

# **Utilisation des rayonnements ionisants pour l'imagerie et la thérapie : Principe et évolution**

**Laurent Ménard**

**Laboratoire Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie**

**Université PARIS Diderot – Paris 7**

# Médecine nucléaire

## Utilisation de radioéléments à des fins médicales

### ✓ Différents domaines d'applications :

Diagnostic *in vitro* : dosage de paramètres biologiques à l'aide de radio-isotopes (radio-immunologie)

Diagnostic *in vivo* : imagerie scintigraphique, TEP

Imagerie interventionnelle : assistance au geste opératoire (détection per-opératoire)

Thérapie : radiothérapie externe, curiethérapie, radiothérapie interne vectorisée, hadronthérapie

✓ L'imagerie nucléaire représente aujourd'hui environ 2% des actes d'imagerie médicale

✓ Environ 50% des cancers guéris grâce à la radiothérapie seule ou associée

# Plan

## 1. L'imagerie nucléaire

- Histoire et principes
- Différentes modalités d'imagerie : scintigraphie, TEMP et TEP
- Applications en recherche fondamentale et clinique
- Evolutions

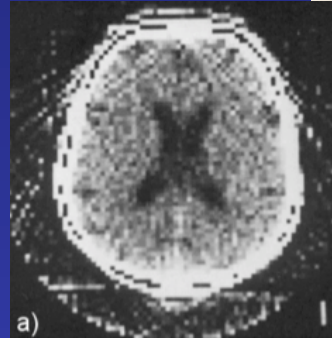
## 2. La radiothérapie : du photon au hadron

# Imagerie nucléaire : Un peu d'histoire



- 1895 Röntgen (Prix Nobel 1901) : découverte des rayons X (première image radiographique)
- 1896-1898 Becquerel et Pierre et Marie Curie (Prix Nobel en 1903) : découverte de la radioactivité naturelle
- 1911 Rutherford et al (Prix Nobel 1908) : mise en évidence du noyau atomique
- 1913 de Hevesy (Prix Nobel 1943) : première utilisation d'un traceur radioactif (radium)
- 1934 Irène et Frédéric Joliot Curie (Prix Nobel 1935) : découverte de la radioactivité artificielle à l'origine de la médecine nucléaire

# Imagerie nucléaire : Un peu d'histoire

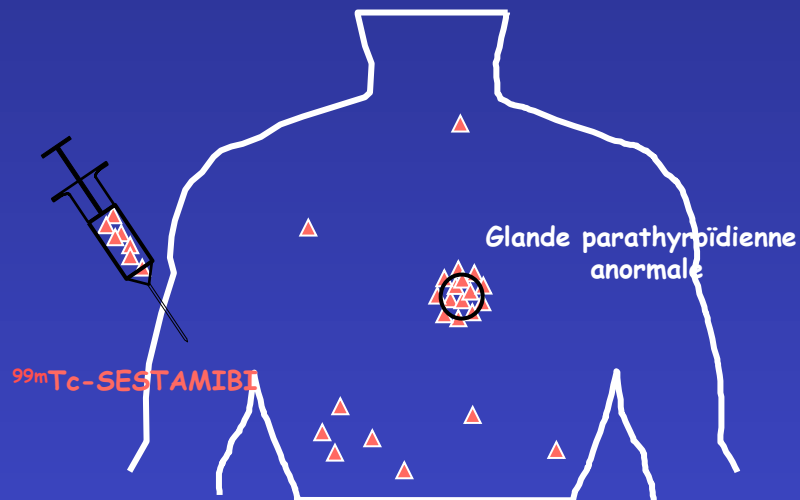


- 1957 Anger : première gamma-caméra
- 1972 Mc Cornack et Hounsfield (Prix Nobel 1979) : premiers résultats cliniques du tomographe à transmission (scanner X)
- 1975 Phelps : tomographie par émission de positons (TEP/PET)
- 1979 Jaszac : tomographie d'émission monophotonique (TEMP/SPECT)

# Imagerie nucléaire : Principe

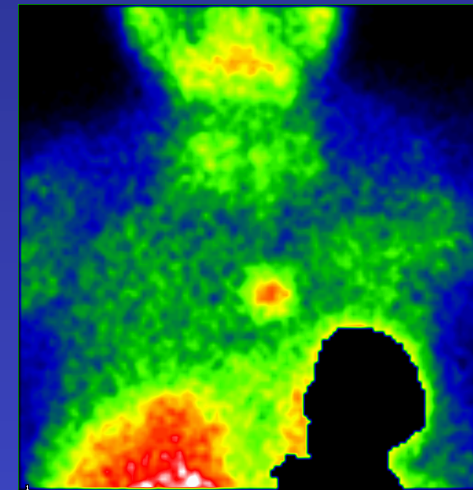
## Marquage

Injection d'un produit radiopharmaceutique sensible à une fonction physiologique, à un processus métabolique ou à une molécule



## Détection

Cartographie de la distribution spatiale/cinétique du radiotraceur



**Molécule traceuse** + **Radio-isotope**  
Traceurs métaboliques  
Anticorps monoclonaux  
Récepteurs  
Emetteurs  $\gamma$  ou  $\beta^+$   
( $^{99m}\text{Tc}$ , I,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ...)

➔ en service de médecine nucléaire  
Gamma-caméra, tomographes TEMP ou TEP  
➔ en bloc opératoire

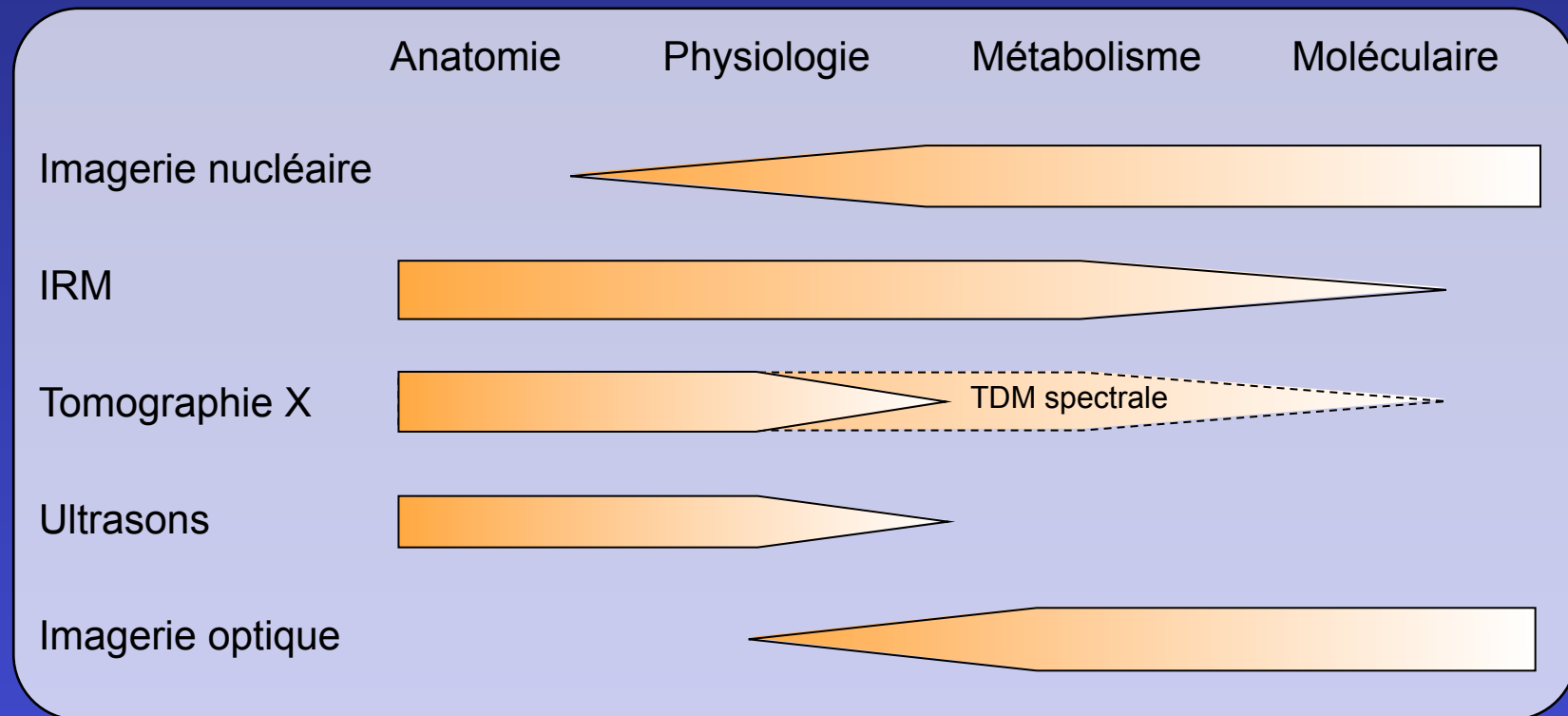
# Imagerie nucléaire : Principe

- ✓ **Imagerie par émission** (par opposition à l'imagerie par transmission, réflexion)
- ✓ **Imagerie fonctionnelle** (par opposition à l'imagerie anatomique) : mesure de processus physiologiques et biochimiques
- ✓ **Imagerie quantitative très sensible** ( $[c] < 10^{-12}$  moles)

Modalité	Résolution	Sensibilité	Temps d'examen	Informations recueillies
Imagerie X	0.05 à 1 mm	-	0.02 à 30 s	Anatomie, contenu minéral
US	< 1 mm	-	Temps réel	Anatomie, débit sanguin, caractéristiques structurales des tissus
IRM	0.1 mm 1 à 5 mm	$10^{-7}$ moles $^1\text{H}$ $10^{-6}$ moles $^{31}\text{P}$	0.05 s à 20 min	Anatomie, débit sanguin, état chimique, métabolisme
Radio-imagerie	2 à 5 mm	$10^{-11}$ à $10^{-12}$ moles	60 min	Débit/volume sanguin, métabolisme, concentration de récepteurs, progression/suivi thérapeutique, ...

# Imagerie nucléaire : Principe

## Des techniques d'imagerie complémentaires





# Plan

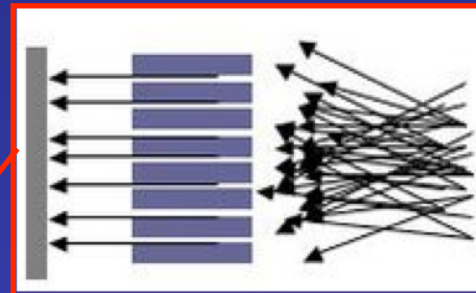
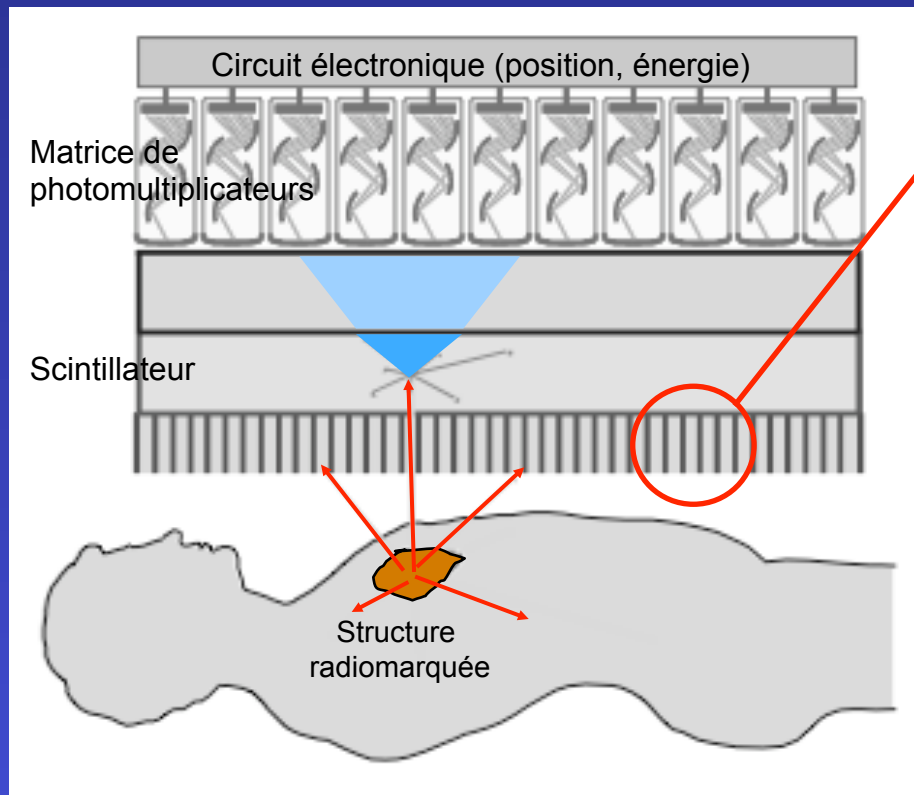
## 1. L'imagerie nucléaire

- Histoire et principes
- Différentes modalités d'imagerie : scintigraphie, TEMP et TEP
- Applications en recherche fondamentale et clinique
- Evolutions

