

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

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

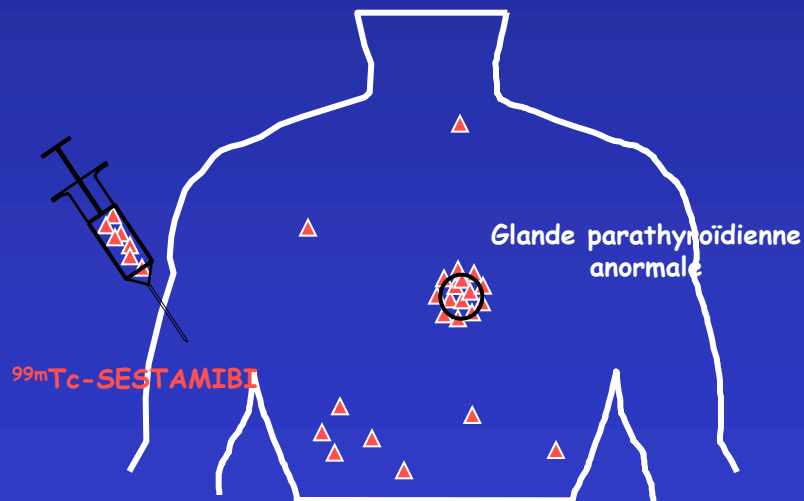
2. La radiothérapie : du photon au hadron

- Principes
- Différentes modalités d'irradiation : radiothérapie et hadronthérapie
- Evolutions

Imagerie nucléaire : Principe

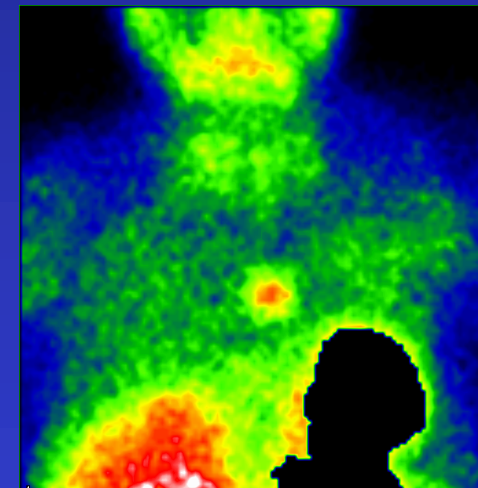
Marquage

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 γ ou β^+
(^{99m}Tc , I, ^{18}F , ^{11}C , ^{15}O ...)

➡ en service de médecine nucléaire

Gamma-caméra, tomographes TEMP ou TEP

➡ en bloc opératoire

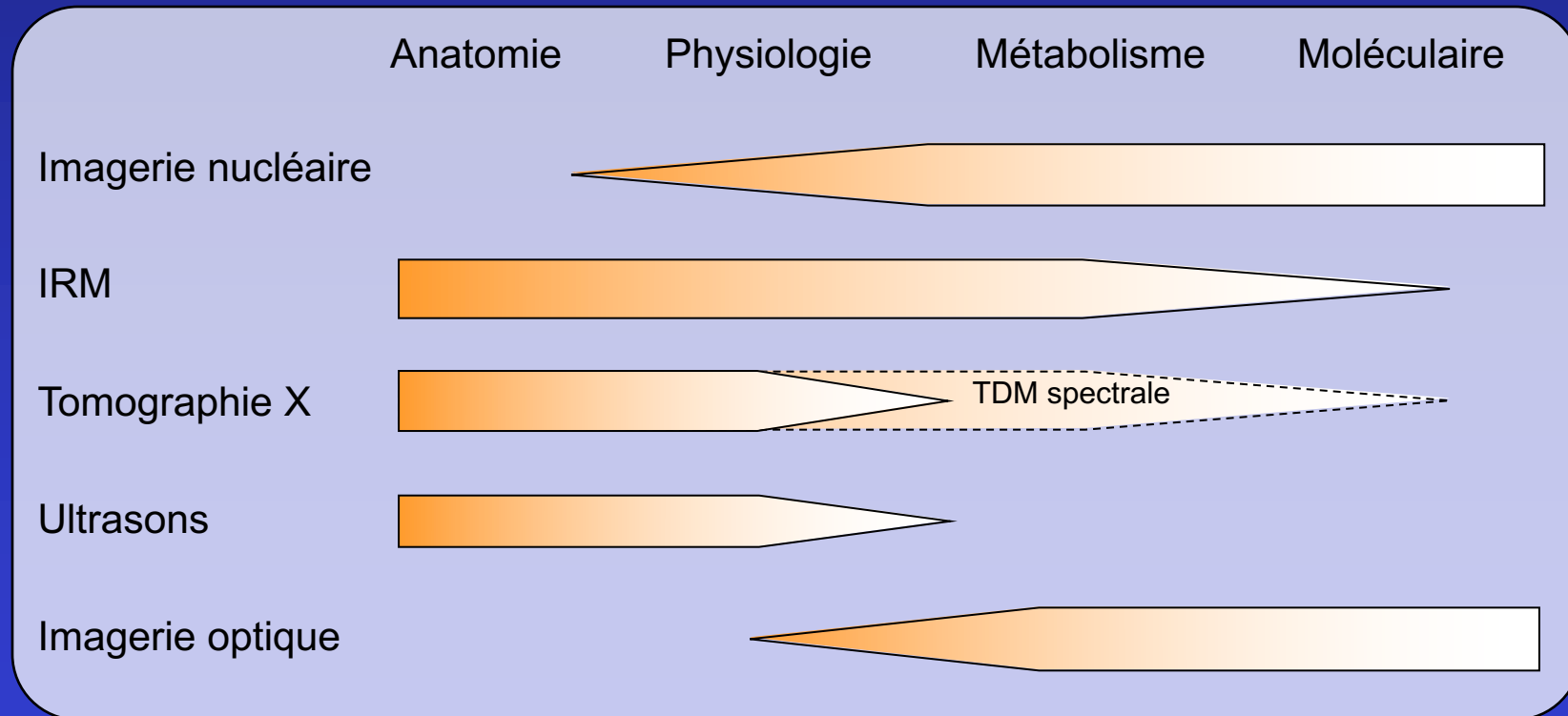
Imagerie nucléaire : Principe

- ✓ **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 ^1H 10^{-6} moles ^{31}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, ...

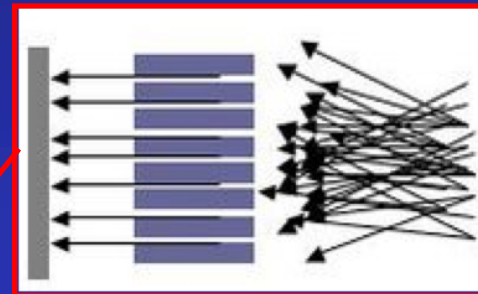
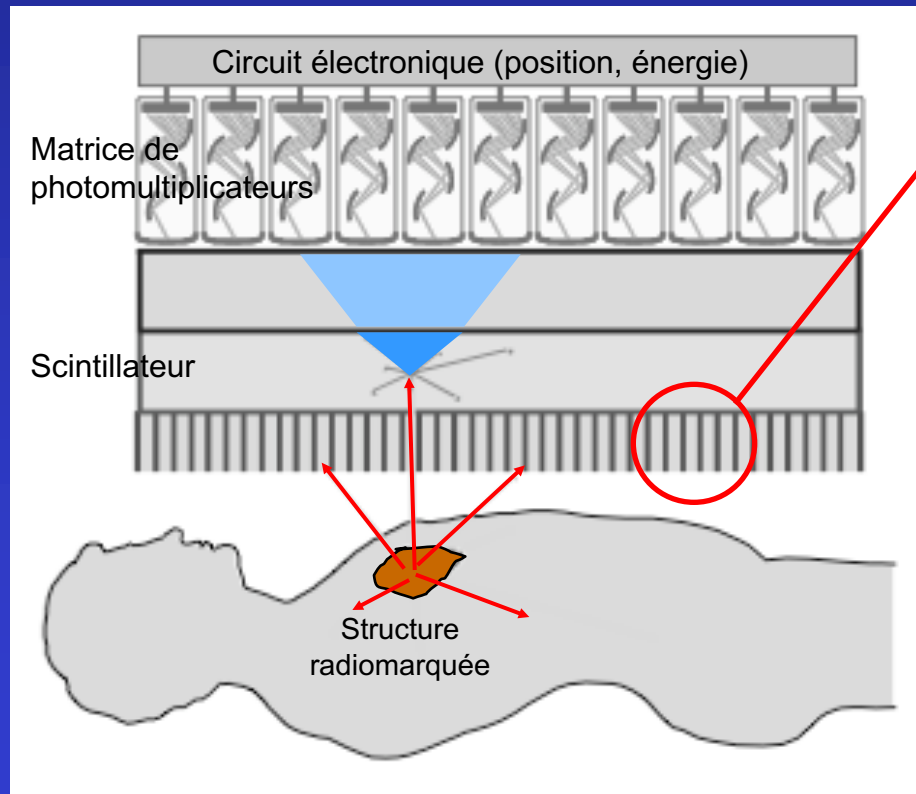
Imagerie nucléaire : Principe

Des techniques d'imagerie complémentaires



La gamma caméra

Principe (Anger, 1958)



Collimateur

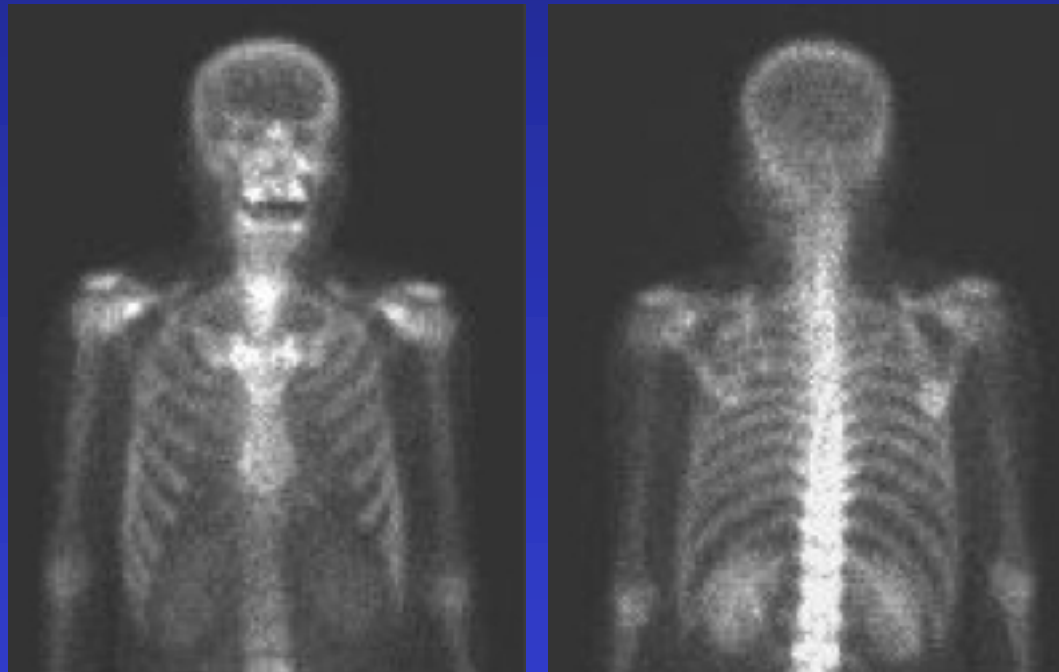
Projection de la distribution spatiale du radiotraceur dans le plan de détection

- ✓ **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

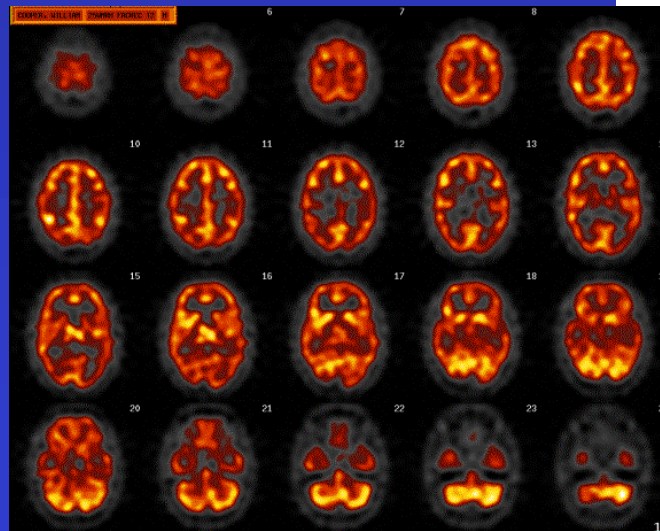


Effet de l'atténuation entre 2 incidences
(Scintigraphie osseuse ^{99m}Tc -MDP)

