

Titre : Développement d'une micro-sonde bêta⁺ télémétrique basée sur la technologie CMOS pixelisée pour des études cérébrales *in vivo* chez le rat vigile et libre de ses mouvements

Mots clés : imagerie TEP, instrumentation nucléaire, simulation Monte Carlo, imagerie pré-clinique, neurosciences, études comportementales

Résumé : La Tomographie par émission de Positrons est une technique d'imagerie qui se distingue par sa grande sensibilité (pmole/ml) et sa capacité de quantification de nombreux mécanismes cérébraux à l'échelle moléculaire. De part ses caractéristiques, elle présente un grand intérêt en neurosciences que ce soit dans le domaine clinique (TEP chez l'humain) ou préclinique (micro-TEP adapté au rongeur) et permet de mieux diagnostiquer et suivre des maladies ou troubles cérébraux (dépression, addiction, psychiatrie). Dans ce contexte, la corrélation entre la neuroimagerie moléculaire et les études comportementales a un intérêt majeur dans le domaine préclinique pour progresser dans la compréhension des mécanismes cérébraux. Cela nécessite cependant d'accéder à des images chez l'animal éveillé afin de limiter les biais induits par l'anesthésie, quasi-systématiques et très variables selon les anesthésiants. Dans ce contexte, le projet MAPSSIC, dans lequel s'inscrit cette thèse, vise à développer une microsonde implantable pixelisée basée sur la technologie CMOS. Ce dispositif embarqué est destiné à être utilisé chez le rat éveillé et libre de ses mouvements après injections de radiotraceurs TEP (émetteurs β^+). La sonde est capable de détecter les positrons émis à une distance de l'ordre du millimètre, permettant d'effectuer des mesures locales de cinétique de radiotraceurs dans une structure d'intérêt. Cette méthode diffère de la TEP basée sur la détection en coïncidence de photons d'annihilation. Dans ce document, les développements autour de cette sonde sont présentés selon plusieurs axes.

Le premier aspect de développement a porté sur la caractérisation et la validation physique de capteurs CMOS MAPS (Monolithique Active Pixel Sensors) baptisé IMIC (Imageur Moléculaire IntraCérébral). Ces capteurs présentent une géomé-

trie de 14700 μm x 700 μm x 200 μm et contiennent 2048 pixels binaires de 30 μm x 50 μm . L'épaisseur de 25 μm à 50 μm de la zone sensible permet d'assurer une grande sensibilité aux positrons et une transparence aux photons, assurant des mesures locales. L'étape de validation expérimentale a permis de valider les performances de différentes spécifications de capteurs IMIC en lien avec l'application préclinique (bruit faible, seuil de détection en énergie de l'ordre du keV). Une sonde implantable a ensuite été produite par assemblage dos à dos de ces capteurs IMIC. Le dispositif complet a ensuite fait l'objet d'une caractérisation physique permettant de valider son fonctionnement ainsi que ses performances en terme de sensibilité, d'uniformité spatiale de réponse et de linéarité de la réponse en fonction du flux de particule incident.

Le second axe de cette thèse a porté sur le développement de méthodes d'analyse basées sur une étude par simulation Monte Carlo. Ce travail a notamment permis de valider la pertinence du dispositif dans le cadre de neuroimagerie chez le rat *in vivo* en démontrant l'aspect local des mesures du dispositif MAPSSIC basées en majorité sur la détection directe de positrons. Sur la base de segmentation simple d'image, il a été montré qu'une quantification relative des variations du potentiel de liaison (figure de mérite en pharmacologie) peut être réalisée. L'application d'un algorithme de reconstruction TEP a permis une quantification absolue de ce paramètre.

Dans la continuité, le projet MAPSSIC consistera à réaliser des mesures physiques systématiques sur de nombreux dispositifs (120 prototypes actuellement produits) afin de caractériser les variabilités entre chaque sonde. Suite à cela, une validation biologique, sur la base de comparaisons avec la micro-TEP sera réalisée avant d'envisager une utilisation en routine préclinique.

Title : Development of a telemetric beta⁺ microprobe based on pixelated CMOS technology for in vivo brain studies in awake and freely-moving rats

Keywords : PET imaging, nuclear instrumentation, Monte Carlo simulation, small animal imaging, neuroscience, behavioral studies

Abstract : Positron Emission Tomography (PET) is an imaging technique that stands out for its high sensitivity (pmole/ml) and its ability to quantify numerous brain mechanisms to the molecular level. Its characteristics make it of great interest in the neurosciences, both in the clinical field (human's PET) and preclinical field (rodent's micro-PET), enabling us to better diagnose and monitor brain diseases and disorders (depression, addiction, psychiatry). In this context, the correlation between molecular neuroimaging and behavioral studies is of major interest in the preclinical field to advance understanding of brain mechanisms. However, this requires access to images in awake animals, in order to limit the biases induced by anesthesia, which are virtually systematic and highly variable depending on the anesthetic used.

In this context, the MAPSSIC project, which forms part of this thesis, aims to develop an implantable pixelated microprobe based on CMOS technology. This embedded device is intended for use in awake, free-moving rats after injections of PET radiotracers (β^+ emitters). The probe is capable of detecting positrons emitted at a distance of the order of millimeters, enabling local measurements of radiotracer kinetics in a structure of interest. This method differs from PET, which is based on coincidence detection of annihilation γ rays. In this document, developments around this probe are presented along several axes.

The first aspect of development focused on the characterization and physical validation of MAPS (Monolithic Active Pixel Sensors) CMOS sensors called IMIC (Imageur Moléculaire IntraCérébral). These sensors have a geometry of 14700 μm x 700 μm x 200 μm

and contain 2048 binary pixels measuring 30 μm x 50 μm . The 25 μm to 50 μm thickness of the sensitive zone ensures high positron sensitivity and photon transparency, guaranteeing local measurements. The experimental validation stage validated the performance of different IMIC sensor specifications in line with the preclinical application (low noise, keV energy detection threshold, charge particule sensitivity). An implantable probe was then produced by back-to-back assembly of these IMIC sensors. The complete device was then physically characterized to validate its operation and performance in terms of sensitivity, spatial uniformity of response and linearity of response as a function of incident particle flux.

The second part of this thesis focused on the development of analysis methods based on a Monte Carlo simulation study. In particular, this work validated the relevance of the device for neuroimaging in the rat *in vivo* by demonstrating the local aspect of MAPSSIC device measurements based mainly on direct positron detection. On the basis of simple image segmentation, it has been shown that relative quantification of binding potential variations (figure of merit in pharmacology) can be achieved. On the other hand, the application of a PET reconstruction algorithm has enabled absolute quantification of this parameter.

Following on from this, the MAPSSIC project will carry out systematic physical measurements on numerous devices (120 prototypes are currently being produced) to characterize the variability between each probe. This will be followed by biological validation, based on comparisons with micro-PET, before pre-clinical routine use.