## 2. La radiothérapie : du photon au hadron

# La gamma caméra

## Principe (Anger, 1958)



### Collimateur

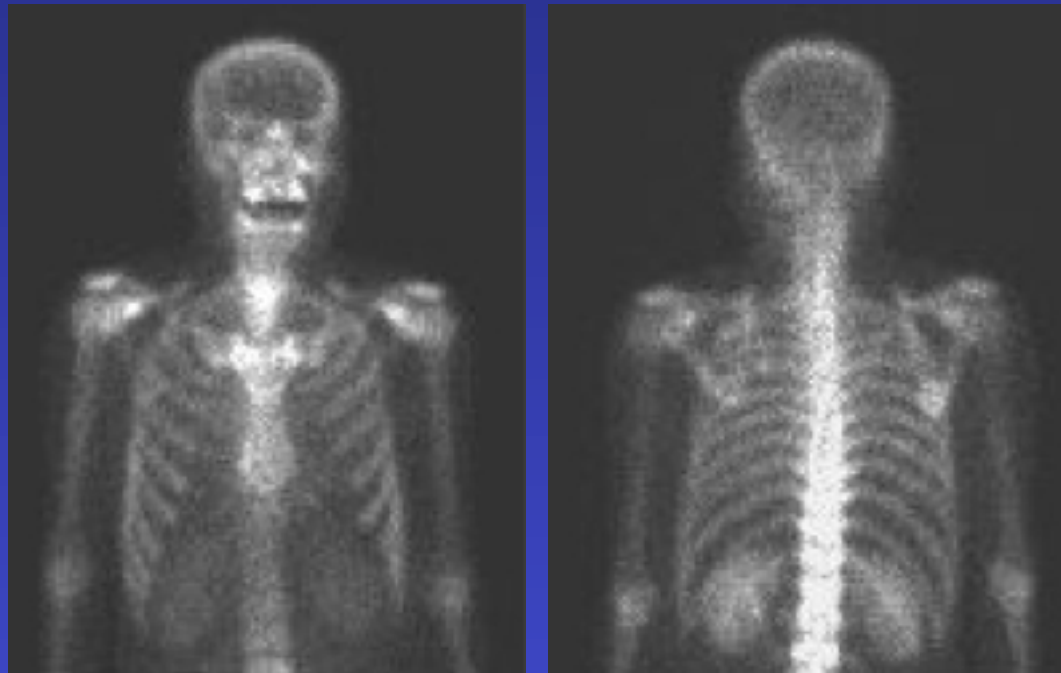
Projection de la distribution spatiale du radiotraceur dans le plan de détection

- ✓ **image planeaire** (pas d'information en profondeur, superposition des structures)
- ✓ **Faible sensibilité**
- ✓ **Atténuation dans les tissus**

⇒ **Pb de quantification**

# La gamma caméra

## Limitations des gamma caméras

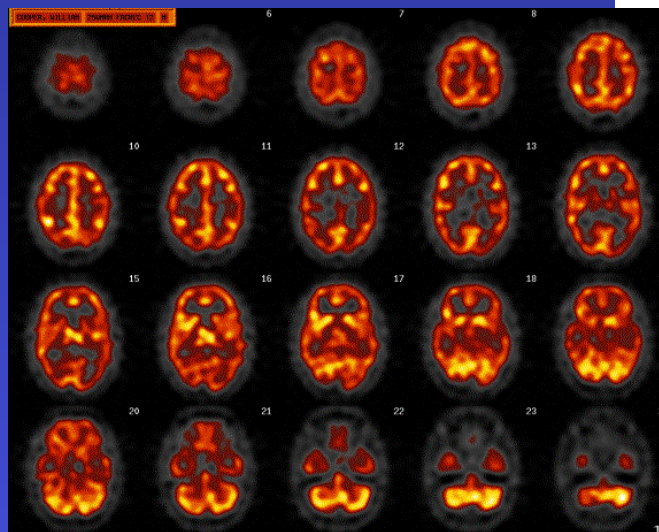


Effet de l'atténuation entre 2 incidences  
(Scintigraphie osseuse  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP)

# Tomographie d'émission monophotonique (TEMP)

Principe similaire à la tomodensitométrie : reconstruction d'un volume 3D à partir d'images de projection 2D obtenues avec une gamma caméra

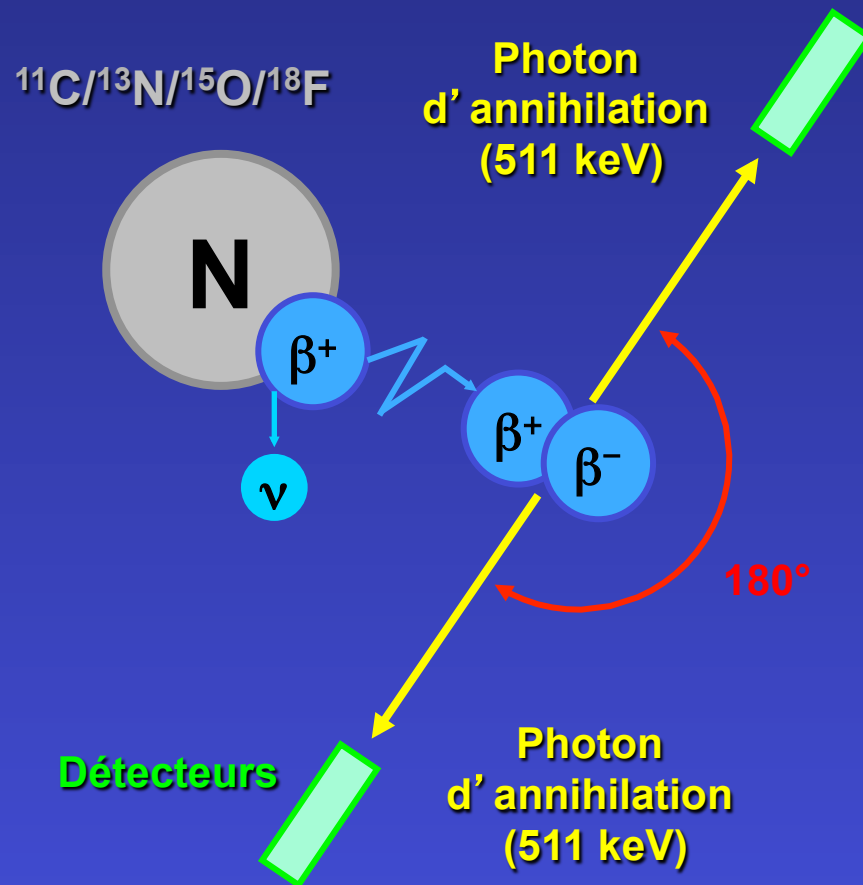
La TEMP permet d'améliorer le contraste des images scintigraphiques et d'accéder à la quantification



Scintigraphie de la perfusion cérébrale ( $^{99m}\text{Tc}$  - HMPAO)

# Tomographie par émission de positons (TEP)

## Principe (1974)

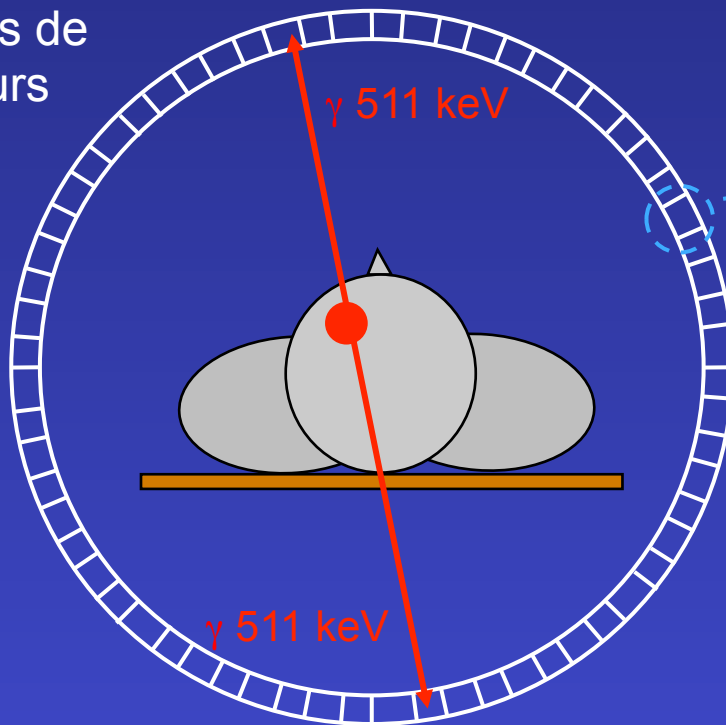


- Désintégration  $\beta^+$   
(transition isobarique, excès de proton)
- Thermalisation du positon dans les tissus
- Annihilation

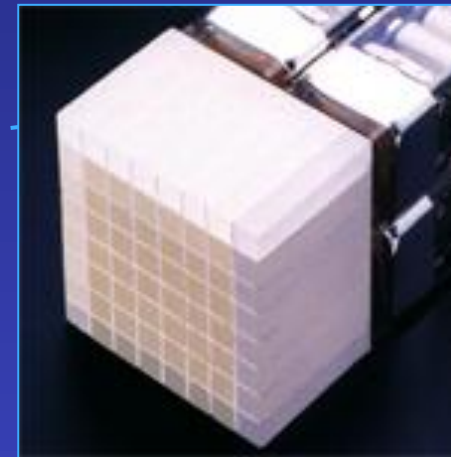
# Tomographie par émission de positons

## Détection et acquisition

Couronnes de détecteurs



Bloc détecteur

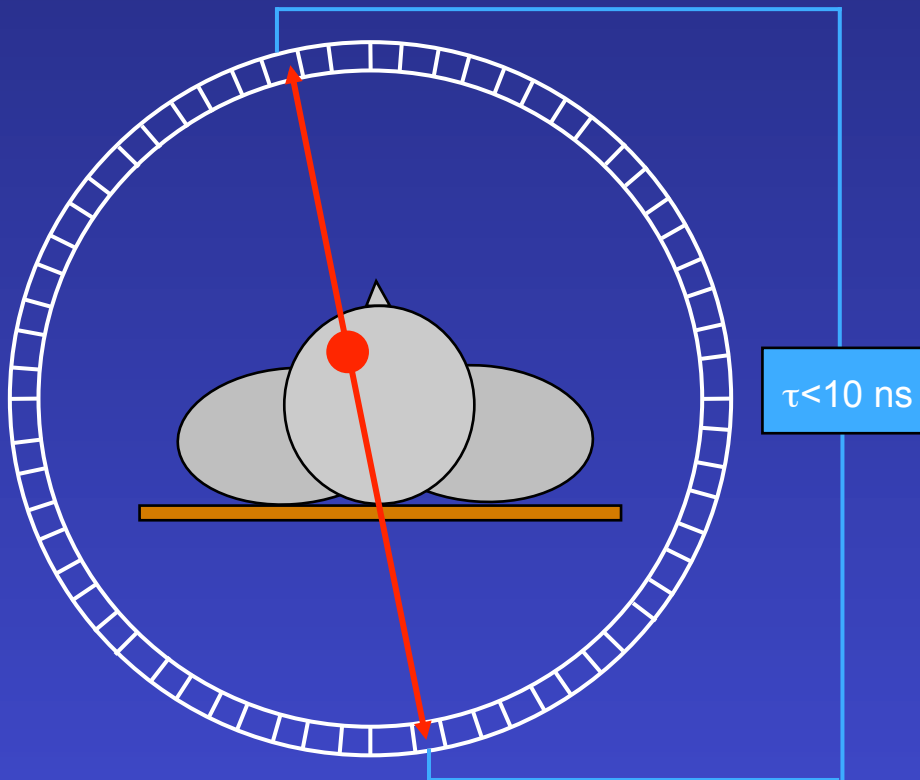


- Matrices de cristaux denses (BGO, LSO, ...)
- Partage de la lumière sur 4 PMs
- Calcul barycentrique de la position du point d'interaction (Anger)

Pas de collimateur : détection en coïncidence des 2  $\gamma$  d'annihilation (collimation électronique)  $\Rightarrow$  sensibilité plus de 100 fois supérieure à la scintigraphie

# Tomographie par émission de positons

## Détection en coïncidence



Célérité de la lumière :  $c = 3 \cdot 10^8 \text{ m.s}^{-1}$   
Temps pour parcourir 1m :  $3.3 \cdot 10^{-9} \text{ s}$   
Diamètre d'un anneau TEP  $D = 80 \text{ cm}$

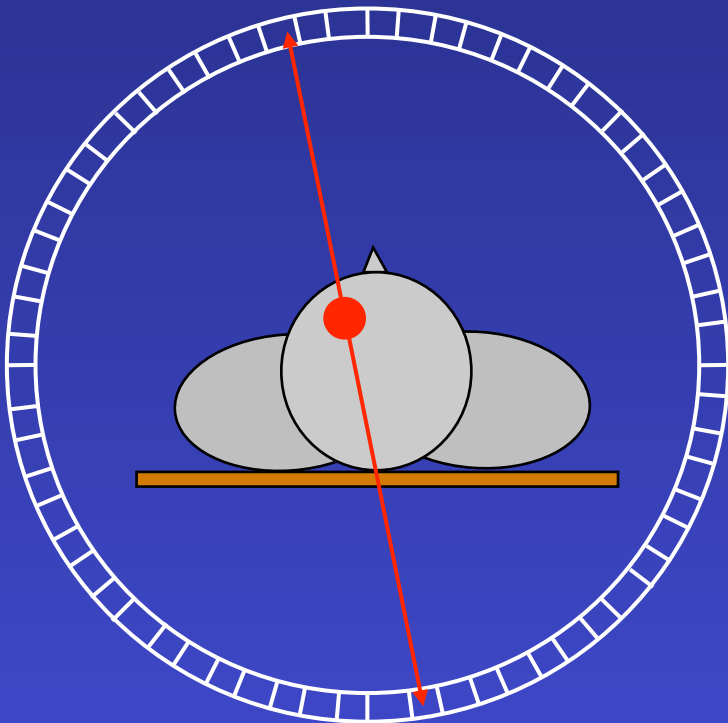
Si 2 photons sont détectés dans un intervalle de temps  $< 5\text{-}10 \text{ ns}$ , ils sont considérés comme étant « *en coïncidence* » et issus de la même annihilation

La direction de propagation est déterminée à partir de la position des détecteurs ayant reçus ces 2 photons : **ligne de réponse**

Lieu d'émission du positon (confondu avec le lieu d'annihilation) appartient à la ligne de réponse