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

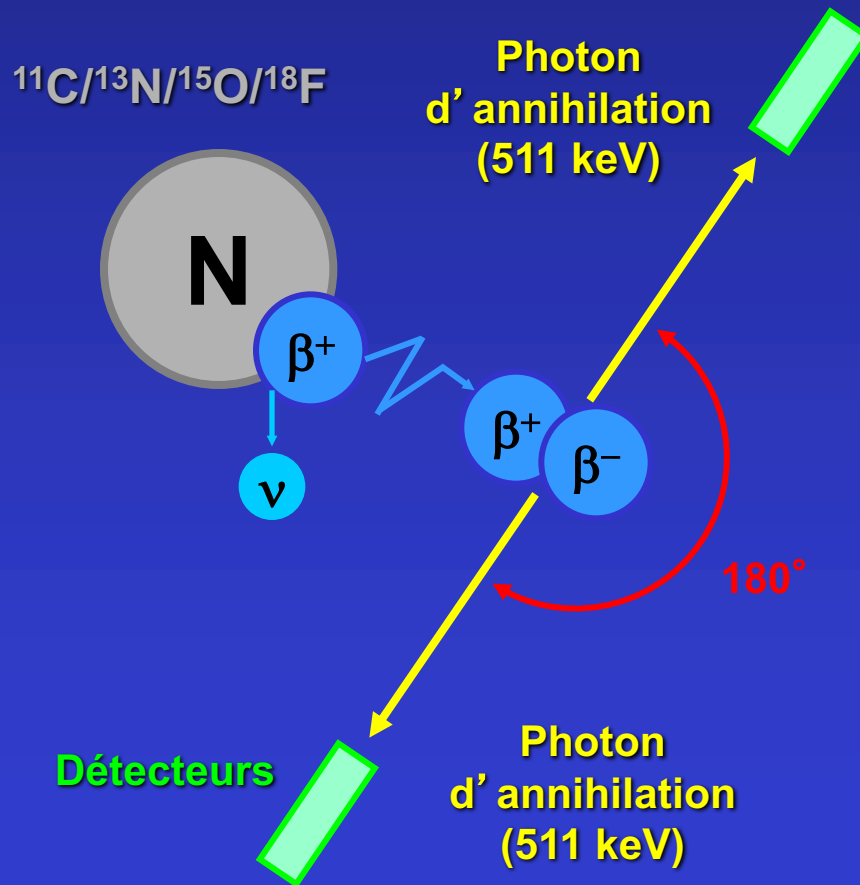
La TEMP permet d'améliorer le contraste des images scintigraphiques et d'accéder à la quantification



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

Tomographie par émission de positons (TEP)

Principe (1974)

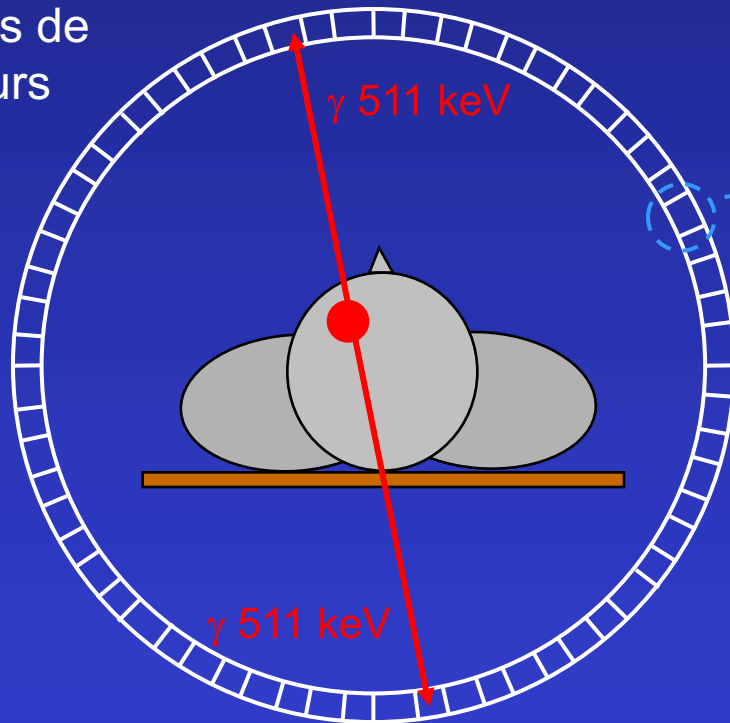


- Désintégration β^+
(transition isobarique, excès de proton)
- Thermalisation du positon dans les tissus
- Annihilation

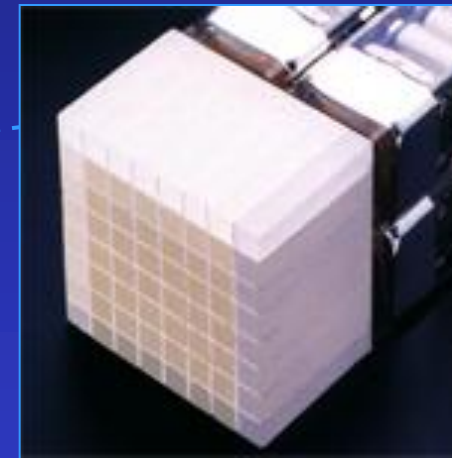
Tomographie par émission de positons

Détection et acquisition

Couronnes de détecteurs



Bloc détecteur

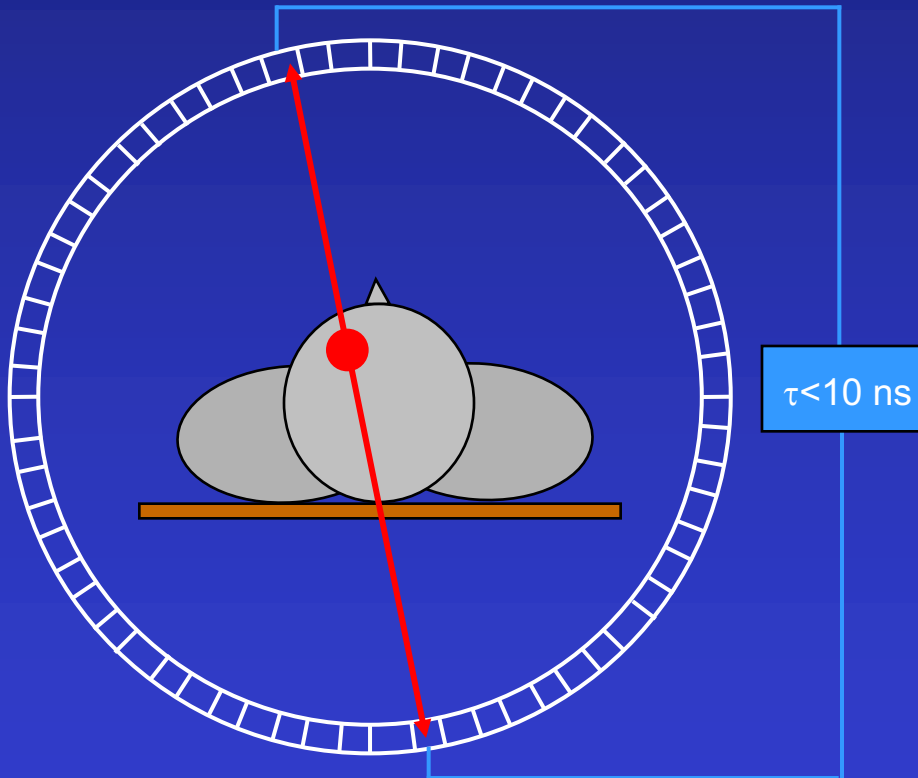


- Matrices de cristaux denses (BGO, LSO, ...)
- Partage de la lumière sur 4 PMs
- Calcul barycentrique de la position du point d'interaction (Anger)

Pas de collimateur : détection en coïncidence des 2 γ 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 $D = 80 \text{ cm}$

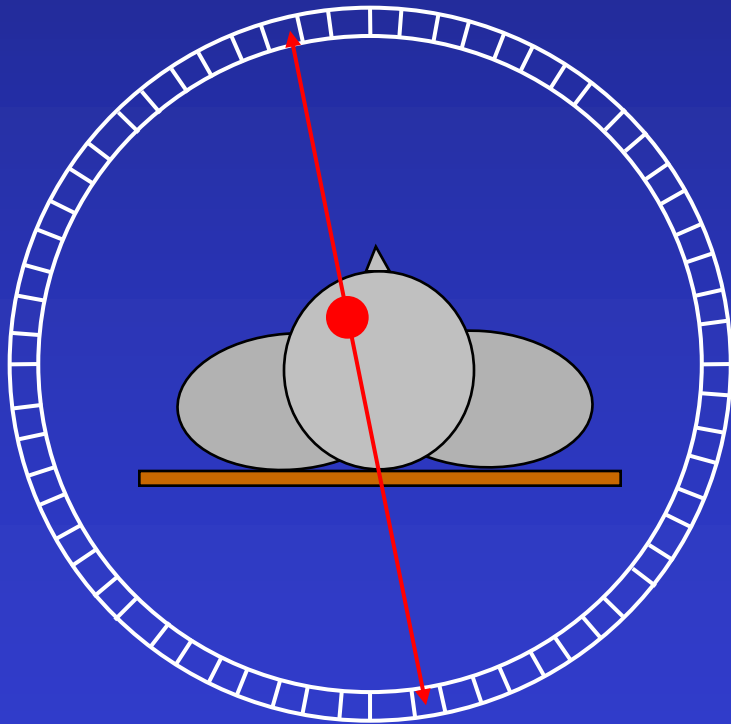
Si 2 photons sont détectés dans un intervalle de temps $< 5-10 \text{ ns}$, ils sont considérés comme étant « *en coïncidence* » et issus de la même annihilation

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

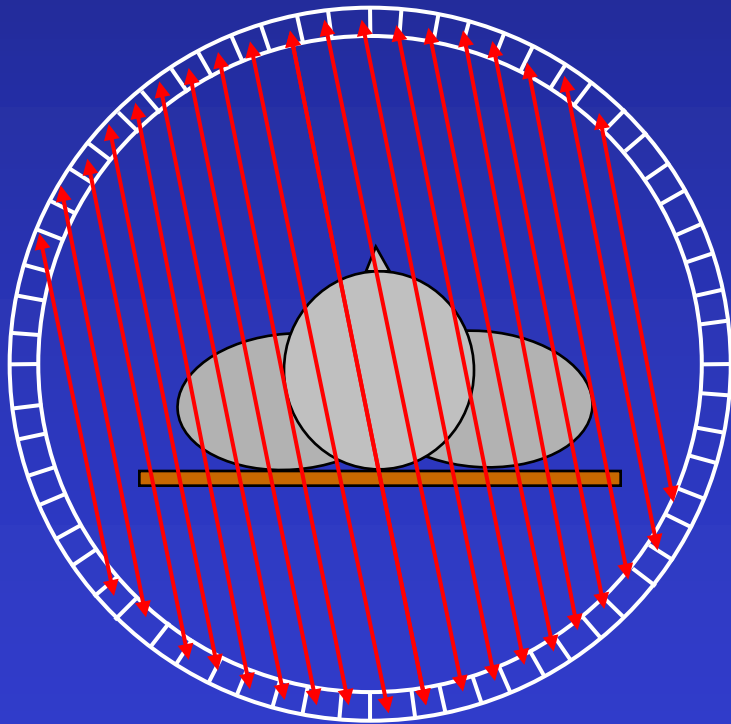
Acquisition des projections et reconstruction



- 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

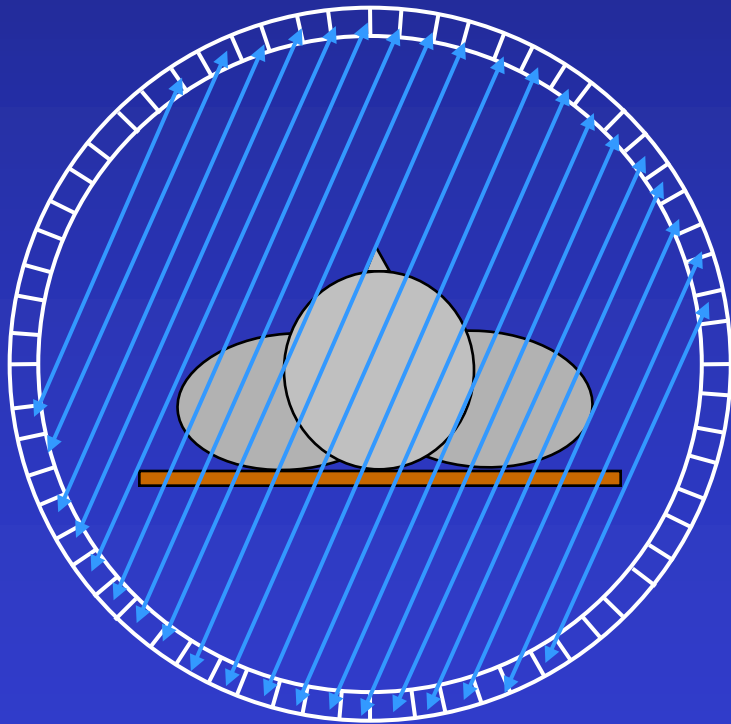
Acquisition des projections et reconstruction



