(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
1 décembre 2005 (01.12.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/114254 A1

(51) Classification internationale des brevets[7] :
G01T 1/161, A61B 6/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/050330

(22) Date de dépôt international : 16 mai 2005 (16.05.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0405292 14 mai 2004 (14.05.2004) FR

(71) Déposants *(pour tous les États désignés sauf US)* : **ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS** [FR/FR]; 20 rue Diesel, F-01630 SAINT GENIS POUILLY (FR). **INSTITUT GUSTAVE ROUSSY** [FR/FR]; 39 rue Camille Desmoulins, F-94805 VILLEJUIF CEDEX (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **MURTAS, Fabrizio** [IT/IT]; Via Giuseppe Verdi 21, I-00046 GROTTAFERRATA (IT). **BUONO, Stefano** [FR/FR]; 190 Hameau du Grand Champ, F-01710 THOIRY (FR). **ELIAS, Dominique, Michel** [FR/FR]; 17 rue René Vauthier, F-92260 FONTENAY AUX ROSES (FR). **RICARD, Marcel** [FR/FR]; 24 bis rue du Coteau, F-94230 CACHAN (FR).

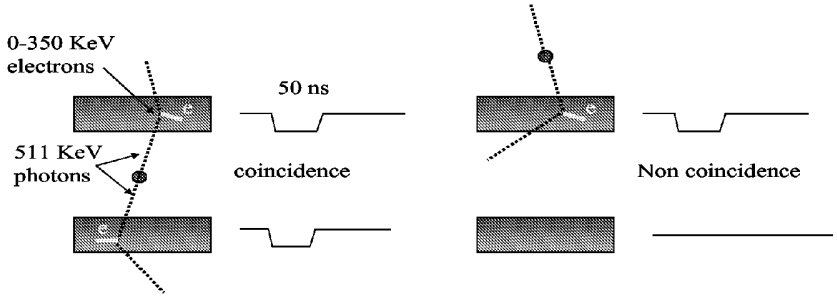
(74) Mandataires : **CABINET PLASSERAUD** etc.; 65/67 rue de la Victoire, F-75440 PARIS CEDEX 09 (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD OF ANALYSING A MATERIAL, COMPRISING THE DETECTION OF BETA RADIATION EMITTED BY SAID MATERIAL, AND DEVICE FOR IMPLEMENTING SAME

(54) Titre : PROCEDE D'ANALYSE DE MATERIAU, PAR DETECTION DE RAYONNEMENT BETA EMIS PAR CE MATERIAU ET DISPOSITIF POUR LA MISE EN OEUVRE DE CE PROCEDE



(57) Abstract: The invention relates to a method of analysing materials, in particular biological tissues, comprising the detection of β-rays, particularly positron rays, that are emitted by the material, specifically a biological tissue, which is radioactive, preferably radiolabelled with pharmaceutical radio compounds in the case of a biological tissue. The invention is essentially intended to improve the performances of intraoperative positron probes, in terms of miniaturisation and increasing sensitivity and selectivity in respect of useful detection positrons. The inventive method comprises the following steps consisting in: placing at least two opposing detectors on either side of a mass of material to be analysed; detecting, in coincidence in each detector, a Compton electron generated, by means of the Compton scattering mechanism, from the interaction with one of the two incident photons resulting from the annihilation between a positron emitted by the mass of material to be analysed and an electron; selecting the coincident detection signals, namely the signals for each of which the detection of a Compton electron in a detector coincides temporally with the detection of a Compton electron in the other opposing detector; counting the selected signals such as to gather information that is representative of the quantity of positrons emitted by the mass of material to be analysed; and, optionally, communicating the aforementioned information to the user. The invention also relates to the device [intraoperative (clamp) probe] used to implement the method. The invention is suitable for the identification and excision of tumours.

[Suite sur la page suivante]

WO 2005/114254 A1

PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* **:** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'analyse de matériaux, en particulier de tissus biologiques, par détection de rayonnements , en particulier de positons, émis par un matériau, en particulier un tissu biologique, radioactif, mais de préférence radiomarqué par des composés radio pharmaceutiques dès lors qu'il s'agit de tissu biologique. Un objectif essentiel de la présente invention est d'améliorer encore les performances des sondes peropératoires à positons, en termes de miniaturisation et d'augmentation de la sensibilité et de la sélectivité vis-à-vis des positons de détection utiles. Le procédé selon l'invention consiste à placer, de part et d'autre d'une masse de matériau à analyser, au moins deux détecteurs en opposition; à détecter en coïncidence dans chaque détecteur un électron Compton issu, selon le mécanisme de diffusion Compton, de l'interaction avec l'un des deux photons incidents résultant de l'annihilation entre un positon émis par la masse de matériau à analyser et un électron; à sélectionner les signaux de détection coïncidente, à savoir les signaux pour chacun desquels une détection d'un électron Compton dans un détecteur coïncide temporellement avec une détection d'un électron Compton dans l'autre détecteur en opposition; à compter les signaux sélectionnés de manière à recueillir des informations représentatives de la quantité de positons émis par la masse de matériau à analyser; et éventuellement à communiquer ces informations à l'utilisateur. Le dispositif [sonde (pince) peropératoire] pour la mise en oeuvre de ce procédé est un autre objet de l'invention. Application : Repérage et excision des tumeurs.