# Tomographie par émission de positons

## Acquisition des projections et reconstruction

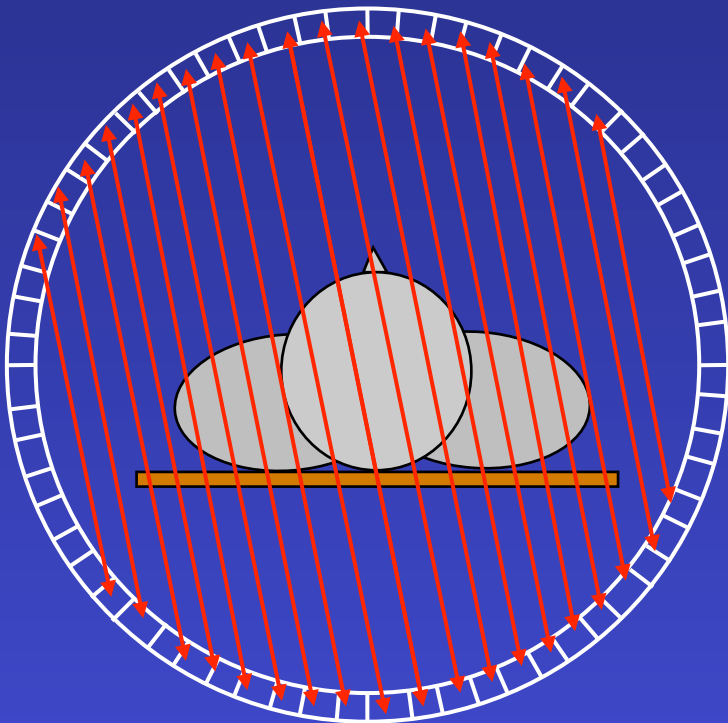


- Intégration de l'activité de long de chaque ligne de réponse
- Projection : ensemble des événements détectés sur des lignes de réponse parallèles
- Acquisition des projections suivant différents angles pour chaque coupe : sinogramme
- Algorithmes de reconstruction tomographique : méthodes algébrique (itérative) ou analytique (rétro-projection filtrée)
- Construction des coupes et des volumes, quantification



# Tomographie par émission de positons

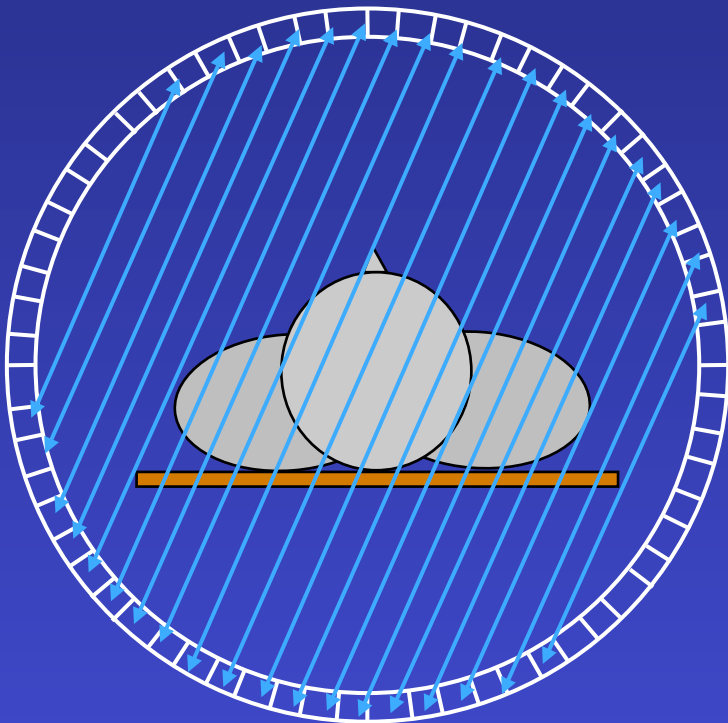
## Acquisition des projections et reconstruction



- Intégration de l'activité de long de chaque ligne de réponse
- Projection : ensemble des événements détectés sur des lignes de réponse parallèles
- Acquisition des projections suivant différents angles pour chaque coupe : sinogramme
- Algorithmes de reconstruction tomographique : méthodes algébrique (itérative) ou analytique (rétro-projection filtrée)
- Construction des coupes et des volumes, quantification

# Tomographie par émission de positons

## Acquisition des projections et reconstruction



- Intégration de l'activité de long de chaque ligne de réponse
- Projection : ensemble des événements détectés sur des lignes de réponse parallèles
- Acquisition des projections suivant différents angles pour chaque coupe : sinogramme
- Algorithmes de reconstruction tomographique : méthodes algébrique (itérative) ou analytique (rétro-projection filtrée)
- Construction des coupes et des volumes, quantification

# Tomographie par émission de positons

## Les détecteurs TEP



Biograph (Siemens)

52 couronnes de détecteurs juxtaposées

624 détecteurs par anneau (LSO  $4 \times 4 \text{ mm}^2$  et 3 cm d'épaisseur)

Diamètre de l'anneau : ~80 cm

Résolution transaxiale : 4.2 mm

Sensibilité : 6 %

# Tomographie par émission de positons

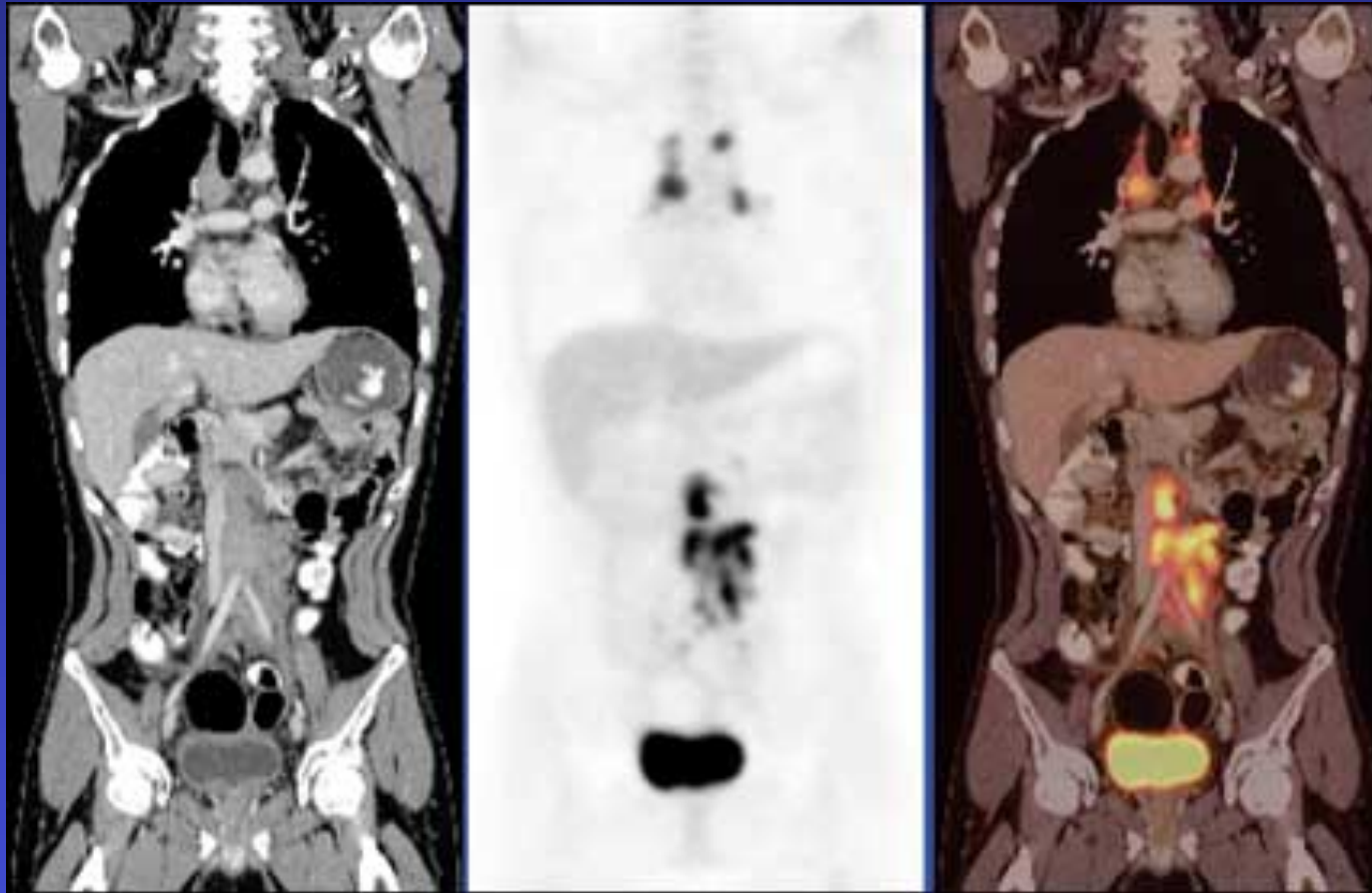
## Les détecteurs TEP/CT

- ✓ Tous les systèmes TEP actuels proposent le couplage à la tomodensitométrie
- ✓ Avantages :
  - Correction d'atténuation et de diffusion pour une meilleure quantification
  - Fusion d'images anatomique et fonctionnelle pour un meilleur diagnostic
- ✓ Inconvénient : augmentation de l'irradiation



# Tomographie par émission de positons

## Les détecteurs TEP/CT



# Plan

## 1. L'imagerie nucléaire

- Histoire et principes
- Différentes modalités d'imagerie : scintigraphie, TEMP et TEP
- Applications en recherche fondamentale et clinique
- Evolutions

## 2. La radiothérapie : du photon au hadron

# Applications

## Recherche

- Maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, ...), épilepsie
- Etudes cognitives (organisation fonctionnelle du cerveau)
- Radiopharmacologie (nouvelles molécules diagnostiques ou thérapeutiques)

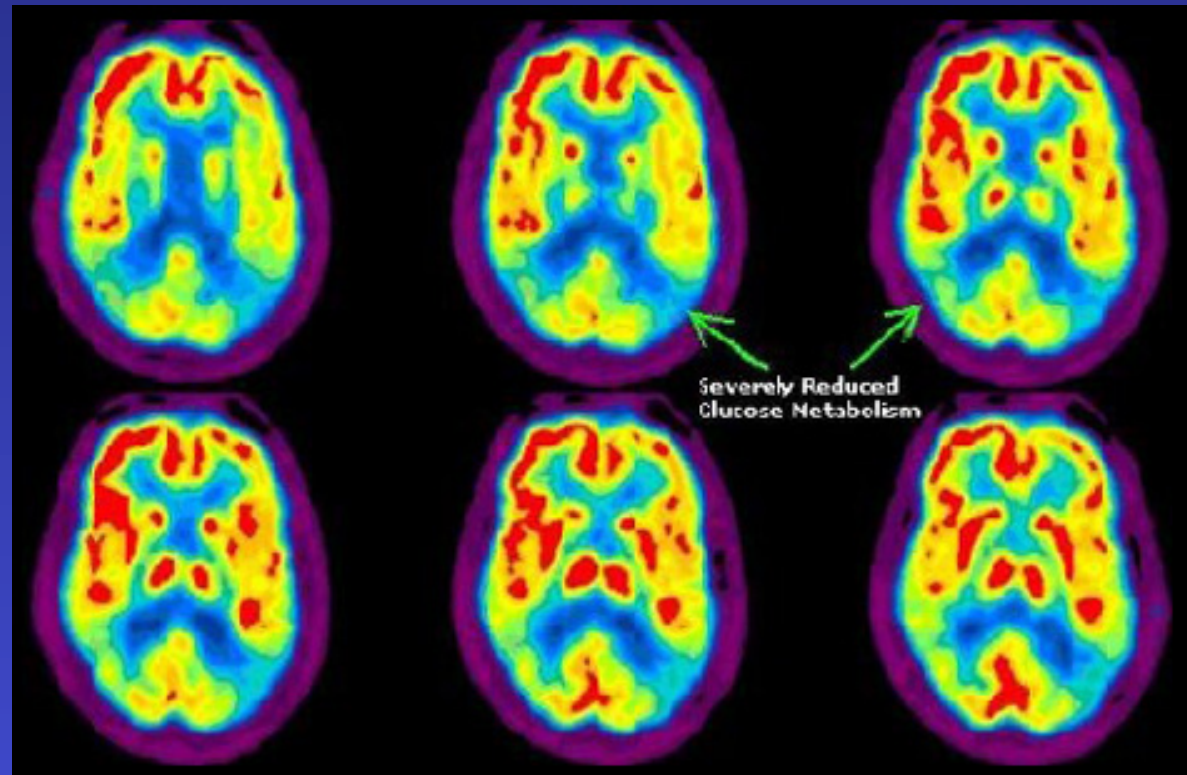
## Clinique

- Identification du dommage ischémique
- Evaluation de la viabilité myocardique
- Pronostic de la revascularisation
- Diagnostic précoce (stadification), bilan d'extension métastatique
- Pronostic, suivi et évaluation de la réponse thérapeutique
- Planification de traitement en radiothérapie