- 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

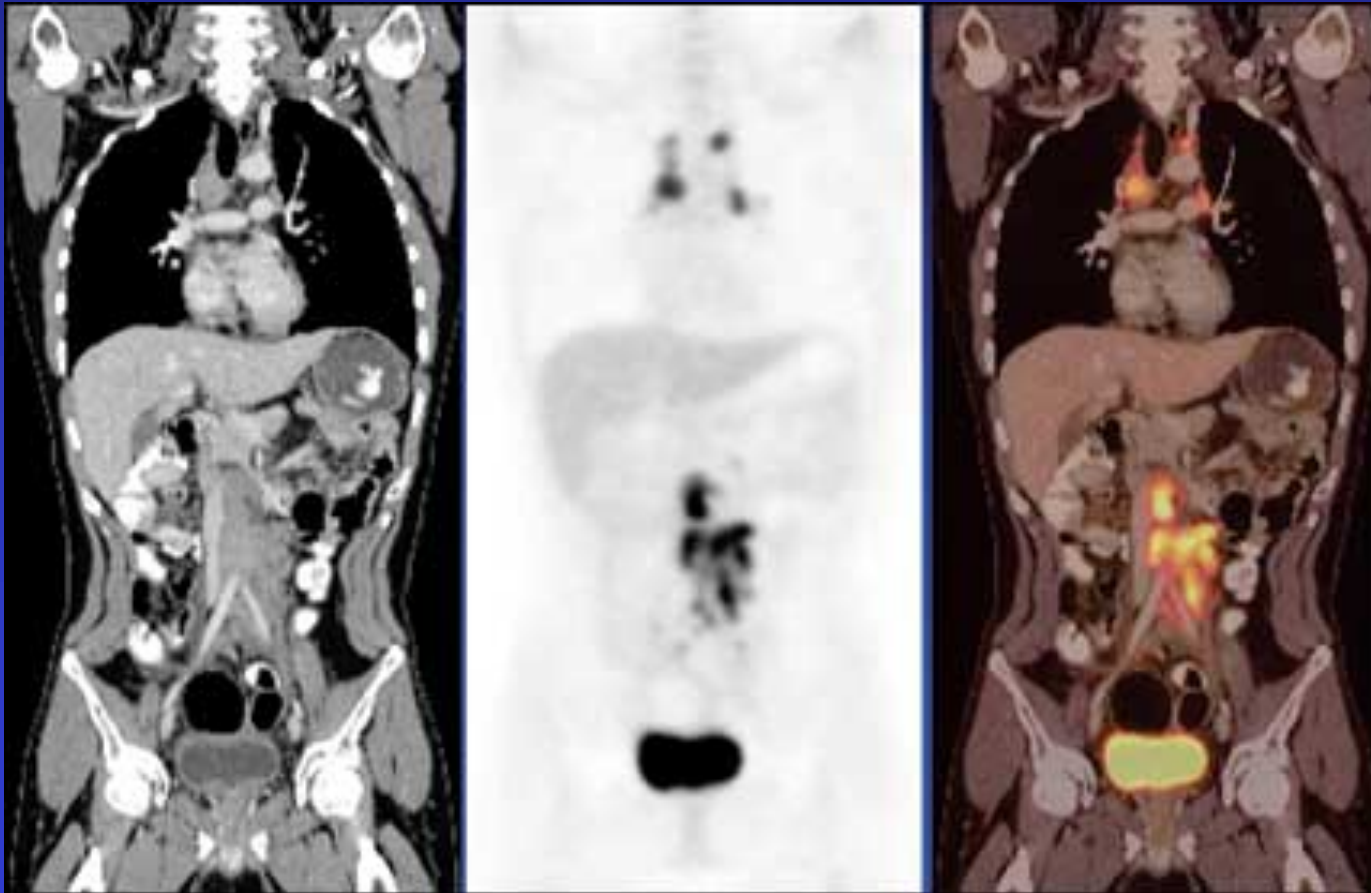
Les détecteurs TEP/CT

- ✓ 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



Applications

Recherche

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

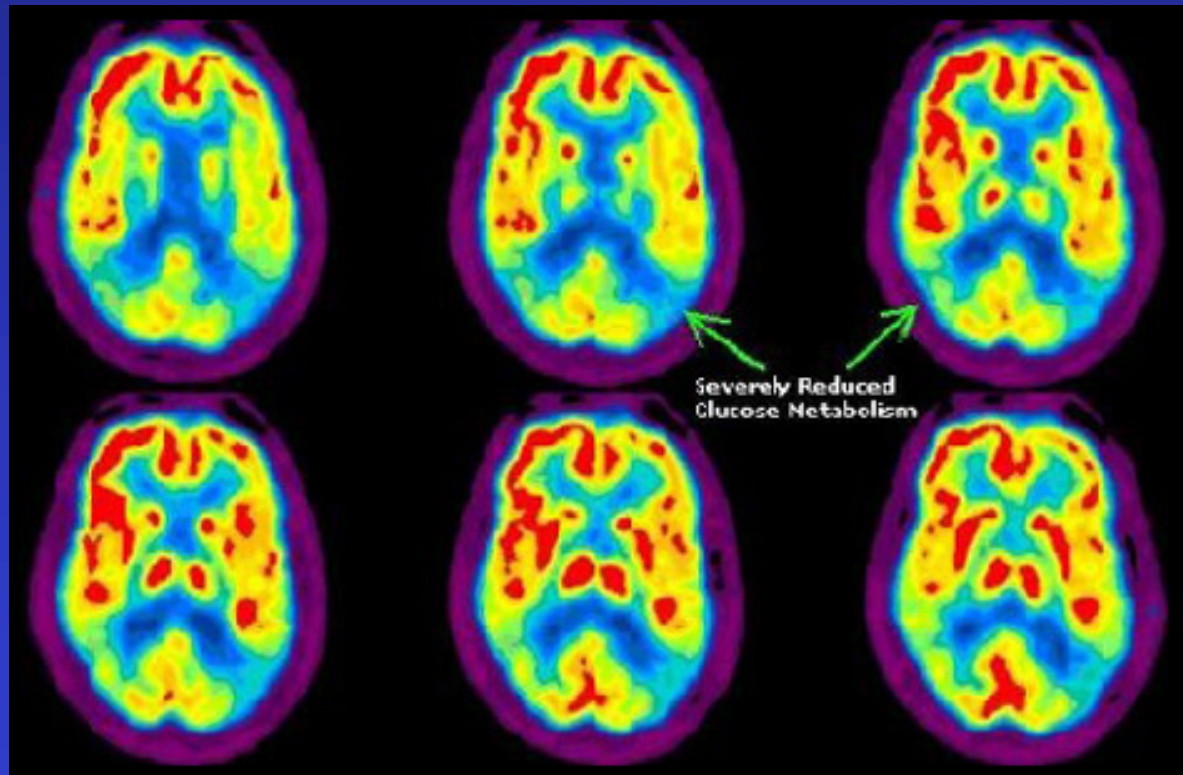
Clinique

- 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

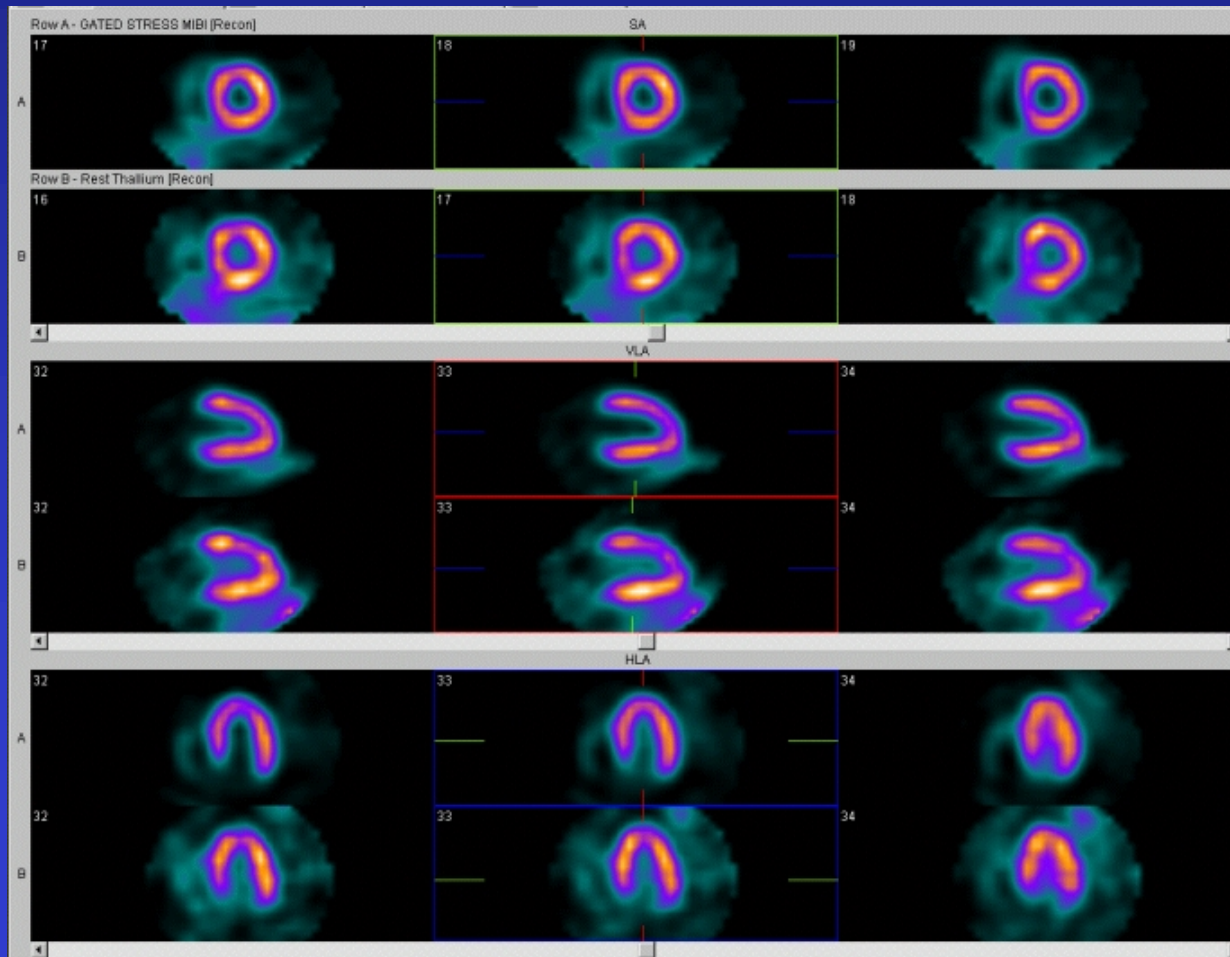
Neurologie



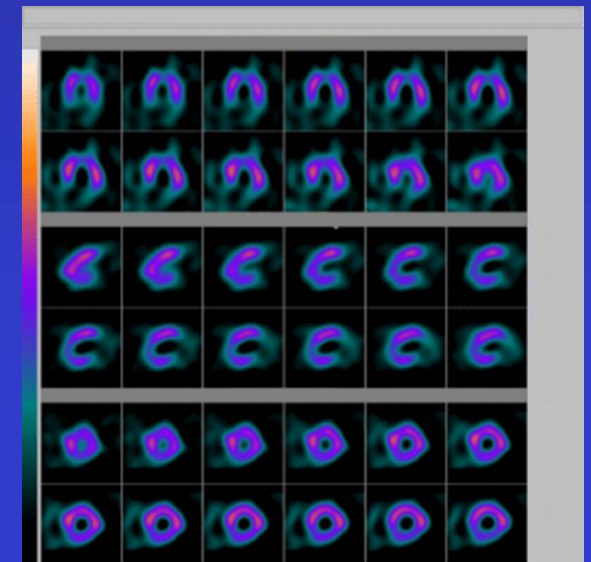
Maladie d' Alzheimer (^{18}F -FDG)
Northern California PET Imaging Center