PROCEDE D'ANALYSE DE MATERIAU, PAR DETECTION DE RAYONNEMENT BETA EMIS PAR CE MATERIAU ET DISPOSITIF POUR LA MISE EN ŒUVRE DE CE PROCEDE

Le domaine général de l'invention est celui de la détection de radiations à l'aide de tous dispositifs appropriés, en particulier ceux comprenant des sondes de taille réduite pouvant être utilisées en chirurgie et, notamment, en chirurgie oncologique.

Plus précisément, l'invention concerne l'analyse de matériaux, en particulier de tissus biologiques, par détection de rayonnements β, en particulier de positons, émis par un matériau, en particulier un tissu biologique, radioactif, mais de préférence radiomarqué par des composés radiopharmaceutiques dès lors qu'il s'agit de tissu biologique.

Sans que cela ne soit limitatif, l'invention vise plus spécifiquement les outils, en particulier les dispositifs comprenant des sondes, et les pratiques de chirurgie et, notamment, de chirurgie oncologique, en faisant application.

En effet, il est connu que le chirurgien pratiquant des excisions ou des résections de tissus biologiques malades, tels que des tumeurs ou des abcès, a un grand besoin d'être assisté pour la détection et la délimitation des zones malades, tant il est difficile pour lui de les distinguer visuellement des zones saines, lors de l'exécution de l'acte chirurgical. Cette difficulté est d'autant plus grande en chirurgie oncologique, étant donné que de nombreuses petites tumeurs peuvent être disséminées dans des tissus sains.

On connaît donc depuis longtemps des techniques de chirurgie radioguidées qui consiste à injecter aux patients un isotope radioactif émetteur de rayonnements β (positons et/ou électrons) et/ou γ et ayant pour propriété de se fixer préférentiellement sur les zones malades, par exemple les tumeurs, par l'intermédiaire de leurs molécules porteuses. Le chirurgien utilise alors une sonde peropératoire, manuelle, sensible à la radioactivité émise par les molécules porteuses radiomarquées.

Ce type de chirurgie radioguidée est ainsi couramment employée pour le traitement des cancers du poumon, des mélanomes, du cancer de la thyroïde, du cancer neuroendocrinien ainsi que des tumeurs bénignes telles que les hyperplasies parathyroïdaires ou des ostéomes ostéïdes, entre autres. En revanche, cette technique de chirurgie radioguidée au moyen de sonde manuelle peropératoire radiosensible est encore en cours d'évaluation pour des applications dans le traitement des cancers du collet dentaire ou du colon.

Les sondes manuelles peropératoires radiosensibles sont également d'un grand intérêt dans le cadre de la technique dite de "biopsie du nœud lymphatique sentinelle" ou "sentinel lymph node (SLN) biopsy". Cette technique de diagnostic du cancer est basée sur le concept du nœud sentinelle ("sentinel node concept") selon lequel l'état du nœud lymphatique sentinelle du bassin lymphatique régional nodal drainant une tumeur primaire,

est une indication de l'état cancéreux ou non cancéreux de la totalité de cette région lymphatique nodale concernée. Si le nœud sentinelle est atteint, toute la région est atteinte et inversement.

Jusqu'à ce jour les sondes peropératoires radiosensibles les plus utilisées en routine pour la chirurgie radioguidée, et notamment pour la biopsie SLN, sont des sondes γ aptes à détecter les radiations γ (rayonnement γ ou photon). Mais les radiations γ ont pour inconvénient d'avoir une relativement longue portée à l'intérieur des tissus biologiques, ce qui crée un important bruit de fond. Il est ainsi délicat de différencier les zones tumorales par rapport aux tissus sains. En outre, cette contamination par le bruit de fond de radiations γ rend la détection de zones tumorales radiomarquées proches difficile, voire impossible.

Les sondes manuelles peropératoires sensibles aux rayonnements β (positon et/ou électron) ont donc été développées comme alternatives possibles aux sondes γ.

Dans la mesure où les particules β ont une portée relativement courte dans les tissus, les sondes peropératoires manuelles dont le principe repose sur la détection de ces émissions β sont potentiellement beaucoup plus sensibles pour la délimitation et la localisation de zones focalisées de cancers que les sondes plus standard fonctionnant sur la détection de rayonnements γ hautement pénétrants.

On connaît des marqueurs isotopiques émetteurs de positons ayant une haute affinité pour les tissus cancéreux. Il s'agit par exemple du fluoro-2-déoxy-D-glucose marqué au ^{18}F (FDG). Le FDG marqué au ^{18}F est un marqueur spécifique d'un hypermétabolisme glucidique révélateur de tissus malins ou de tissus inflammatoires. Ce marqueur est déjà utilisé en médecine diagnostique pour établir une cartographie de l'extension cancéreuse à l'aide d'appareillages complexes et onéreux de détection de positons (caméra TEP : Tomographie par Emission de Positon). Il peut être noté en aparté que ces appareillages lourds de détection "corps entier", ne sauraient être concurrents des dispositifs compacts comprenant des sondes nouvelles peropératoires. En effet, outre leur coût, ces appareillages ont pour inconvénient un seuil de détection des nodules tumoraux limités à environ 8 mm et leur incapacité à être utilisés en mode peropératoire, à cause de leur encombrement et de leur lenteur à l'analyse. Les sondes manuelles peropératoires ont donc, de manière non contestable, leur place parmi les moyens techniques d'assistance des médecins dans le traitement de maladies telles que les cancers.