Oncologie :  
~ 80% des  
applications

# Applications

## Neurologie

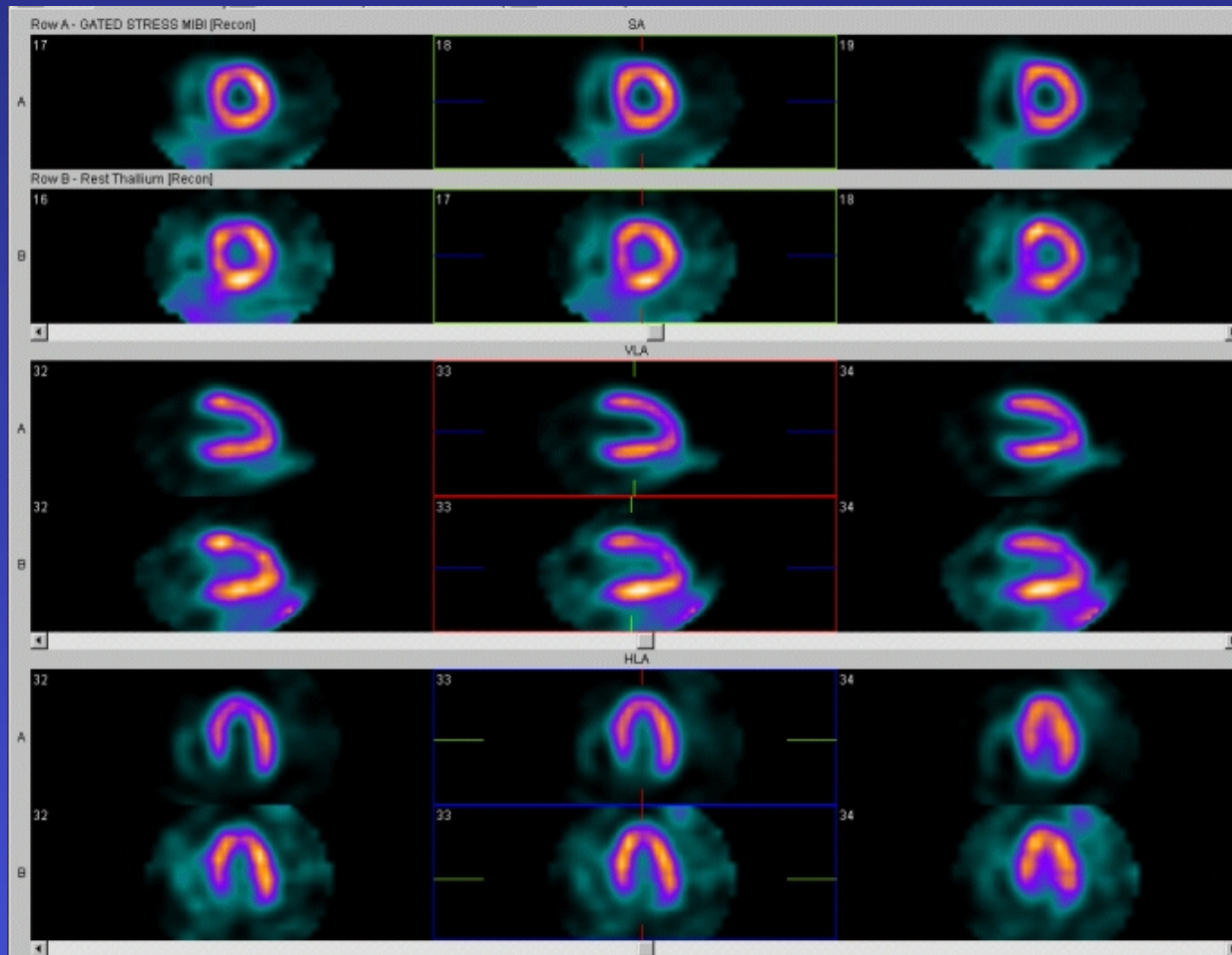


Maladie d' Alzheimer ( $^{18}\text{F}$ -FDG)  
Northern California PET Imaging Center

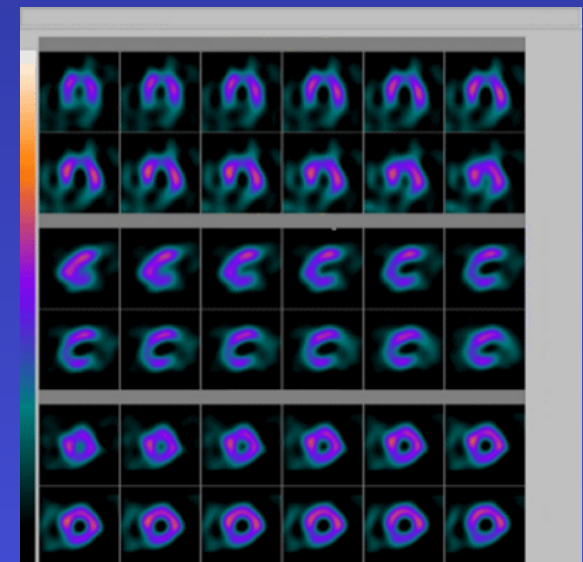


# La gamma caméra

## TEMP synchronisée

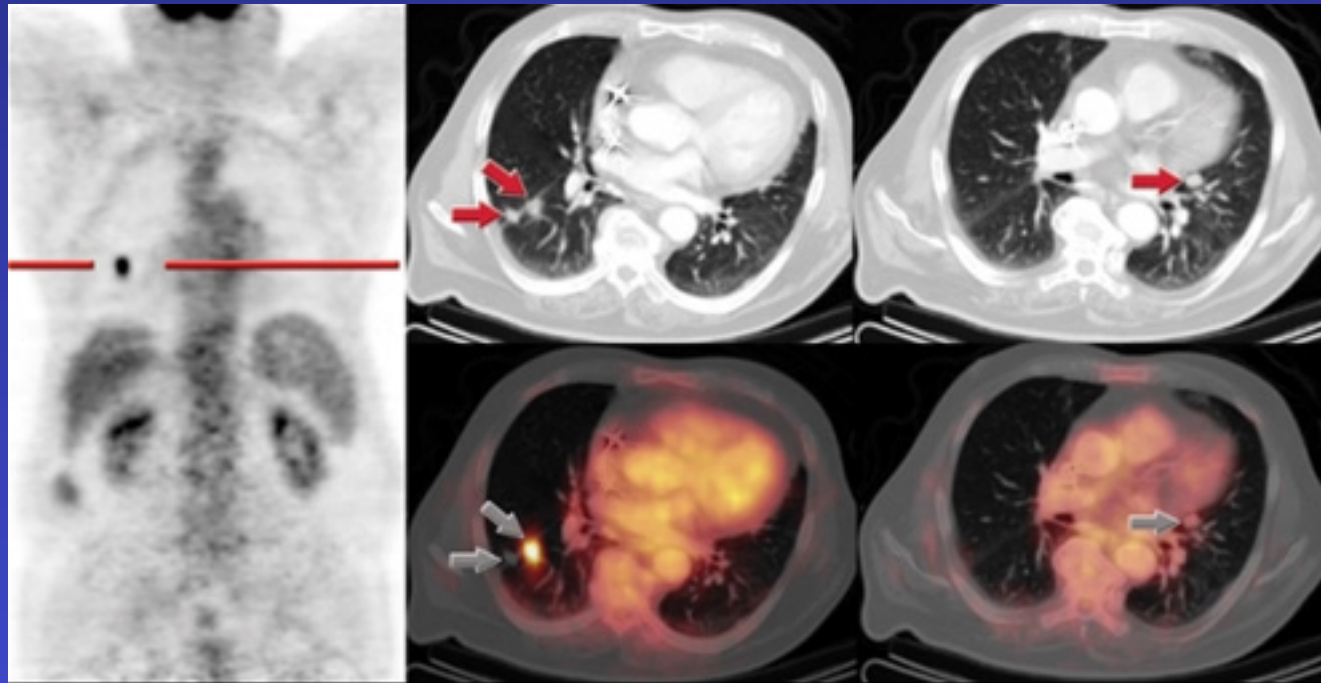


Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire  
 $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi,  $^{201}\text{Tl}$   
(Siemens)



# Applications

## Cancérologie : Diagnostic

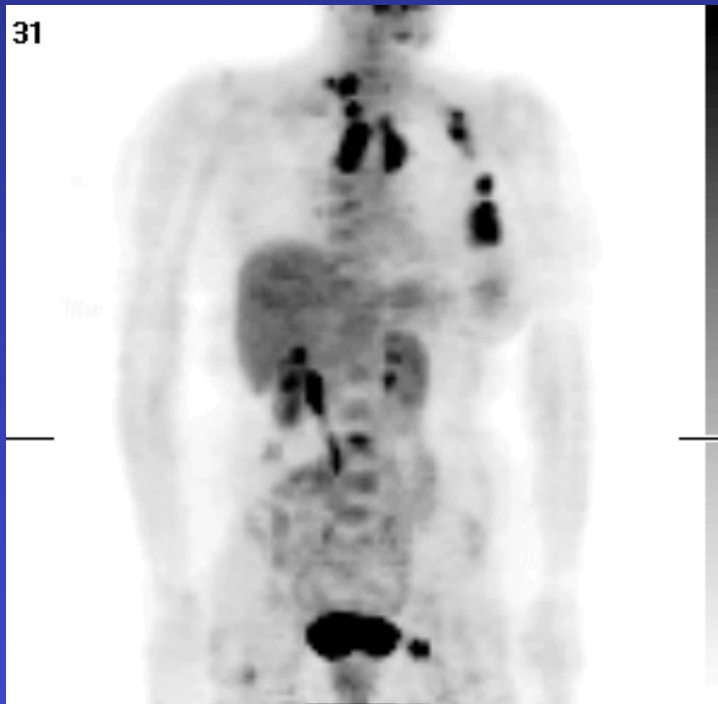


Cancer du poumon ( $^{18}\text{F}$ -FDG)  
University of Pittsburg

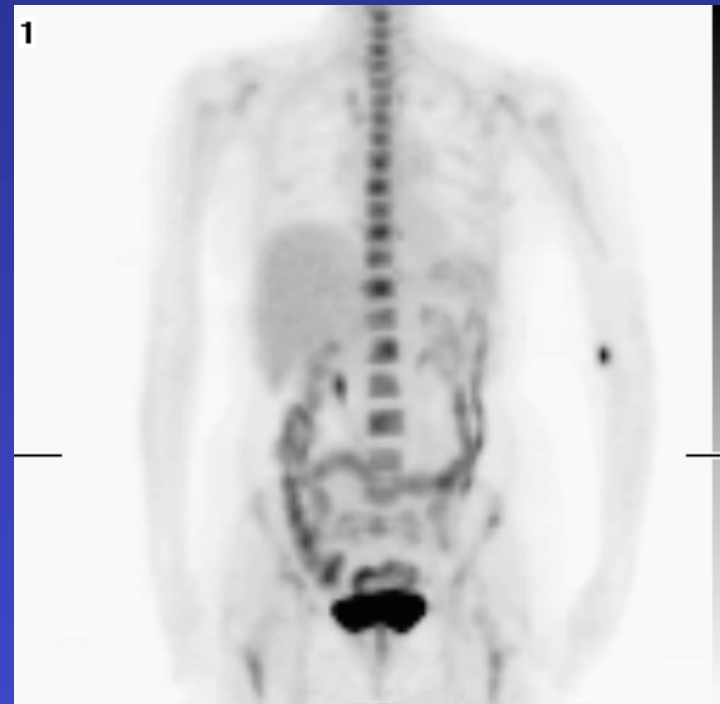
# Applications

## Cancérologie : évaluation de la réponse thérapeutique

Avant chimiothérapie



Après chimiothérapie



Cancer du sein ( $^{18}\text{F}$ -FDG)  
Boulder Community Hospital

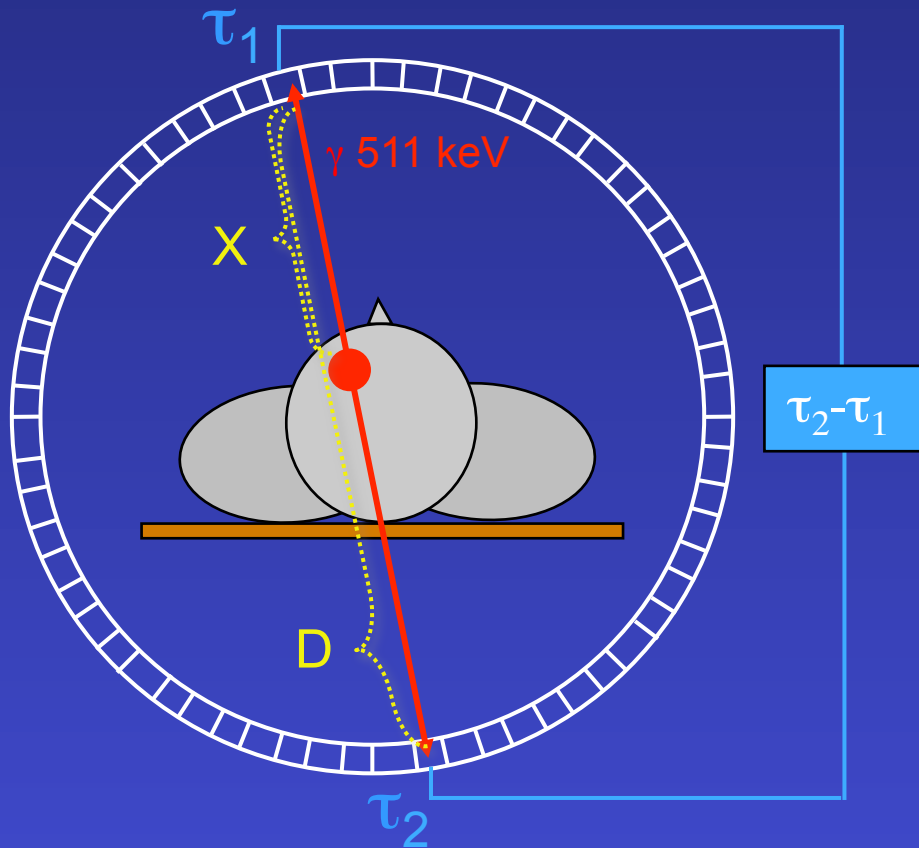
# Plan

## 1. L'imagerie nucléaire

- Histoire et principes
- Différentes modalités d'imagerie : scintigraphie, TEMP et TEP
- Applications en recherche fondamentale et clinique
- Evolutions

## 2. La radiothérapie : du photon au hadron

# Evolutions : Temps de vol



Mesure de la différence de temps d'arrivée des 2  $\gamma$  : localisation de la désintégration le long de la ligne de réponse

$$\tau_2 - \tau_1 = (D - 2X)/c$$

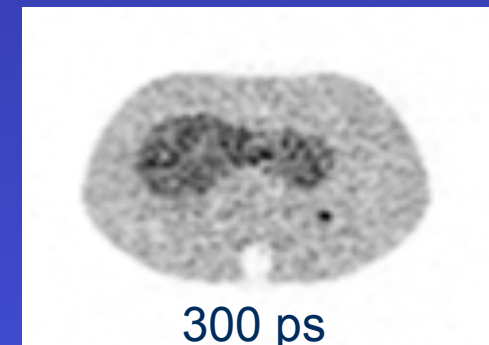
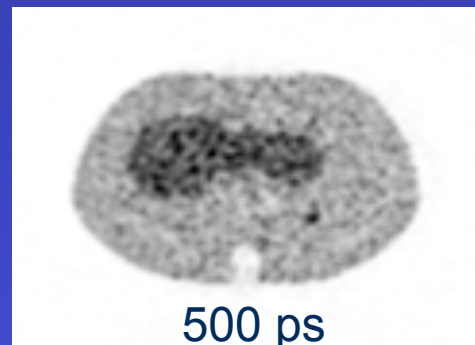
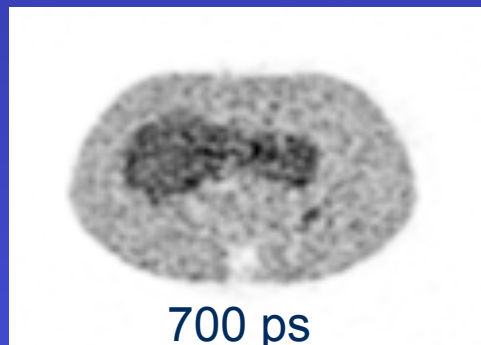
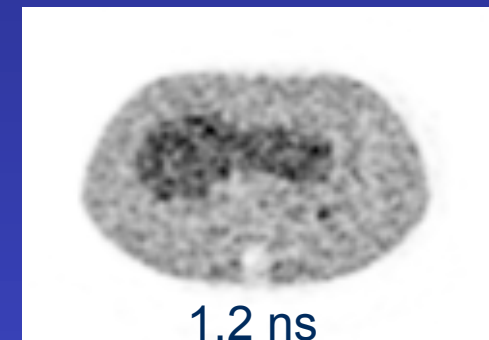
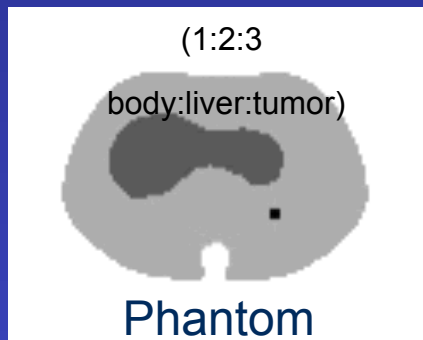
En pratique, localisation limitée par la résolution temporelle des détecteurs et de l'électronique

Résolution temporelle de 500 ps : précision de l'ordre de 8 cm le long de la ligne de réponse

➔ 10 ps  
vers une TEP sans reconstruction ?