La gamma caméra

TEMP synchronisée

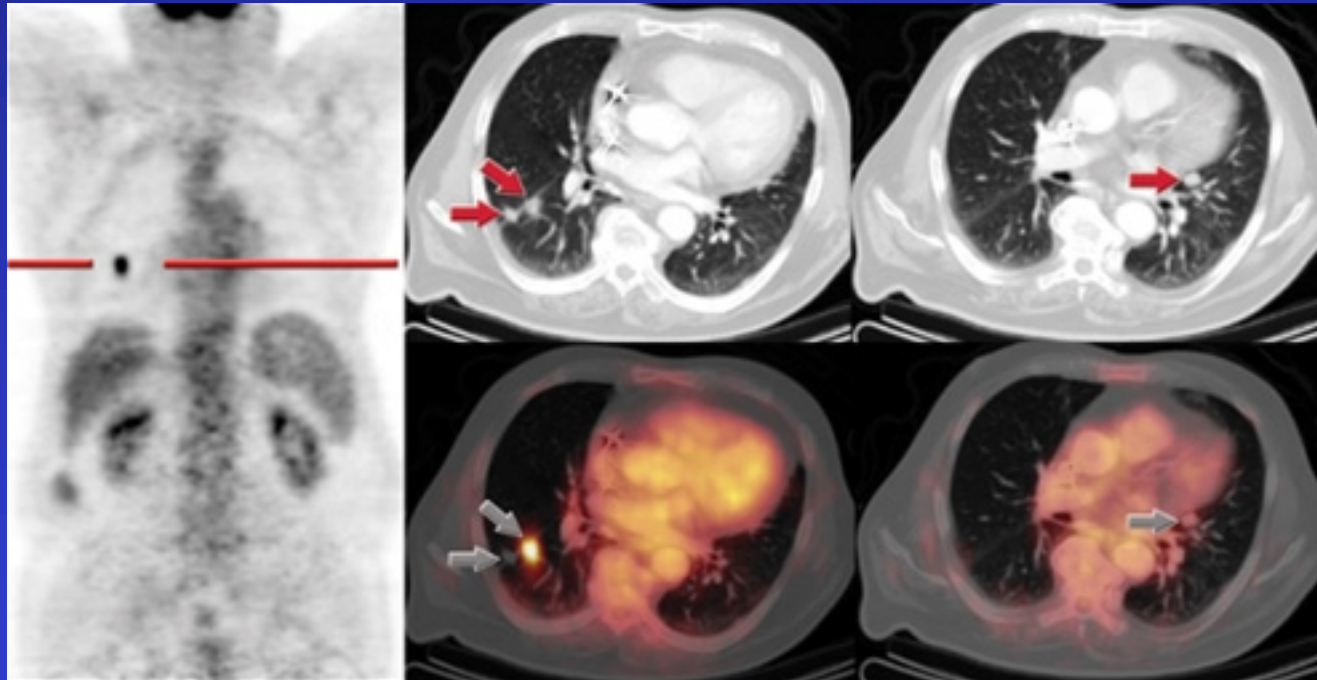


Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire
 ^{99m}Tc -sestamibi, ^{201}Tl
(Siemens)



Applications

Cancérologie : Diagnostic

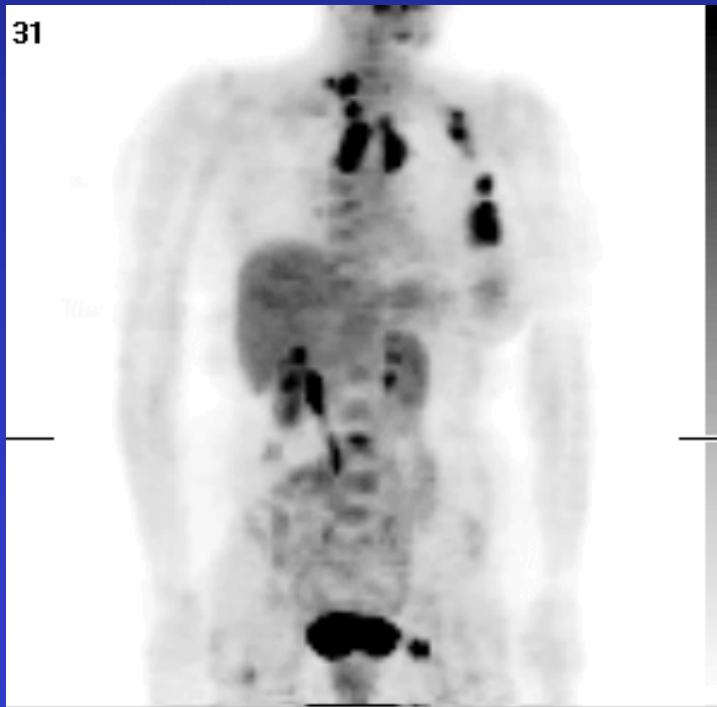


Cancer du poumon (^{18}F -FDG)
University of Pittsburg

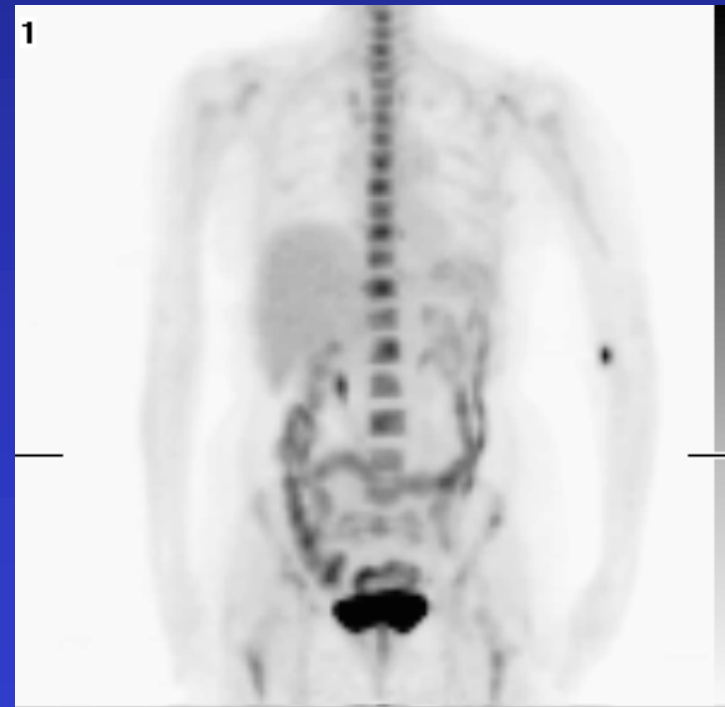
Applications

Cancérologie : évaluation de la réponse thérapeutique

Avant chimiothérapie

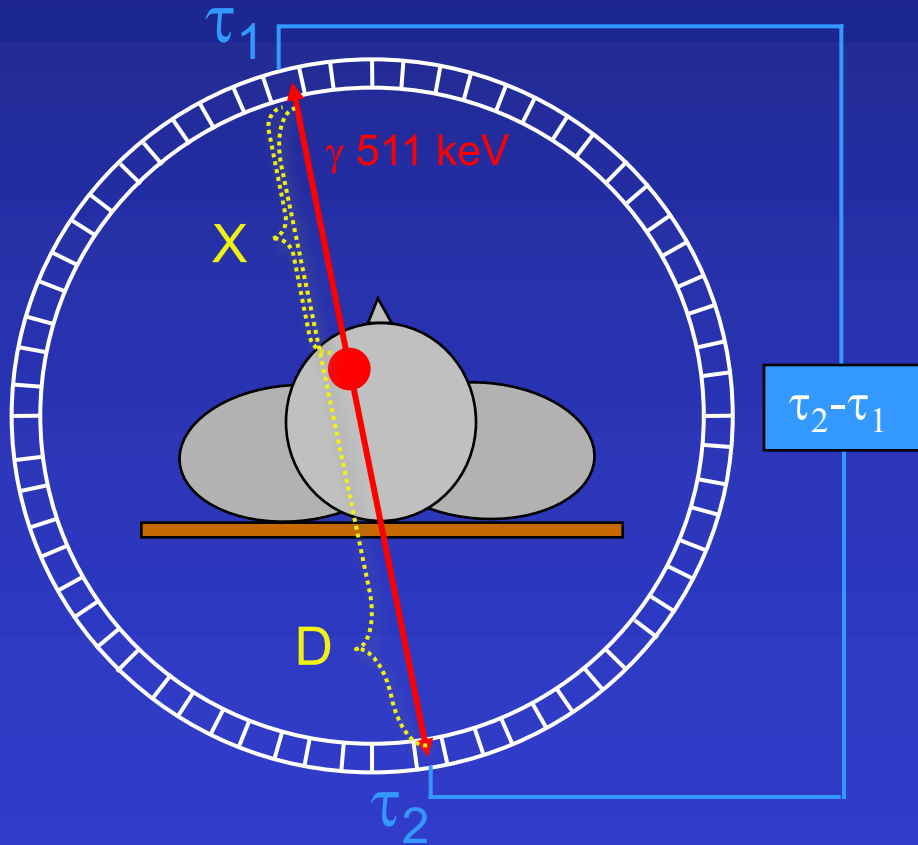


Après chimiothérapie



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

Evolutions : Temps de vol



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

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

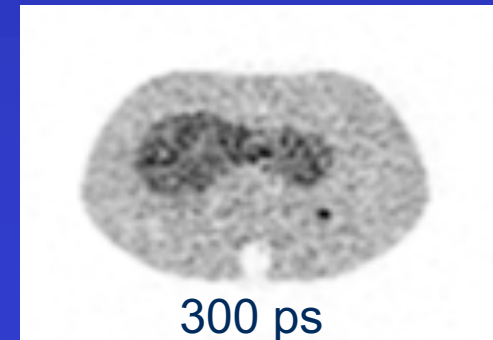
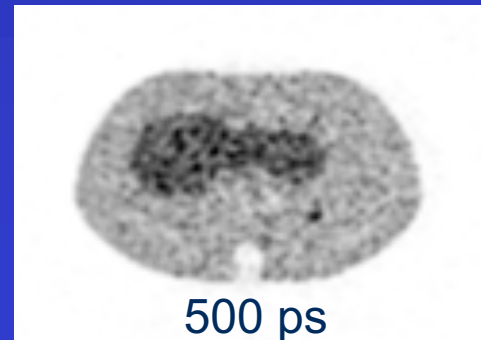
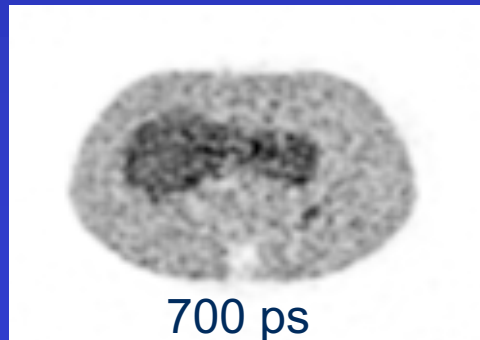
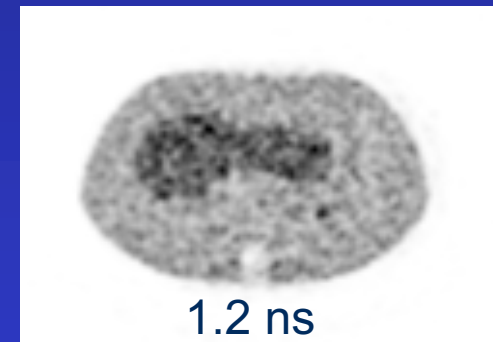
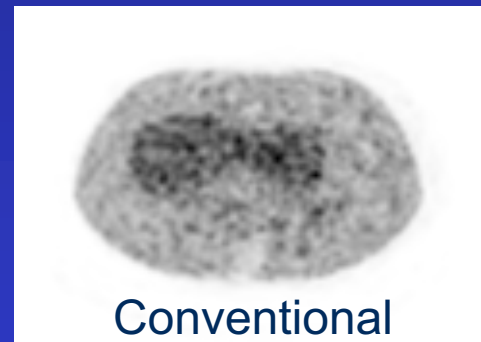
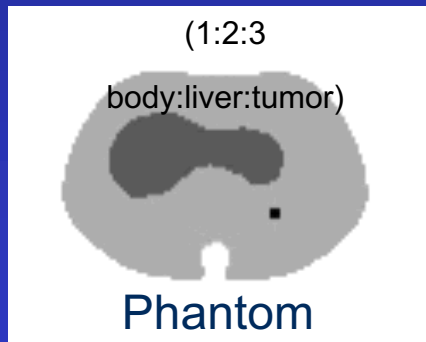
En pratique, localisation limitée par la résolution temporelle des détecteurs et de l'électronique

