenue des Landais – F-63177 AUBIERE – *francis@clermont.in2p3.fr*

FRELIN Anne-Marie

LPC/ISMRA - 6, Boulevard du Maréchal Juin - F-14050 CAEN Cedex – *frelin@lpccaen.in2p3.fr*

GARCIA FUSTE Maria José

Univ. Autònoma de Barcelona – Edifici Cc – Bellaterra C.P. 08193 – Espagne – *mariajose.garcia@uab.es*

GAULT Nathalie

CEA – 18 Route de Panorama – F-92265 FONTENAY-AUX-ROSES – *nathalie.gault@cea.fr*

GIARMANA Olivier

CEA/DIF/Service de Physique Nucléaire —BP 12 - F-91680 BRUYERES-LE-CHATEL -

GIZARD Benjamin

IReS Strasbourg - 23 Rue du Loess - F-67037 STRASBOURG Cedex 2 – *benjamin.gizard@ires.in2p3.fr*

GONTIER Etienne

CENBG – BP 120 – F-33175 GRADIGNAN Cedex – *gontier@cenbg.in2p3.fr*

GRIGNON Cyril

SUBATECH – BP 20722 – 4 rue A. Kastler – F-44307 NANTES Cedex 3 – *cyril.grignon@subatech.in2p3.fr*

GUEDOUAR Raja

Faculté de Médecine de Sousse – Dpt de Biophysique – 4000 SOUSSE – Tunisie – *raja_guedouar@yahoo.fr*

HEINRICH Sophie

CEA/DAM/DPTA/SPN/MED – BP 12 – F-91680 BRUYERES-LE-CHATEL- *heinrics@bruyeres.cea.fr*

HEISS Markus

CENBG – BP 120 – F-33175 GRADIGNAN Cedex – *heiss@cenbg.in2p3.fr*

KAHLAOUI Nidhal

IPN Orsay – BP 1 – 15 Cours Georges Clémenceau – F-91405 ORSAY Cedex – *kahlaoui@ipno.in2p3.fr*

KERHOAS-CAVATA Sophie

DSM/DAPNIA/SPHN – CEA Saclay – F-91191 GIR/YVETTE Cedex – *skerhoas@cea.fr*

KINNARD Virginie

UL Bruxelles – PNTPM – Campus Plaine – CP229 – Bld du Triomphe – B-1050 BRUXELLES – *vkinnard@ulb.ac.be*

KRIEGUER Magalie

DNTK/ELEM – Pleinlaan 2 – B-1050 BRUSSEL (Belgique) – *krieguer@hep.ihe.ac.be*

LABALME Marc

LPC/ISMRA - 6, Boulevard du Maréchal Juin - F-14050 CAEN Cedex – *labalme@lpccaen.in2p3.fr*

LACROIX Ludovic

Institut Gustave Roussy – 39 rue Camille Desmoulins – F-94805 VILLEJUIF Cedex – *lacroix@igr.fr*

LAFRIAKH Abdelhafid

IPN Orsay – BP 1 – 15 Cours Georges Clémenceau – F-91405 ORSAY Cedex – *lafriakh@ipno.in2p3.fr*

LANIECE Philippe

IPN Orsay – BP 1 – 15 Cours Georges Clémenceau – F-91405 ORSAY Cedex – *laniece@ipno.in2p3.fr*

LE BRUN Christian

LPSC Grenoble - 53 Avenue des Martyrs - F-38026 GRENOBLE Cedex - *lebrunch@lpsc.in2p3.fr*

LETHIMONNIER Franck

DSV/DRM/SHFJ – Bât. 832 – 4 place du Gal Leclerc – F-91406 ORSAY Cedex - *lethimon@shjf.cea.fr*

LUCAS Stéphane

Université de Namur – Rue de Bruxelles 61 – B- 5000 NAMUR – *stephane.lucas@fundp.ac.be*

LUQUIN Lionel

SUBATECH Nantes – 4 Rue Alfred Kastler – BP 20722 F-44307 NANTES Cedex 3 – *luquin@subatech.in2p3.fr*

MATHIOT Jean-François

LPC Clermont – Univ. Blaise Pascal – 24 Av. des Landais F-63177 AUBIERE Cedex – *mathiot@.in2p3.fr*

MERY Alain

LPC/ISMRA - 6, Boulevard du Maréchal Juin - F-14050 CAEN Cedex – *mery@lpccaen.in2p3.fr*

PIQUERAS Immaculada

IReS Strasbourg - 23 Rue du Loess - F-67037 STRASBOURG Cedex 2 – *immaculada.piqueras@ires.in2p3.fr*

PORQUET Marie-Geneviève

CSNSM Orsay – Bât. 104-108 – F-91405 ORSAY – *porquet@csnsm.in2p3.fr*

POUTHIER Thomas

CENBG - BP 120 - F-33175 GRADIGNAN Cedex - *pouthier@cenbg.in2p3.fr*

RICARD Marcel

Institut Gustave Roussy – 39 rue Camille Desmoulins – F-94805 VILLEJUIF Cedex - *ricard@igr.fr*

RICOL Marie-Charlotte

IPN Lyon – 4 rue Enrico Fermi – F-69622 VILEURBANNE Cedex – *ricol@ipnl.in2p3.fr*

SAMARATI Jérôme

SUBATECH – BP 20722 – 4 rue A. Kastler – F-44307 NANTES Cedex 3 –
jerome.samarati@subatech.in2p3.fr

SEMAY Claude

Univ. Mons Hainaut – Phys. Théorique – Place du parc, 20 – B-7000 MONS – *claudesemay@umh.ac.be*

SERDUC Raphaël

INSERM – U 594 – CHU Pavillon B – BP 217 – F-38043 GRENOBLE – *r.serduc@ujf-grenoble.fr*

SERET Alain

Université de Liège – Institut de Physique B5 – B- 4000 LIEGE – *aseret@ulg.ac.be*

SILVESTRE BRAC Bernard

LPSC Grenoble - 53 Avenue des Martyrs - F-38026 GRENOBLE Cedex - *silvestre@lpsc.in2p3.fr*

STAUB Denis

IReS Strasbourg - 23 Rue du Loess - F-67037 STRASBOURG Cedex 2 – *denis.staub@ires.in2p3.fr*

TABET Jean

IPN Lyon – 4 rue Enrico Fermi – F-69622 VILEURBANNE Cedex – *tabet@ipnl.in2p3.fr*

THIAM Cheick Oumar

LPC Clermont – Univ. Blaise Pascal – 24 Av. des Landais F-63177 AUBIERE Cedex – *thiam@clermont.in2p3.fr*