# Evolutions : Temps de vol

- ✓ Premier tomographe commercialisé par Philips en 2006
- ✓ Réduction du bruit dans l'image, amélioration du contraste et diminution des temps d'acquisition et de reconstruction

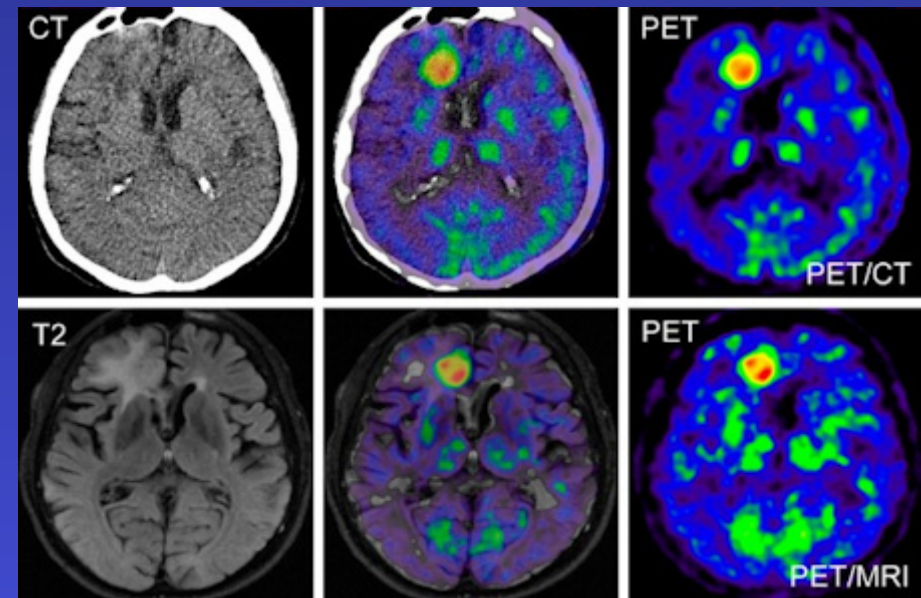


Images courtesy of Mike Casey, *Siemens Medical Solutions*

# Evolutions : TEP/IRM

- ✓ Premiers systèmes commercialisés par Philips et Siemens en 2011
- informations multiparamétriques : métabolique, fonctionnel, structurel, mécanique
- meilleur contraste pour les tissus mous
- réduction de la dose
- compensation de mouvement respiratoire et cardiaque (mesure de la déformation des tissus)

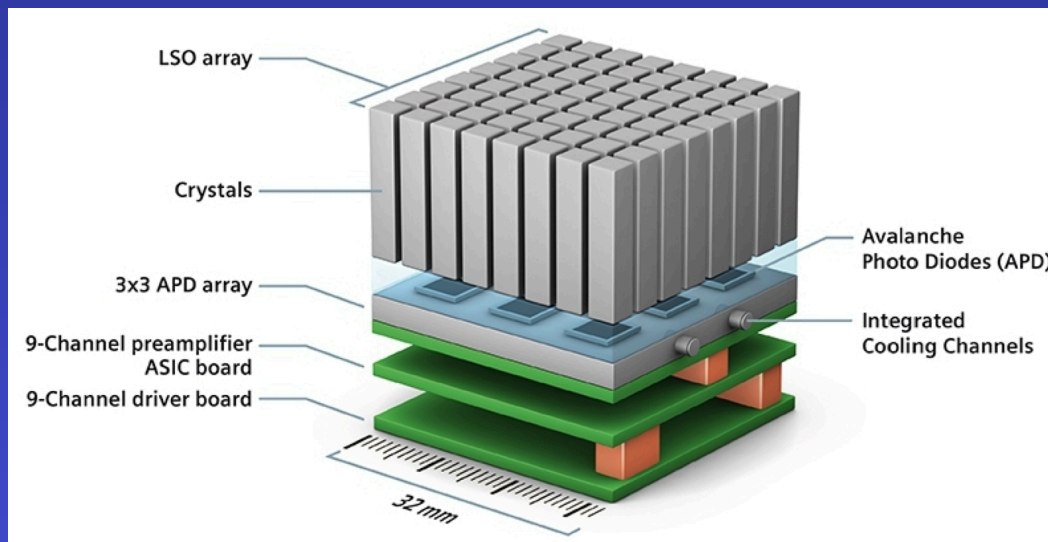
... mais correction d'atténuation à partir d'images IRM encore non validée et coût très élevé



# Evolutions : TEP/IRM

- ✓ Machines combinées TEP-IRM : verrou technologique lié au fonctionnement des systèmes de détection dans un champ magnétique (blindages spécifiques et/ou nouveaux détecteurs comme APD, SiPM, dSiPM)

Blindages spécifiques et/ou nouveaux détecteurs



mMR, Siemens

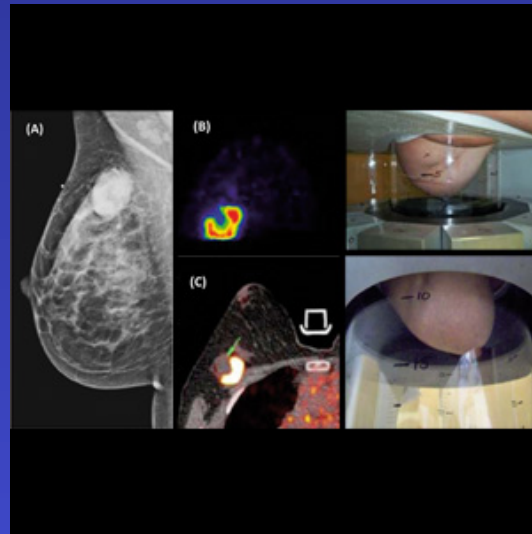


# Evolutions : Systèmes d'imagerie dédiés

- ✓ Développement de systèmes dédiés (sein, prostate, cardiologie, cerveau, imagerie per-opératoire) : champs de vue et coût réduits, performances optimisées (résolution et sensibilité)



Mammi breast PET (Onconvision)



Images courtesy of Jennifer Huber, LBNL

# Evolutions : Systèmes d'imagerie dédiés

- ✓ Développement de systèmes dédiés (sein, prostate, cardiologie, cerveau, imagerie per-opératoire) : champs de vue et coût réduits, performances optimisées (résolution et sensibilité)



Digirad 2020tc imager



D-SPECT  
(spectrum dynamics)



Gamma-caméra per-opératoire  
(IMNC-CNRS)

# Evolutions : Reconstruction et Quantification

- ✓ Meilleure intégration de l'information CT pour la quantification (atténuation, diffusion, effet de volume partiel)
- ✓ Modélisation précise de la fonction de réponse des détecteurs dans la méthode de reconstruction tomographique itérative
- ✓ Correction des mouvements physiologiques

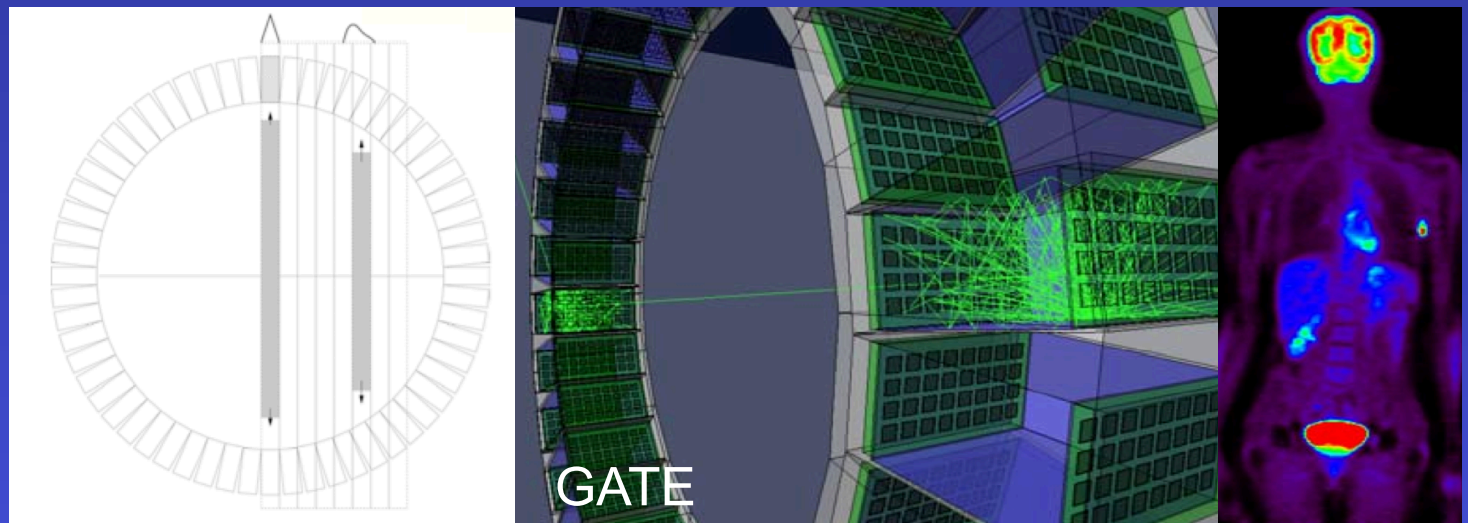
R ? : modélisation analytique, mesure ou simulation Monte Carlo

$$P = R f$$

P : projection acquise  
R : opérateur de projection  
f : objet à reconstruire

f ?

à partir de P et R



Géométrie, physique de détection et effet dépendant de la source

# Plan

## 1. L'imagerie nucléaire

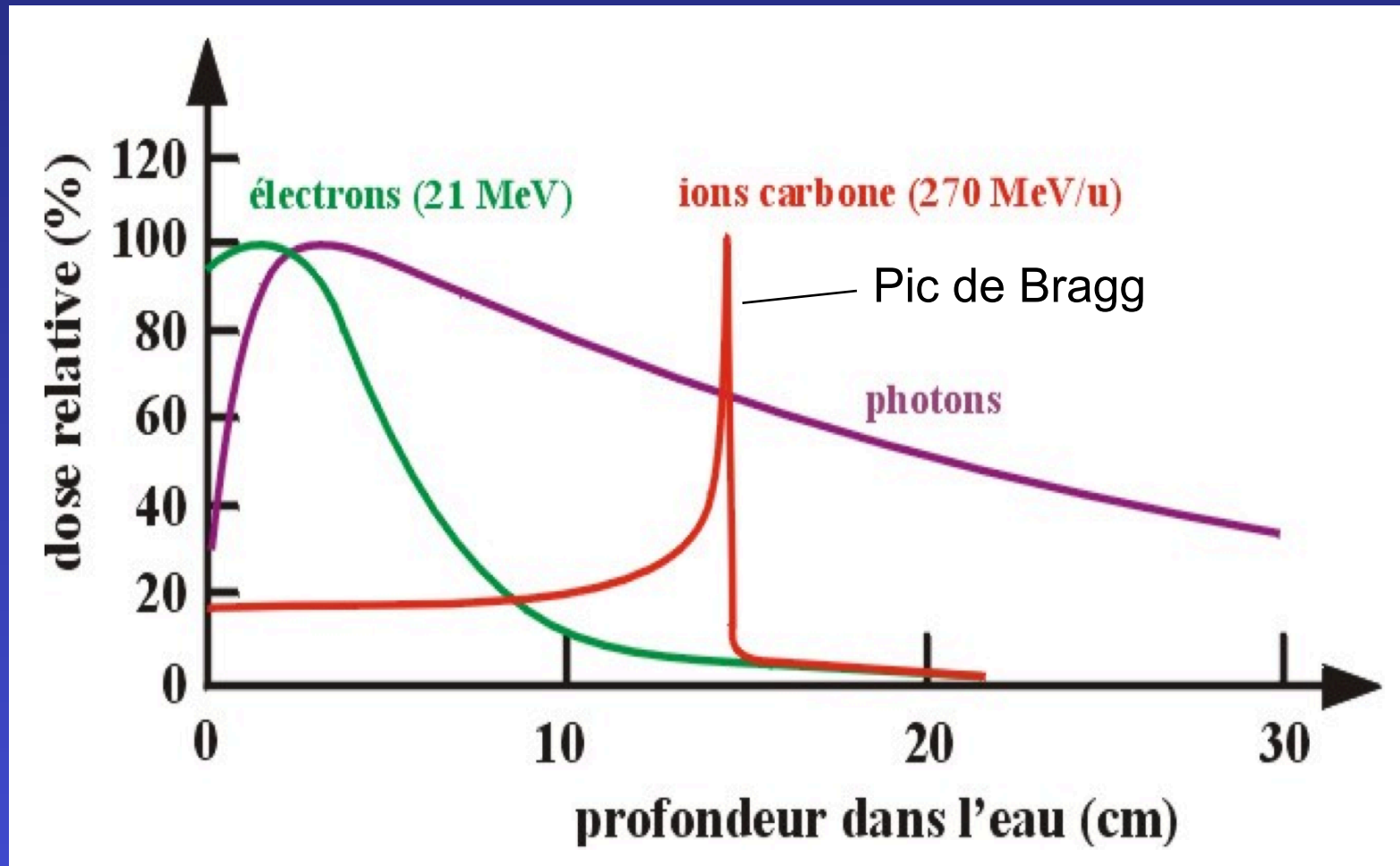
- Histoire et principes
- Différentes modalités d'imagerie : scintigraphie, TEMP et TEP
- Applications en recherche fondamentale et clinique
- Evolutions