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

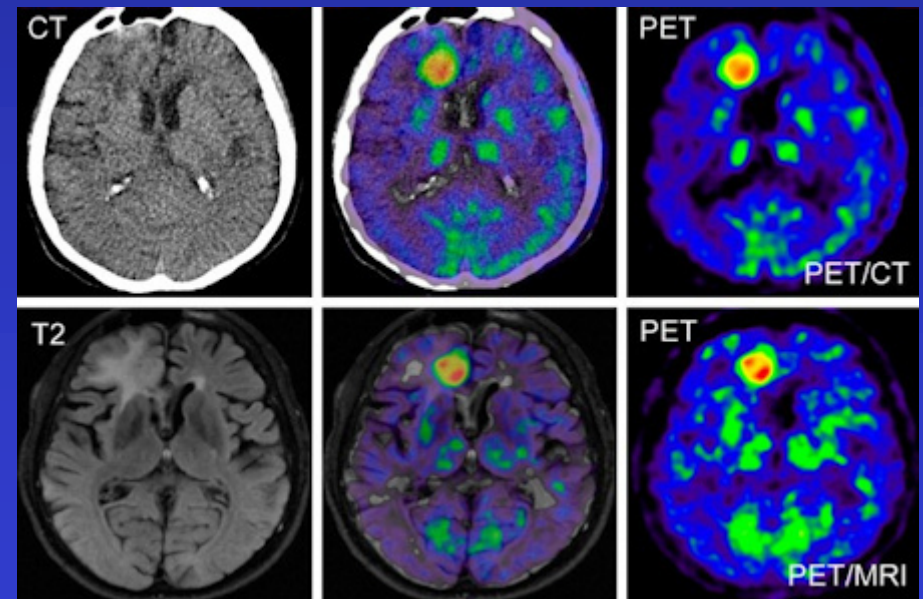


Images courtesy of Mike Casey, *Siemens Medical Solutions*

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)

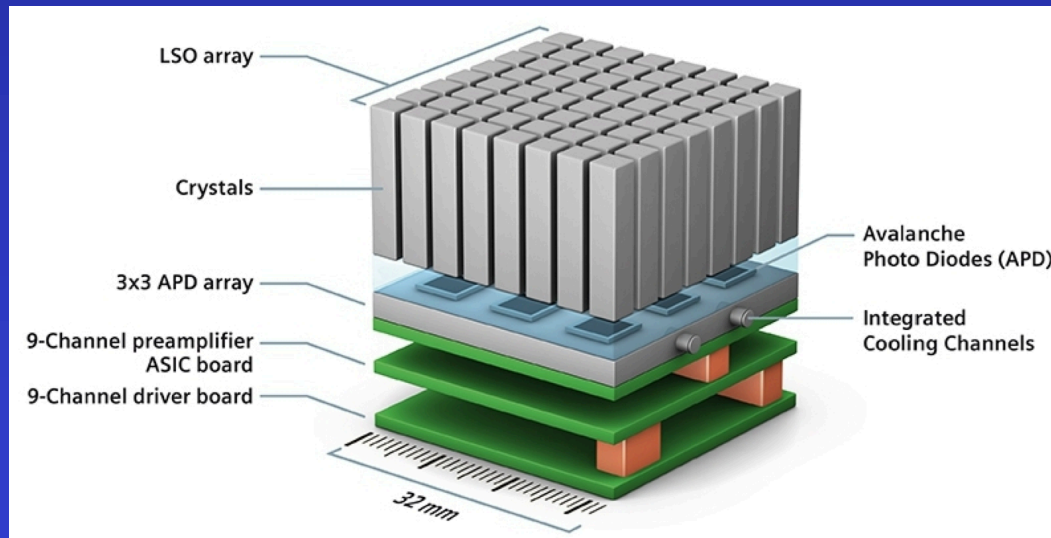
... mais coût très élevé et



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



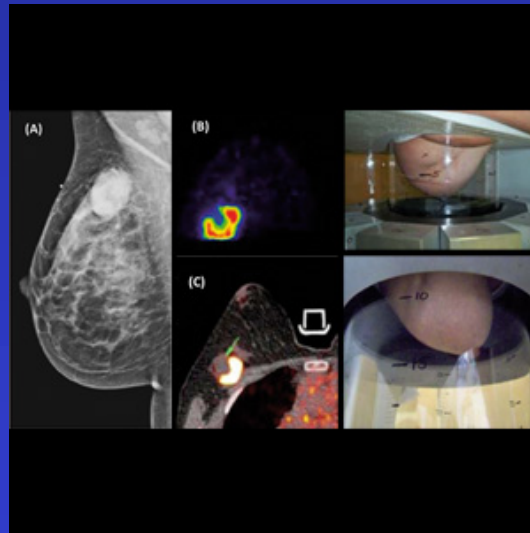
mMR, Siemens

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

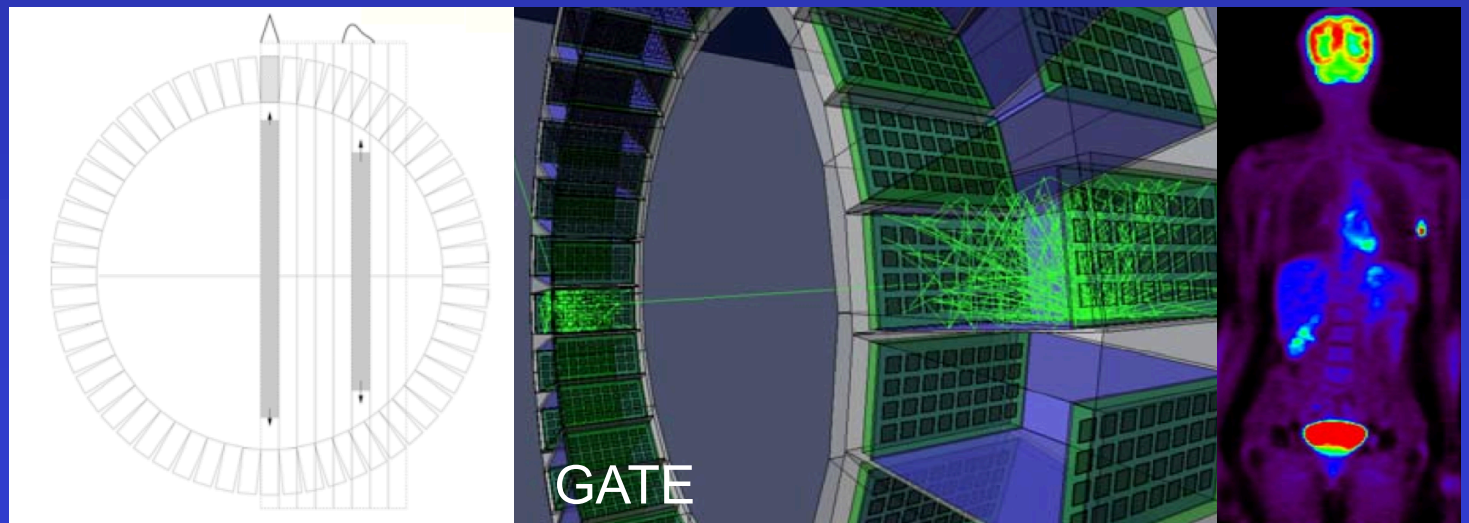
$$P = R f$$

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

f ?

à partir de P et R

R ? : modélisation analytique, mesure ou simulation Monte Carlo



Géométrie, physique de détection et effet dépendant de la source

Plan

1. L'imagerie nucléaire

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

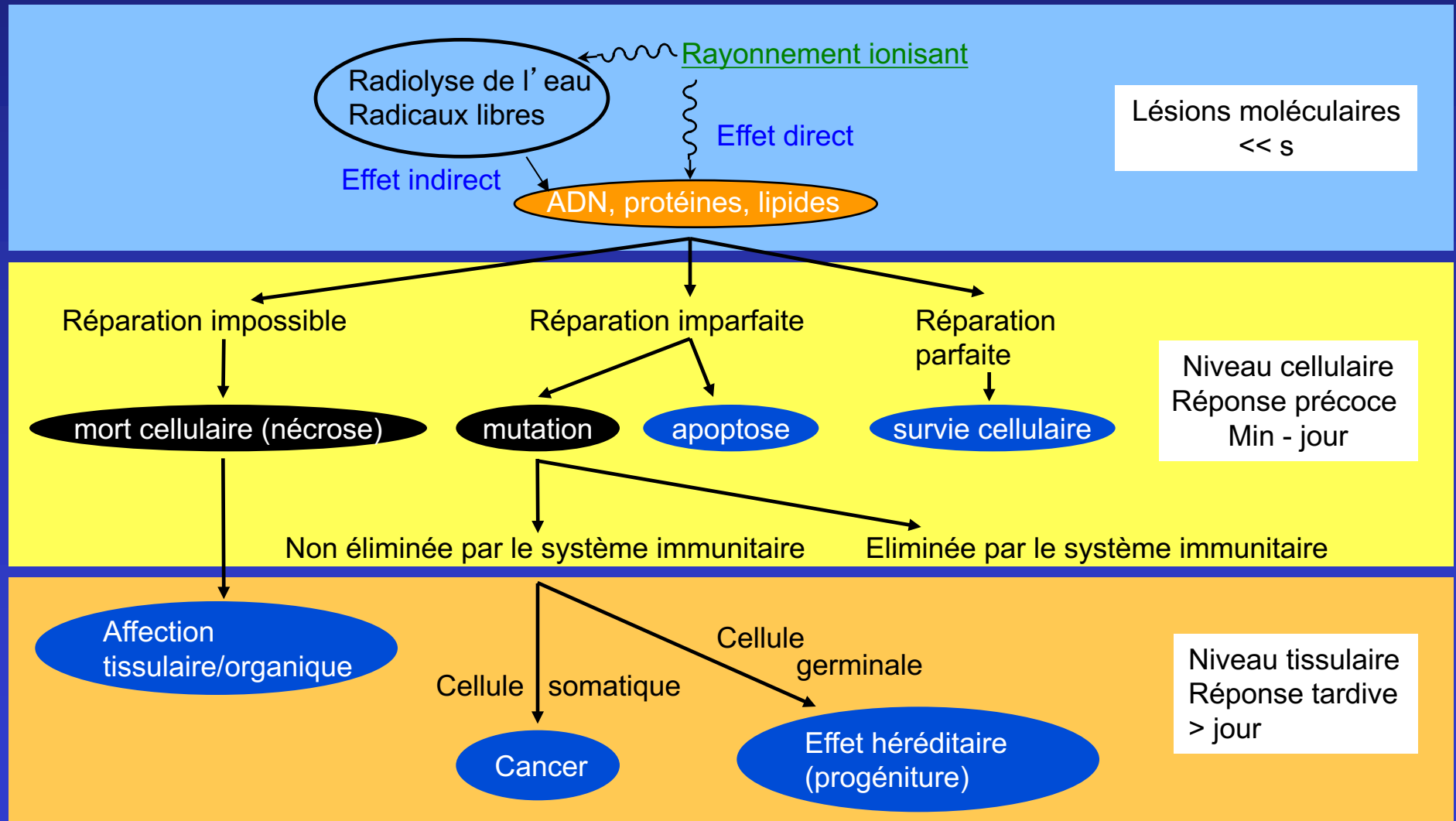
2. La radiothérapie : du photon au hadron

- Principes
- Différentes modalités d'irradiation : radiothérapie et hadronthérapie
- Evolutions