## 2. La radiothérapie : du photon au hadron

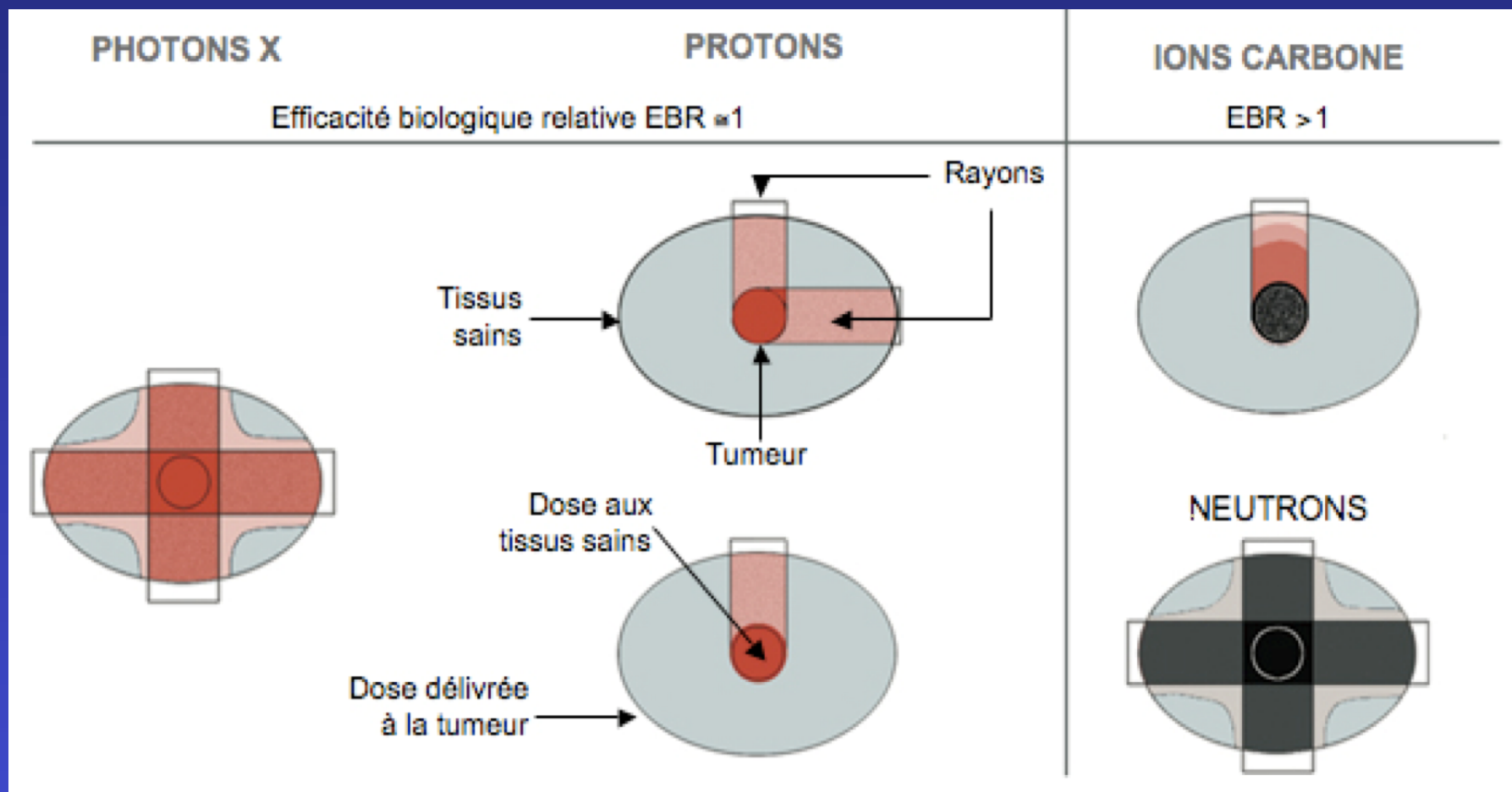
# Radiothérapie : Principe

- ✓ Méthode de traitement la plus utilisée en cancérologie avec la chirurgie (60 % des patients)
- ✓ Irradiation des cellules tumorales par des faisceaux de photon, électrons ou hadrons (protons ou ions carbonés) afin de stopper leur multiplication et provoquer leur apoptose
- ✓ Efficacité du traitement impose que la dose déposée soit supérieure au seuil de radiotoxicité des cellules tumorales mais inférieure à celui des cellules saines

# Différentes méthodes d'irradiation



# Différentes méthodes d'irradiation



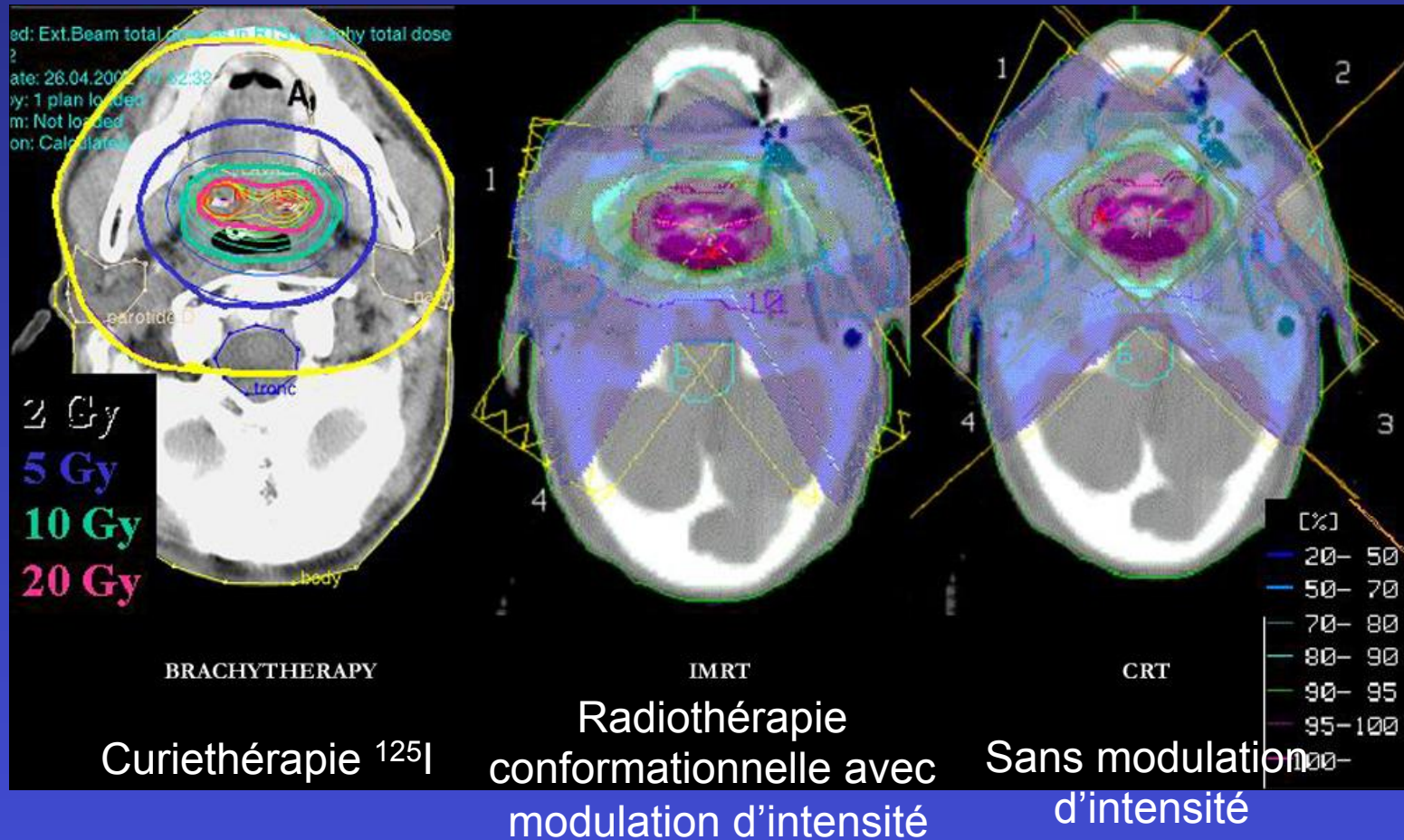
# Différentes méthodes d'irradiation

- Transfert d'énergie linéique (TEL) faible ou moyen :
  - photons, électrons → radiothérapie conventionnelle
  - protons : balistique améliorée (dépôt de dose plus spécifique)
- TEL élevée :
  - alpha → curiethérapie, thérapie par radionucléides
  - neutrons (via les noyaux de recul) :  
efficacité biologique relative élevée (EBR>1) mais mauvaise balistique
  - ions carbonés : efficacité biologique élevée et bonne balistique



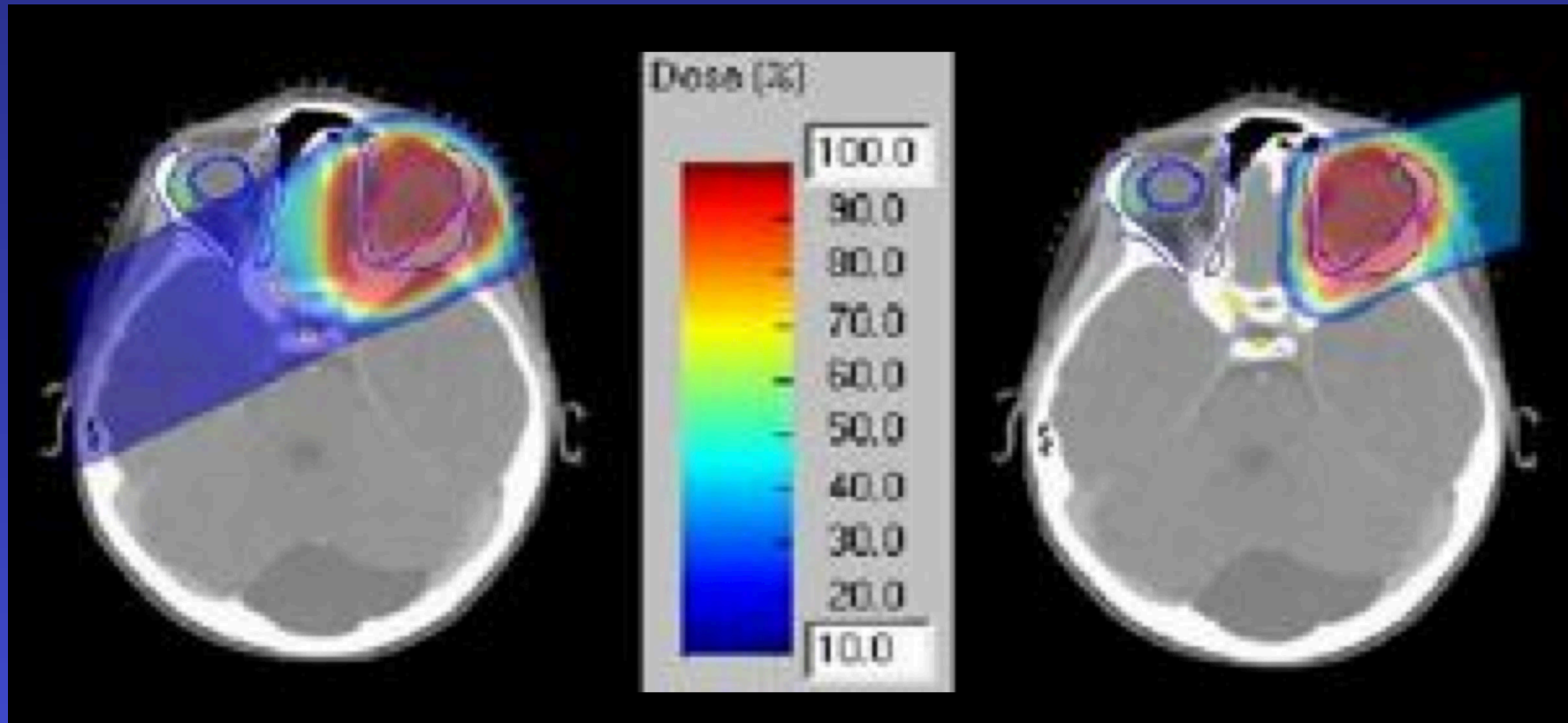
# Différentes méthodes d'irradiation

Dosimétrie comparative (cancer voile du palet)



# Différentes méthodes d'irradiation

Dosimétrie comparative (cancer de l'œil)