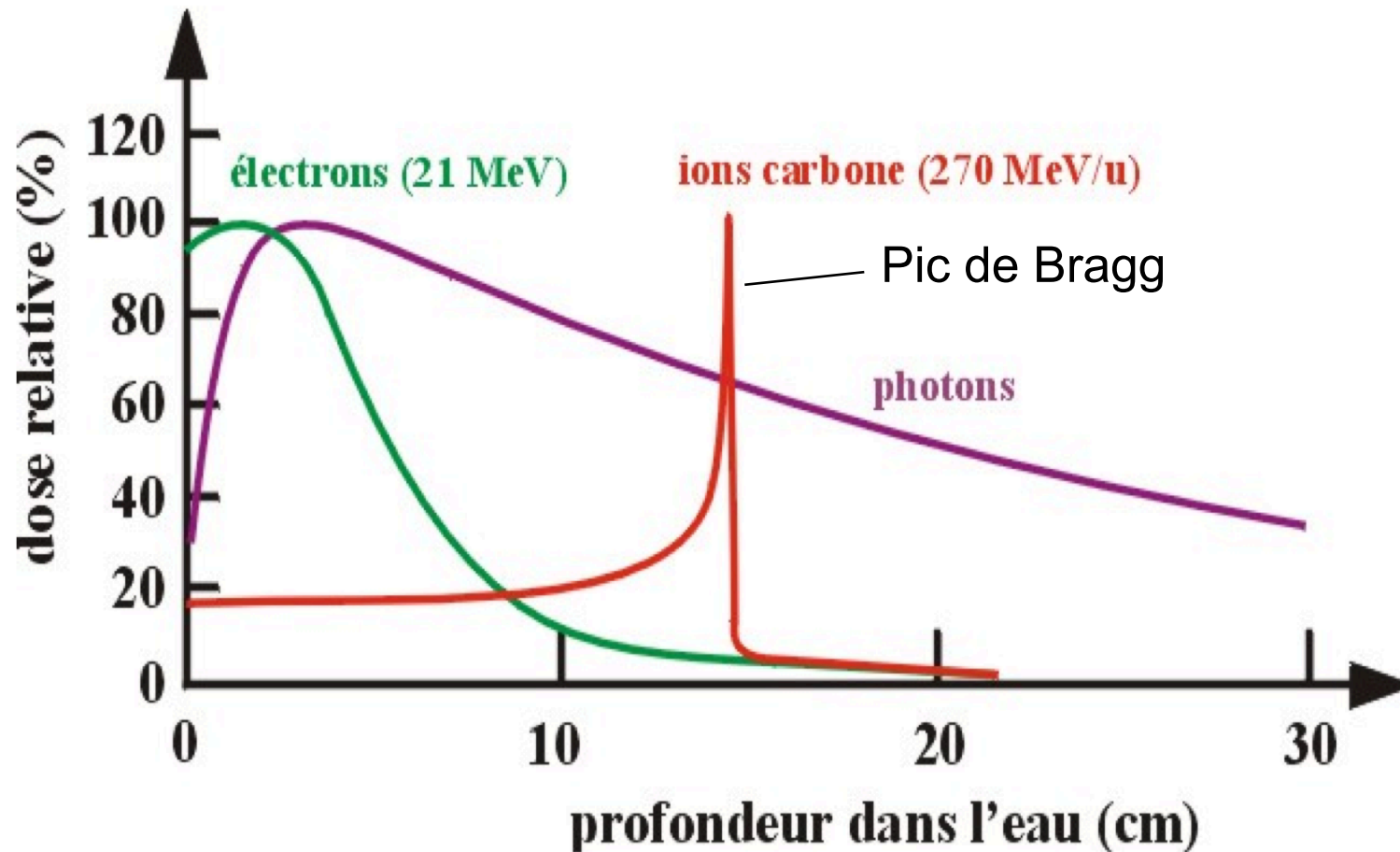
Radiothérapie : Principe

- ✓ 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

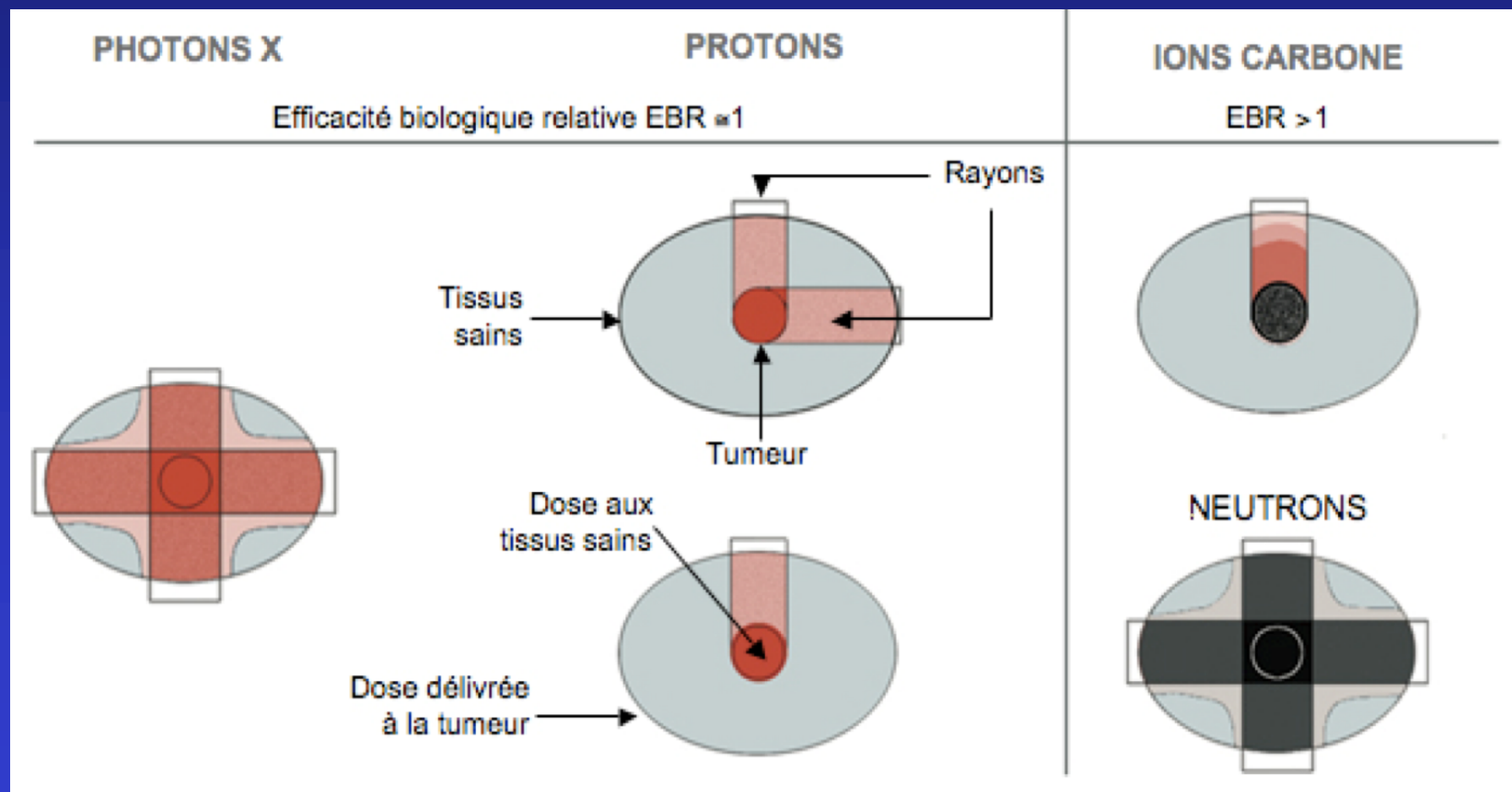
Effets biologiques des rayonnements ionisants



Différentes méthodes d'irradiation



Différentes méthodes d'irradiation

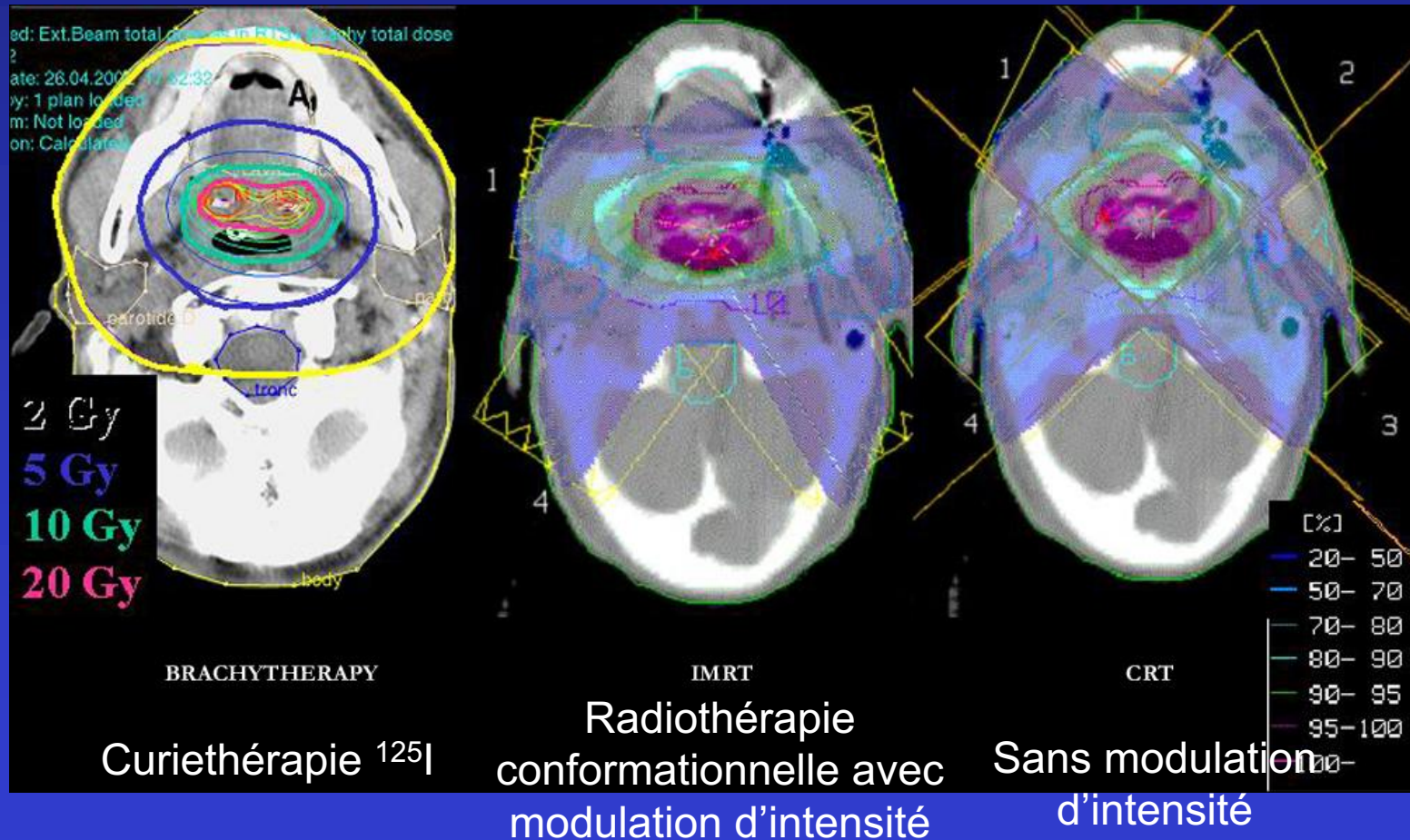


Différentes méthodes d'irradiation

- 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

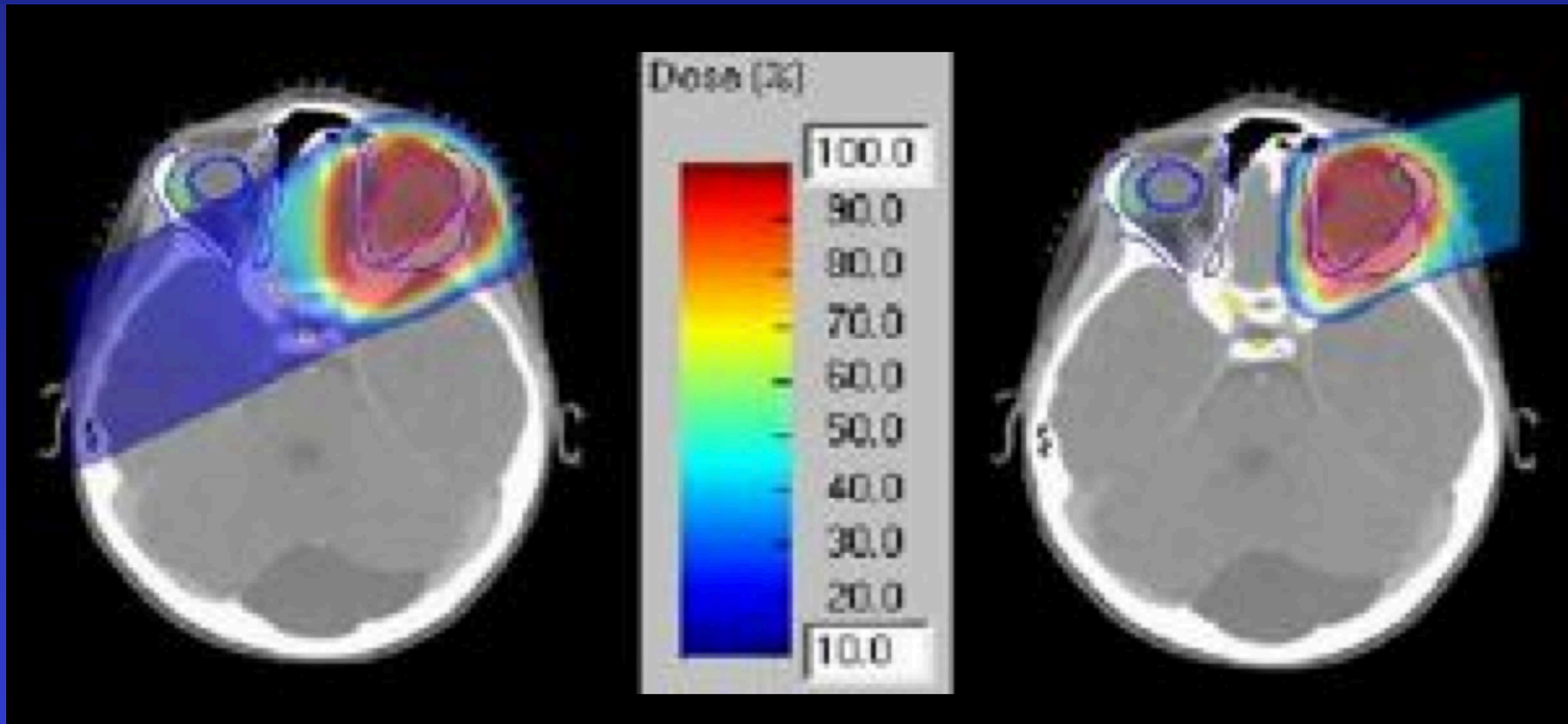
Différentes méthodes d'irradiation

Dosimétrie comparative (cancer voile du palet)



Différentes méthodes d'irradiation

Dosimétrie comparative (cancer de l'œil)

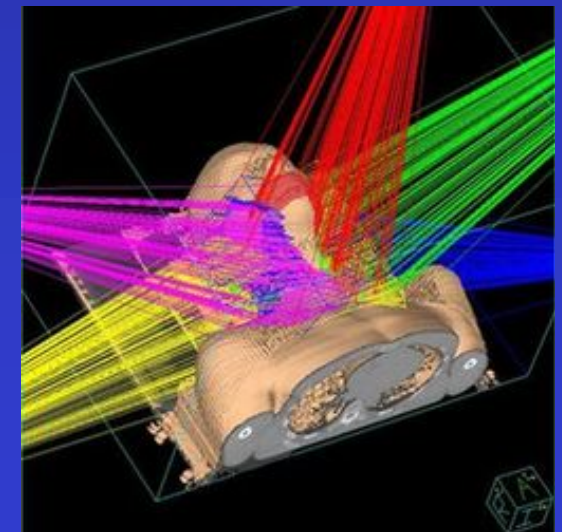
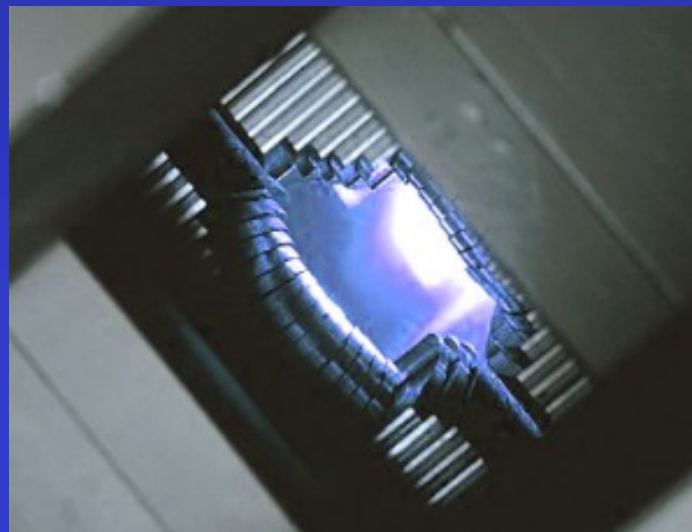


Radiothérapie

Protonthérapie

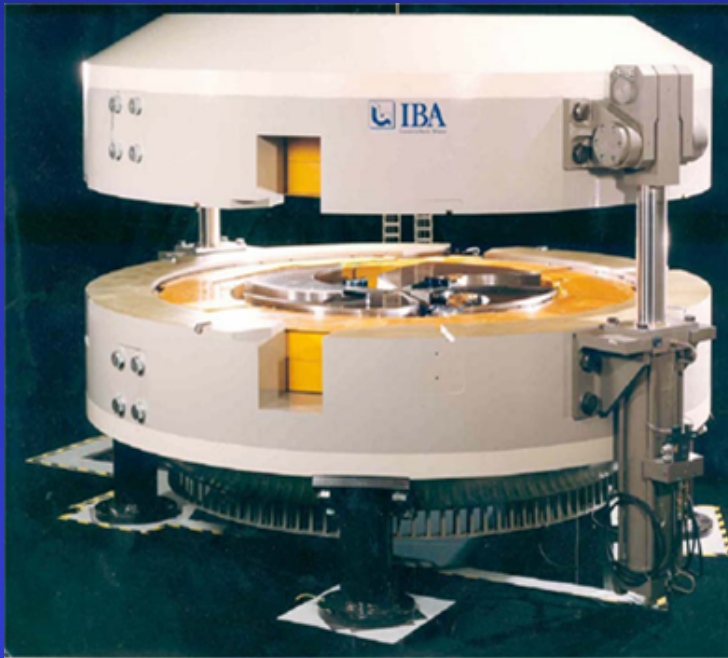
Radiothérapie conventionnelle

- ✓ 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)

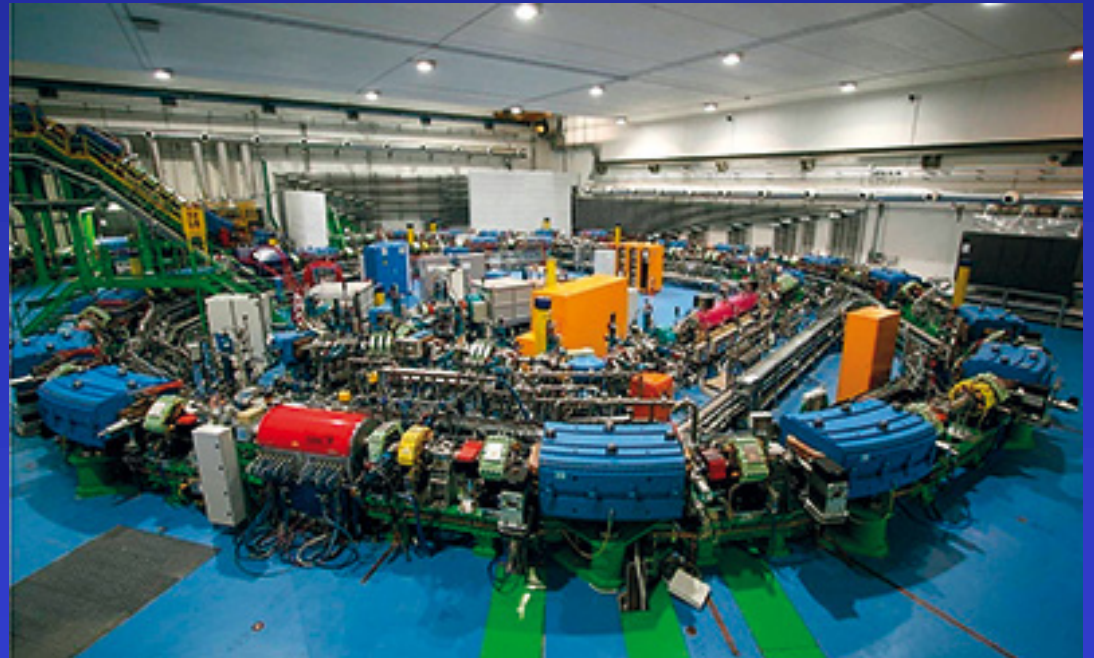


Hadronthérapie

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



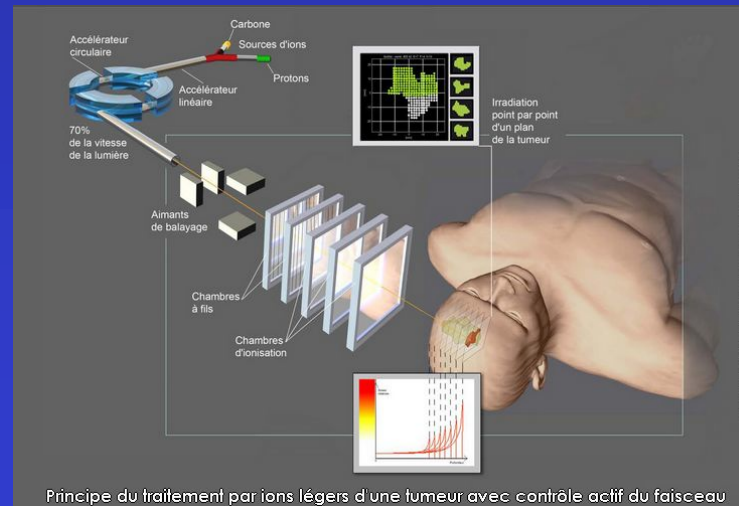
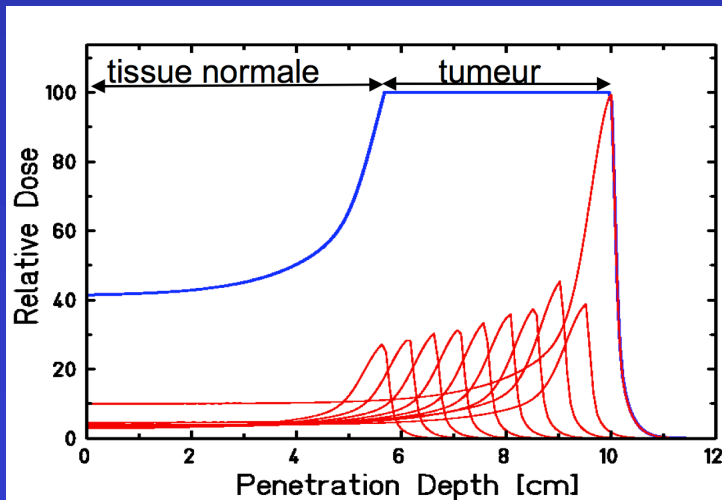
Cyclotron, CPO, Orsay



Synchrotron, CNAO, Italy

Hadronthérapie

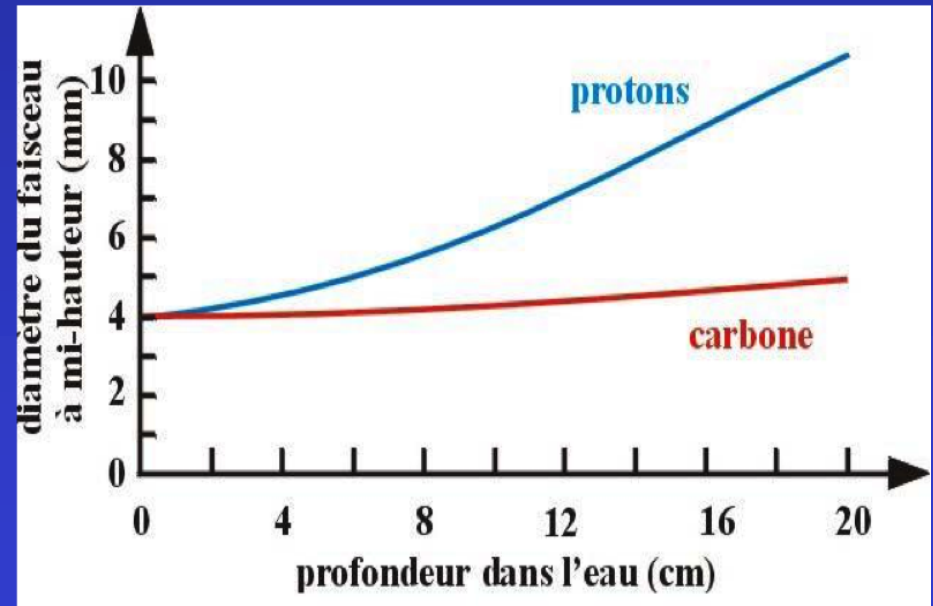
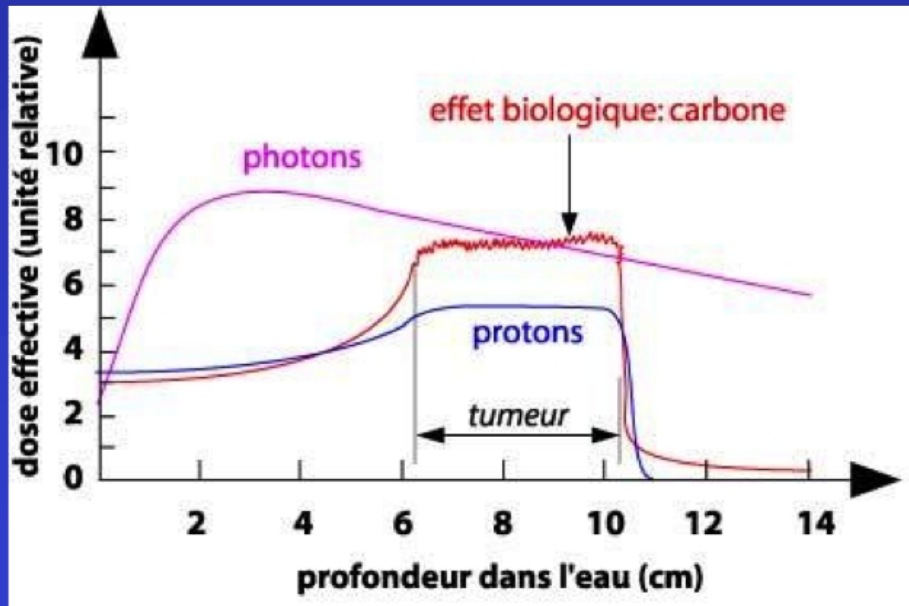
- ✓ Dépôt de dose adapté au volume de la tumeur par modulation du pic de Bragg
- ✓ Profondeur de la tumeur : énergie du faisceau modulée directement (synchrotron) ou avec des ralentisseurs (cyclotron)
- ✓ Forme de la tumeur : irradiation point par point avec un faisceau fin ou collimation d'un faisceau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