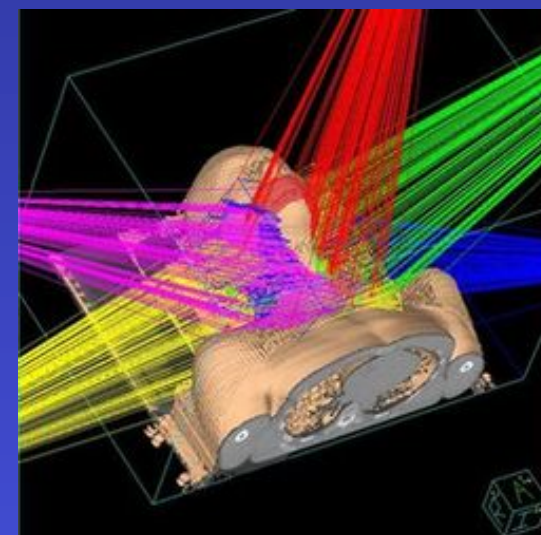
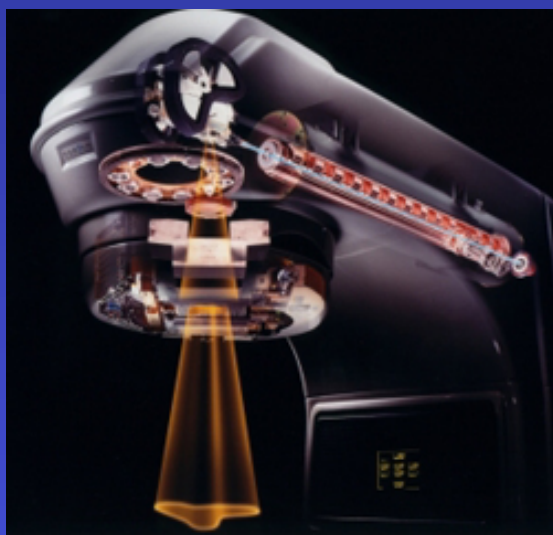


Radiothérapie

Protonthérapie

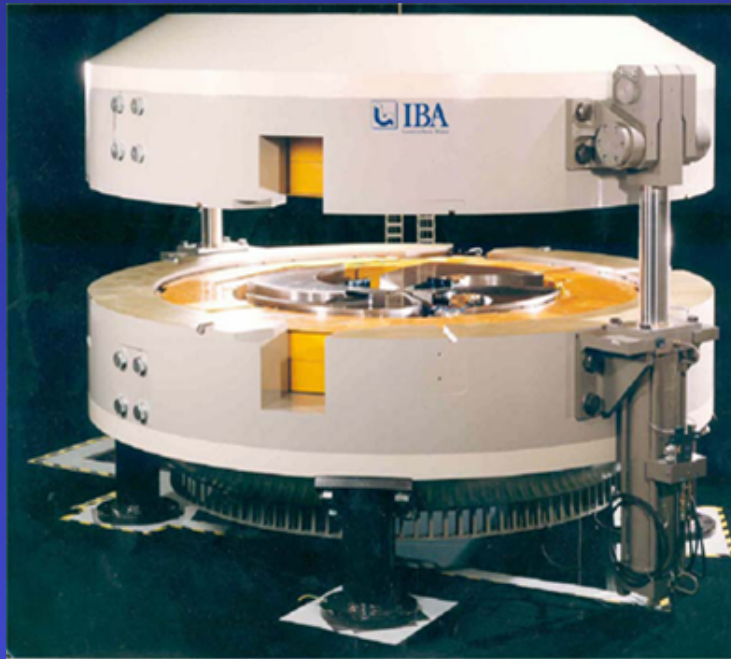
# Radiothérapie conventionnelle

- ✓ Faisceaux de rayons X jusqu'à 25 MeV (LINAC)
- ✓ Irradiation sous plusieurs incidences avec modulation intensité
- ✓ Conformation du faisceau (collimateur multi-lames) adapté à l'anatomie et au métabolisme de la lésion (TDM et TEP)
- ✓ Dépôt de dose total de 20 à 90 Gy (fractionné sur plusieurs semaines)

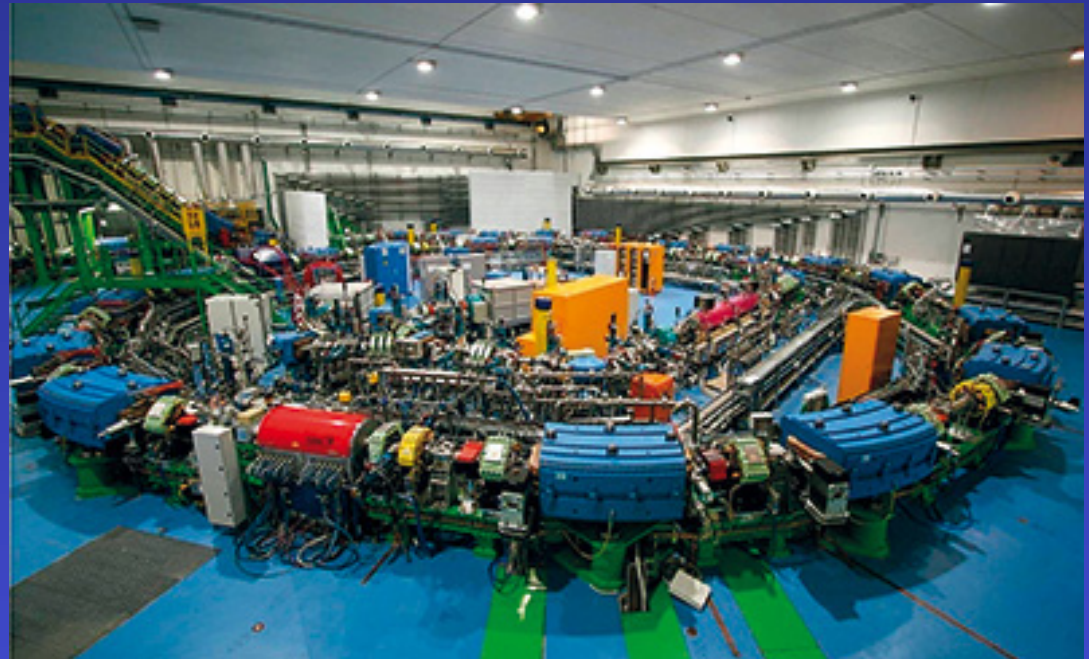


# Hadronthérapie

- ✓ Faisceaux de protons ou d'ions carbone jusqu'à  $\sim 400$  MeV/u (cyclotron ou synchrotron)



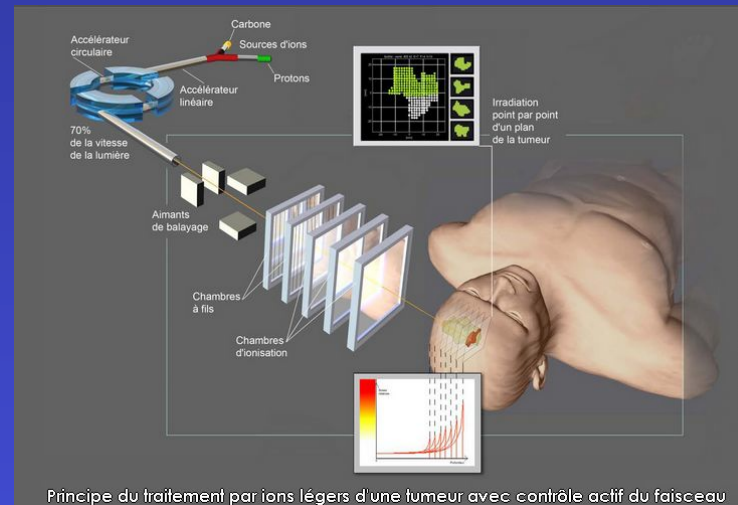
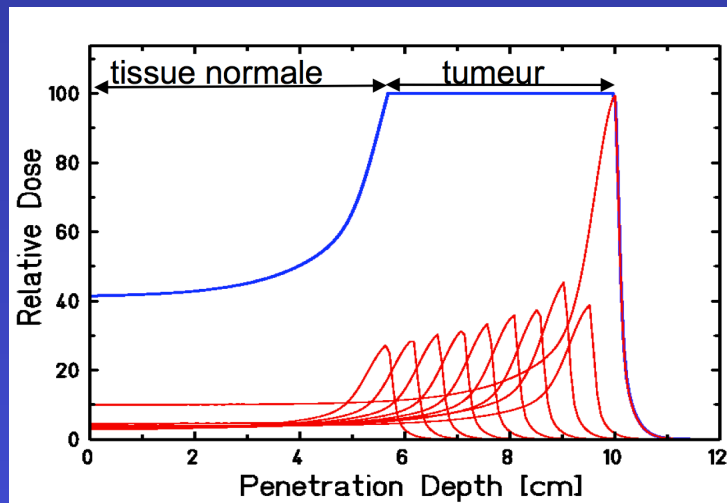
Cyclotron, CPO, Orsay



Synchrotron, CNAO, Italy

# Hadronthérapie

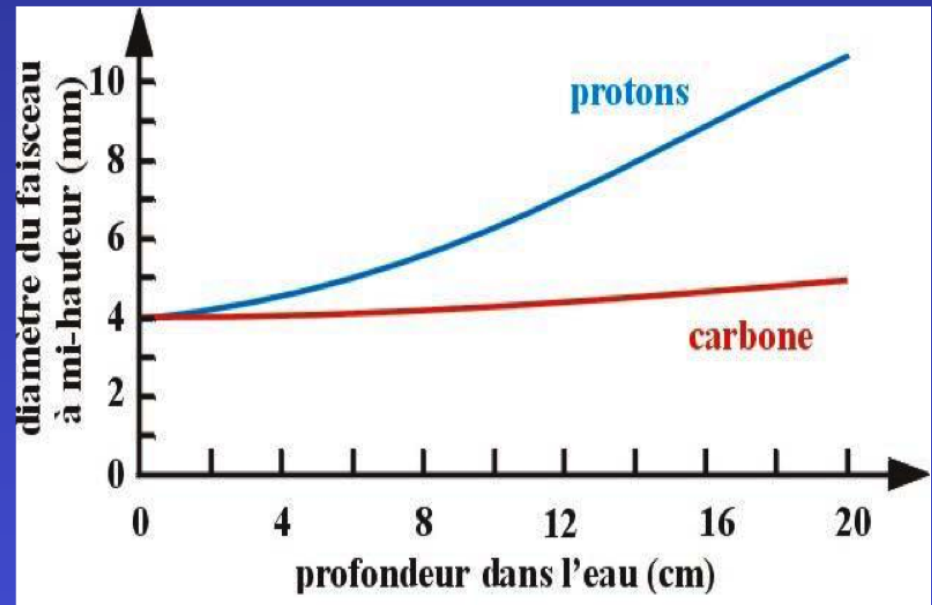
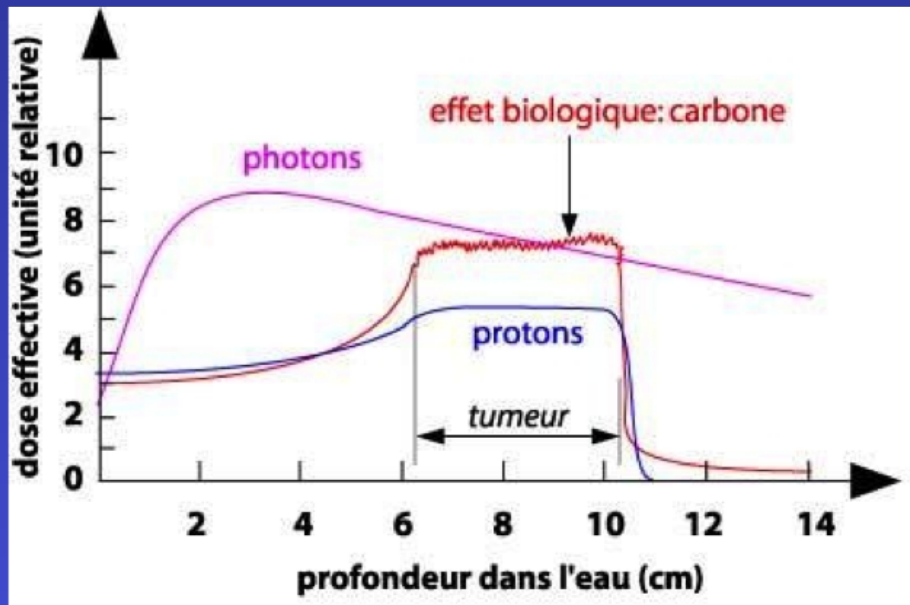
- ✓ Dépôt de dose adapté au volume de la tumeur par modulation du pic de Bragg
- ✓ Profondeur de la tumeur : énergie du faisceau modulée directement (synchrotron) ou avec des ralentisseurs (cyclotron)
- ✓ Forme de la tumeur : irradiation point par point avec un faisceau fin ou collimation d'un faisceau large



Collimateur intra-crânien (CPO, Orsay)

# Hadronthérapie

- ✓ Ions carbone vs proton :
  - balistique moins précise (noyaux de fragmentation)
  - efficacité biologique relative 1,5 à 3 fois supérieure
  - dispersion latérale du faisceau plus faible

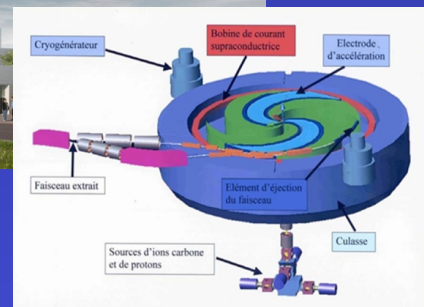


# Hadronthérapie

- ✓ Particulièrement adaptée au traitement des tumeurs « **inopérables** » et « **radiorésistantes** » : mélanome choroïdien, tumeurs de la base du crâne, chordomes, chondrosarcomes, tumeurs bronchiques, ...
- ✓ Environ 50 centres de protonthérapie en activité (ICPO et Centre Antoine Lacassagne à Nice) et 15 centres de carbonothérapie ouverts ou en construction dans le monde (ARCHADE à Caen)



Cyclotron S2C2 (CAL)



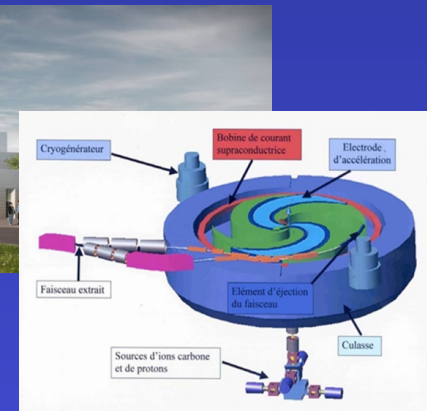
CycloSupra C400

# Hadronthérapie

- ✓ Représente **aujourd'hui 5 % des traitements par radiothérapie** : environ 100.000 patients déjà traités par protons et 13.000 par ions carbonés



Cyclotron S2C2 (CAL)