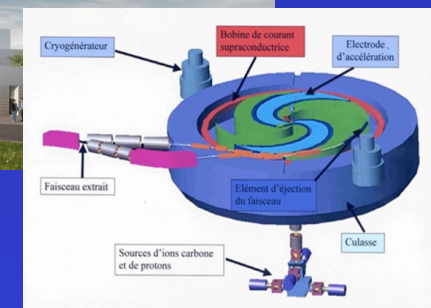


Hadronthérapie

- ✓ 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)



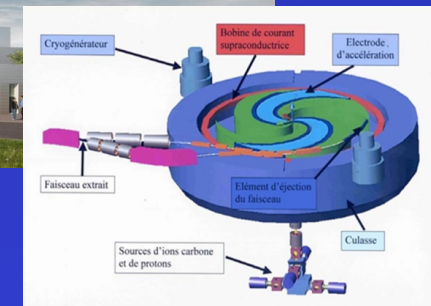
CycloSupra C400

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, fractionnement spatial et temporelle, ultra-haute dose, 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



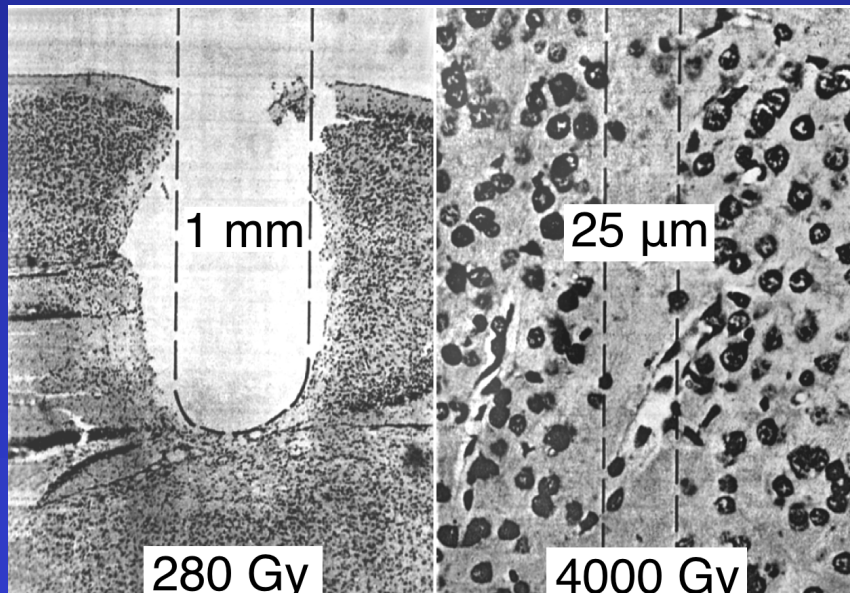
LINAC/CBCT



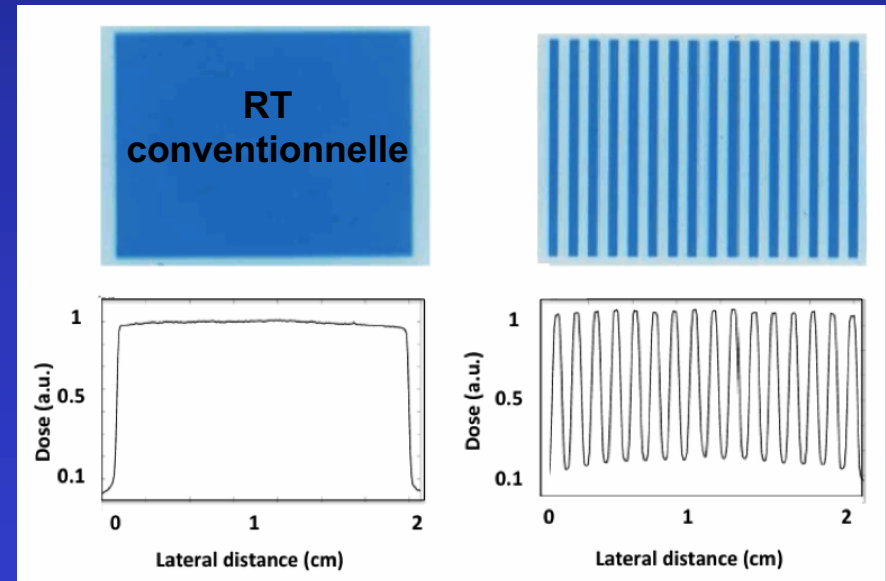
Cyberknife

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

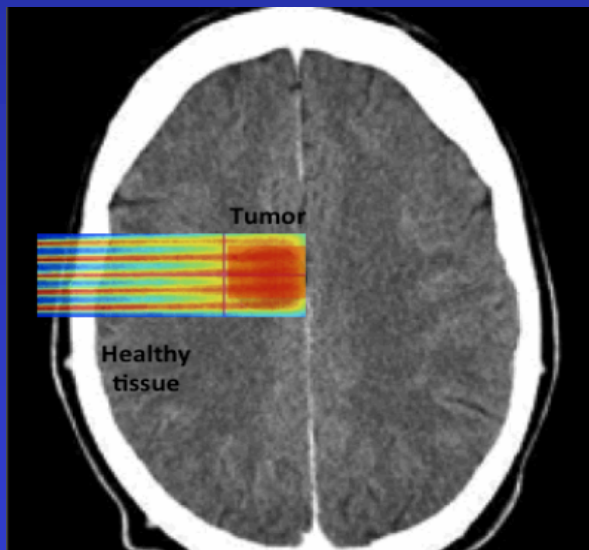


Zeman et al., Science (1959)

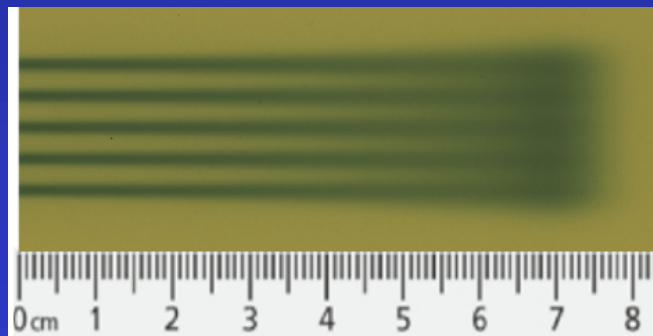
Evolutions : optimisation des modalités d'irradiation

- ✓ 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



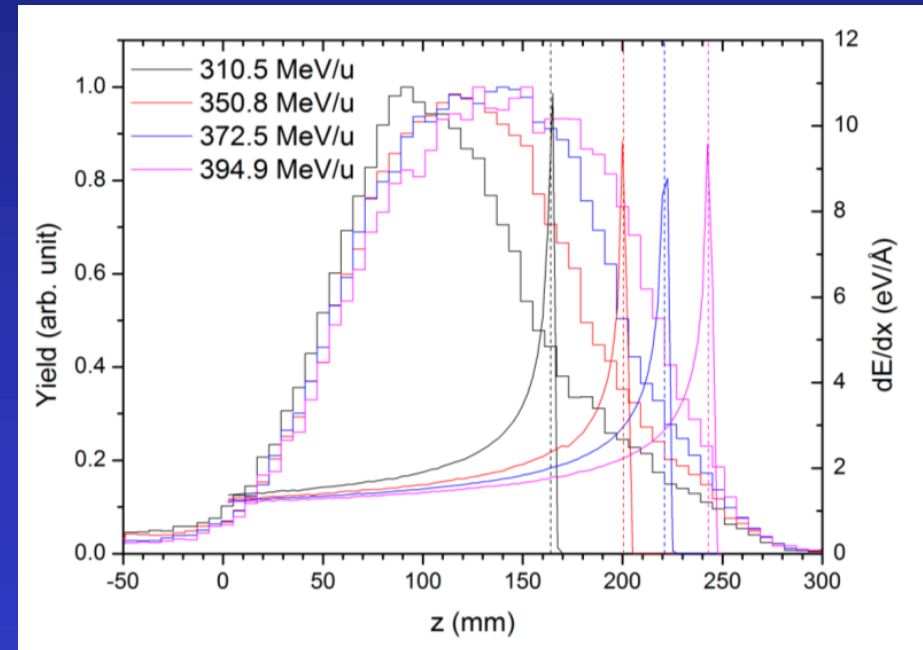
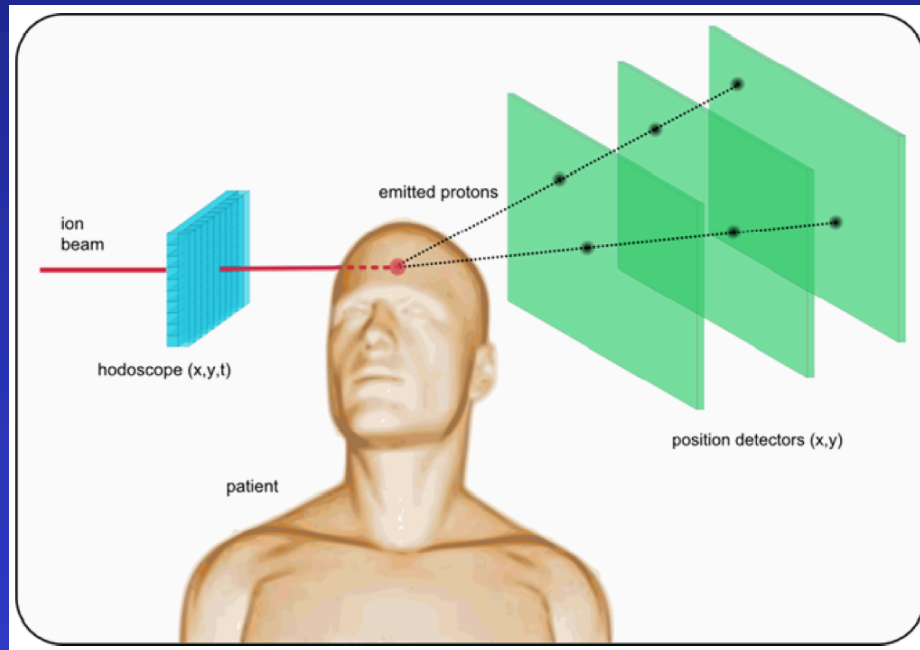
Film radiochromique

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}O , ^{11}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

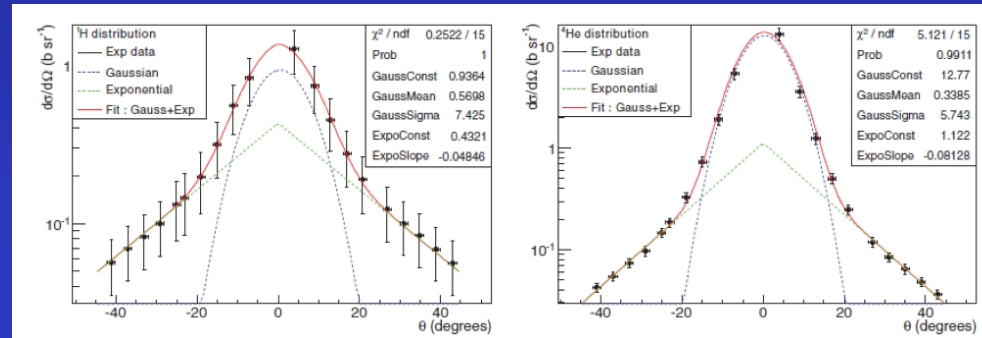
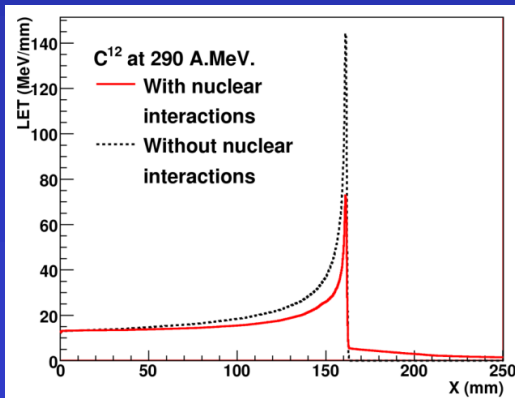


Imagerie par reconstruction de vertex
(protons secondaires)
(IPN Lyon, IPHC Strasbourg)

Evolutions : planification de traitement

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

Mesures de fragmentation du carbone



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

Détecteur FRACAS (LPC, IPHC)