CycloSupra C400



# Evolutions

✓ Amélioration de l'indice thérapeutique : optimiser l'efficacité de l'irradiation du volume tumoral en diminuant les effets sur les tissus sains environnants

## - Modalités d'irradiation

*modulation intensité, conformation et fractionnement spatial du faisceau, suivi de trajectoire robotisée, suivi des organes en mouvement, irradiation guidée par l'image, nanoparticules ...*

## - Plan de traitement individualisé et adaptatif

*calcul traitement et contrôle en ligne de la dose délivrée*

## - Métrologie des faisceaux

## - Données physiques et biologiques pour les systèmes de planification de traitement (radiobiologie)

*Données nucléaires (simulation de la dose physique), mesure efficacité biologique des faisceaux, dosimétrie multi-échelle ...*

# Evolutions : optimisation des modalités d'irradiation

- ✓ Irradiation guidée par l'image et suivi de trajectoire robotisée



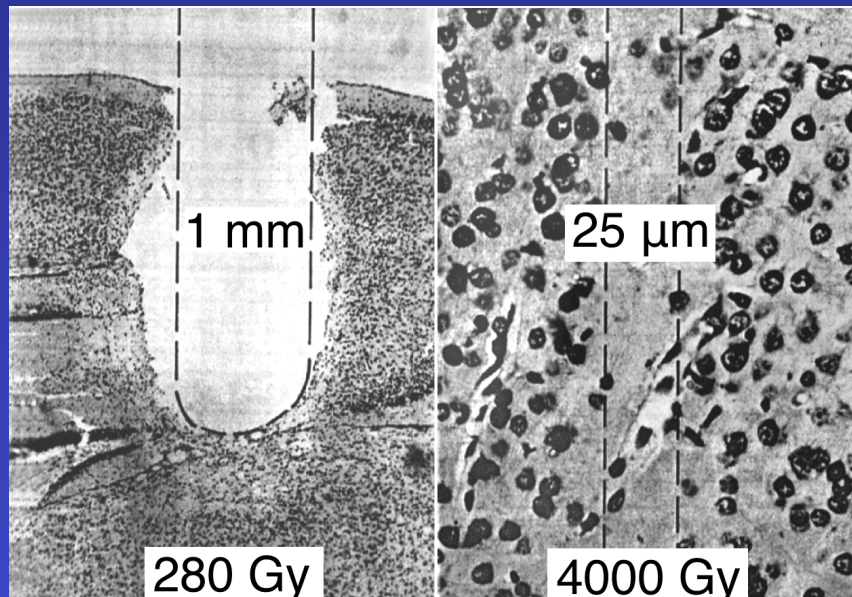
LINAC/CBCT



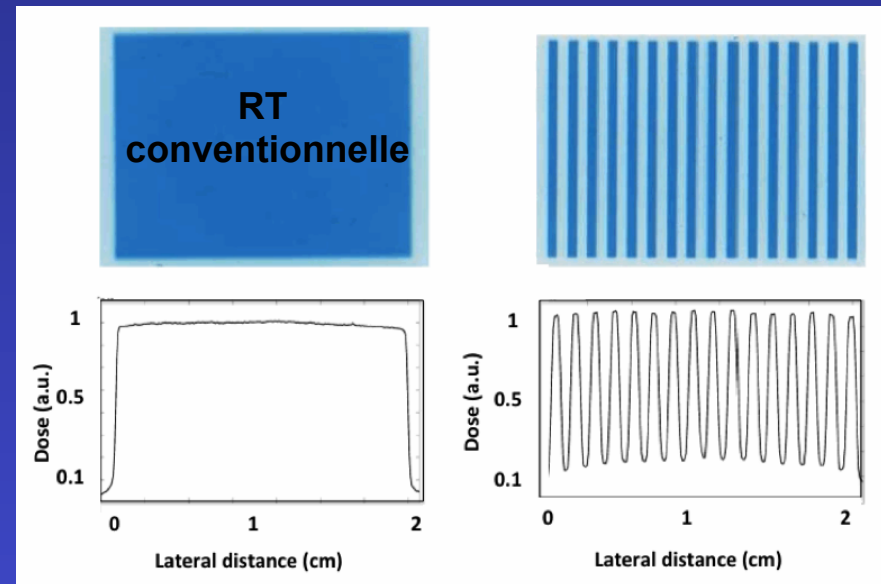
Cyberknife

# Evolutions : optimisation des modalités d'irradiation

- ✓ Fractionnement spatiale du faisceau et petites tailles de champs d'irradiation pour augmenter la dose de tolérance des tissus sains



Effets dose-volume

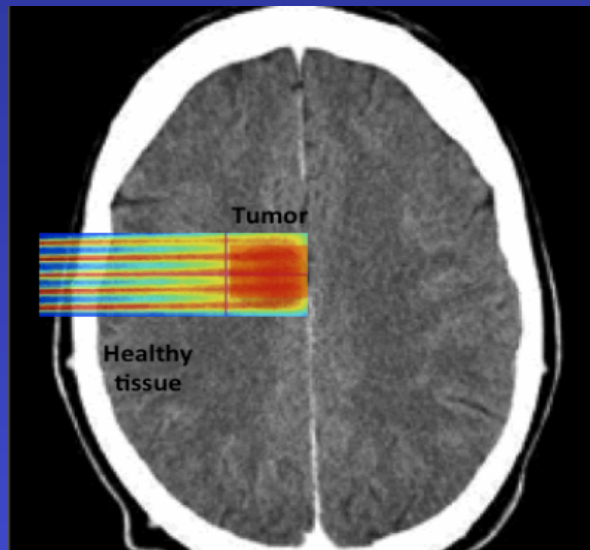


Zeman et al., Science (1959)

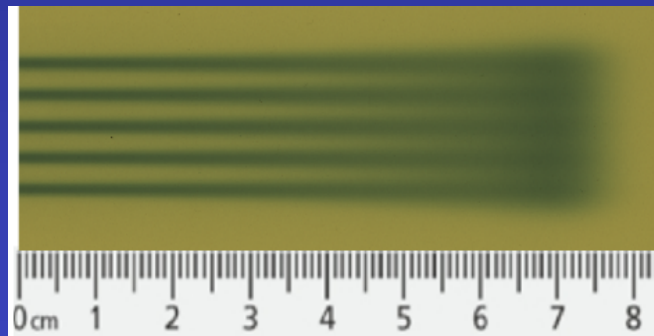
# Evolutions : optimisation des modalités d'irradiation

- ✓ Fractionnement spatiale du faisceau et petites tailles de champs d'irradiation pour augmenter la dose de tolérance des tissus sains

Mini-faisceau de rayonnements X ou de protons



Simulation



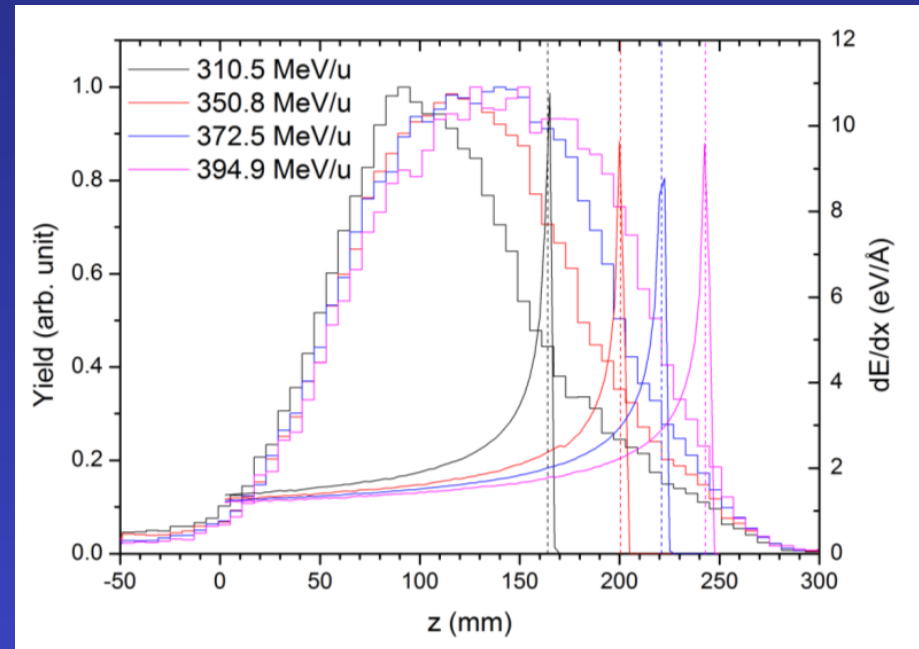
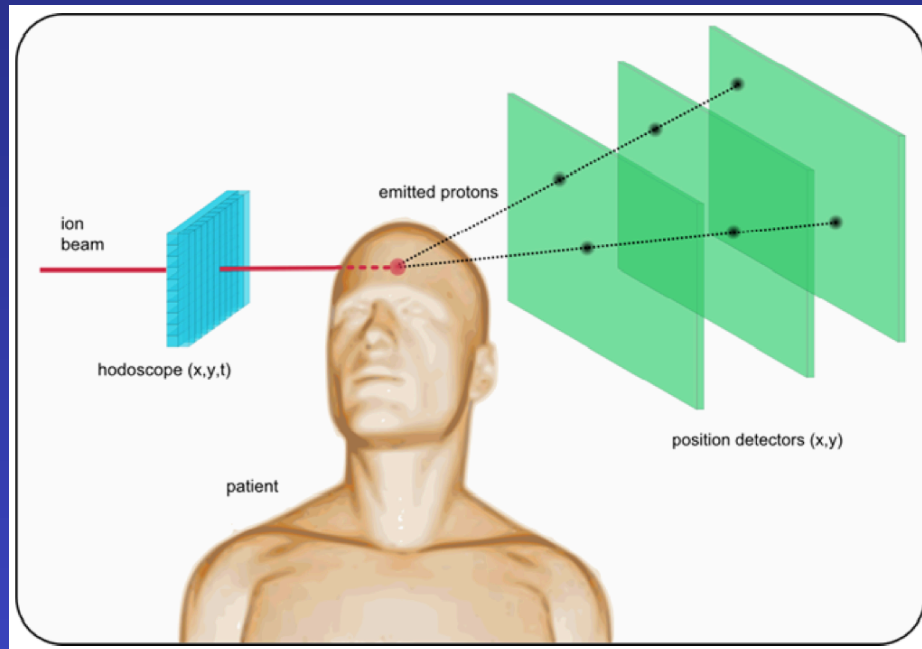
Film radiochromique

Validation préclinique avec rayonnement synchrotron  
Evaluation sur protons en cours  
(IMNC Orsay, ICPO)

# Evolutions : contrôle de la dose en ligne

- ✓ Avantage balistique des ions carbonés impose un contrôle fin du dépôt de dose
- ✓ Différentes approches pour le contrôle de la dose *in situ* et en ligne :  
corrélation entre lieu d'émission particules secondaires et localisation du dépôt
  - Imagerie TEP émetteurs positons ( $^{15}\text{O}$ ,  $^{11}\text{C}$ ) produits par fragmentation nucléaire
  - Détection des rayons gamma prompts
  - Détection des fragments chargés produits lors des réactions nucléaires

# Evolutions : contrôle de la dose en ligne

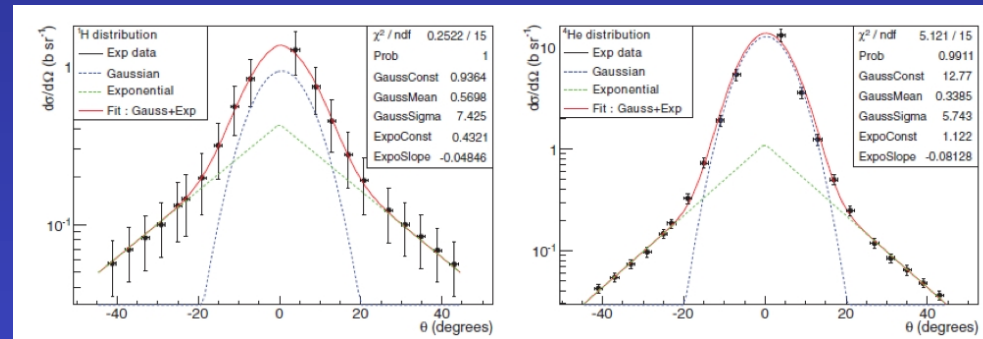
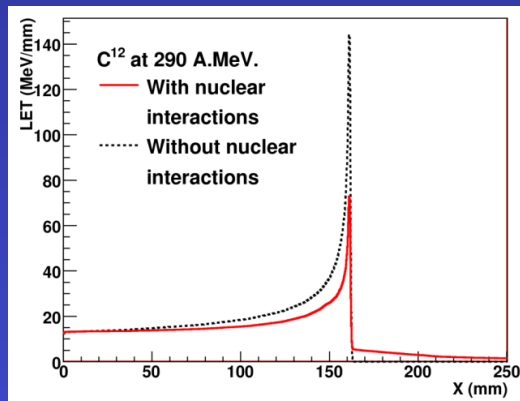


Imagerie par reconstruction de vertex  
(protons secondaires)  
(IPN Lyon, IPHC Strasbourg)

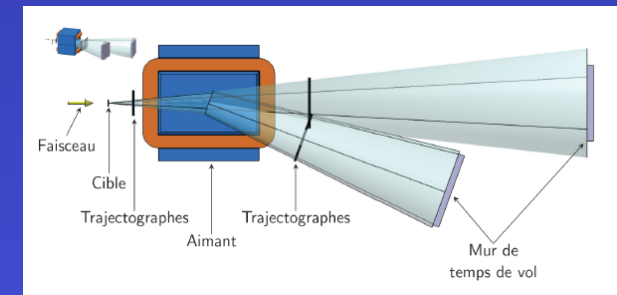
# Evolutions : planification de traitement

- ✓ Données d'entrée et modèles physiques pour les systèmes de planification de traitement

## Mesures de fragmentation du carbone



Fragmentation <sup>12</sup>C sur cibles minces Section efficace et distribution angulaire des fragments (LPC Caen, IPHC Strasbourg, IPN Lyon, Ganil)



Détecteur  
FRACAS  
(LPC, IPHC)