Mais les obstacles techniques sont nombreux sur la route devant mener à l'optimisation des dispositifs manuels (sondes) peropératoires, d'aide à la chirurgie (chirurgie radioguidée) fonctionnant sur le principe de détection de positons, émis par des éléments radioactifs tels que des traceurs tumoraux du type FDG marqué ^{18}F. En effet, ces marqueurs radiopharmaceutiques sont des isotopes radioactifs émetteurs de positons particulièrement instables et générant chacun, après interaction avec un électron du milieu dans lequel ils se trouvent, deux photons γ d'annihilation 511keV, émis simultanément, sur

la même ligne mais dans des directions opposées. Or, ce sont ces photons γ d'annihilation qu'il convient de détecter de manière sélective et sensible, car ils sont les fruits de l'hyperactivité des cibles (e.g. des tissus cancéreux) radiomarquées.

Cependant, le contraste entre les zones radiomarquées (e.g. tumorales) et les zones non-radiomarquées (e.g. saines), est altéré par un rayonnement de fond comprenant des rayonnements γ hautement pénétrants provenant de l'activité normale des tissus et un certain pourcentage de photons de moindre énergie, issus de la diffusion Compton, c'est-à-dire de l'interaction des photons avec le corps entier du patient et subséquemment, leur changement de direction et leur diminution en énergie dans le corps entier du patient, hors des zones cibles radiomarquées.

Il apparaît donc que l'un des problèmes techniques de base est la discrimination entre, d'une part, les rayonnements utiles à détecter et, d'autre part, le rayonnement de fond parasite.

La demande de brevet internationale WO-97/42524 procède à un bref historique des tentatives infructueuses pour résoudre ce problème technique, avant de proposer au travers de l'invention revendiquée dans le WO-97/42524 une solution qui, on le verra plus loin, n'est pas totalement satisfaisante.

Il est ainsi rappelé que l'article *Raylman et al, J. Nucl. Med.* 36:1869-74 (1995) propose de compter sélectivement uniquement les événements énergétiques dont la sonde est le siège et dont les énergies sont au dessus du maximum de la distribution Compton, à savoir : approximativement 340 keV. Cela correspond à l'énergie des électrons produits par diffusion Compton, laquelle résulte de l'interaction des photons d'annihilation 511 keV avec un détecteur de la sonde. Contrairement à cela, les positons utiles à la détection interagissent avec le détecteur en produisant un spectre d'énergies dont certaines sont au-dessus du maximum de la distribution Compton (340 keV).

Cette proposition se heurte au fait que la plupart des détecteurs connus permettant la transformation d'un rayonnement positon en signal lumineux et utilisable dans des sondes à positons, sont des scintillateurs plastiques impropres à la discrimination photons d'annihilation / positons, à l'aide d'un seuil énergétique de 340 keV. La raison en est que ces scintillateurs plastiques sont caractérisés par une faible résolution en énergie.

Pour essayer de pallier cela, *Daghighian et al* divulgue dans le brevet européen EP-B-0 535 160 (≅ US-B-5 008 546) une sonde β peropératoire à double détecteur. Le premier détecteur (scintillateur) est sensible aux rayonnements γ, mais surtout aux rayonnements β, quelle que soit la localisation de la source radioactive. Le second détecteur est sensible seulement aux rayonnements γ. Pour faire la distinction entre le rayonnement β émis par un tissu radiomarqué β et le rayonnement γ ayant une autre origine que les tissus radiomarqués, cette sonde fait la différence entre la quantité de rayonnements β, γ captée par le premier détecteur et la quantité de rayonnements γ captée par le second détecteur.

Cette différence est censée correspondre à la quantité de rayonnements β émis par le tissu radiomarqué cible. La présence de deux détecteurs et la nécessité d'un blindage s'opposent à la miniaturisation, qui est bien évidemment un paramètre critique pour ce type de sonde peropératoire manuelle. En outre, ce type de sonde serait sujet à une certaine imprécision ou à un certain manque de fiabilité du fait des perturbations susceptibles d'être provoquées par la pénétration de rayonnements β et γ, ailleurs que par la fenêtre frontale du deuxième détecteur.

L'invention objet du WO-A-97/42524 a pour ambition de perfectionner la sonde *Daghighian et al* en réduisant la taille et en améliorant la sensibilité et la sélectivité. Pour ce faire, il est proposé de mettre en œuvre un détecteur particulier constitué par du silicium dopé ioniquement, propre à détecter préférentiellement les particules β émises par le tissu radiomarqué par rapport aux radiations γ. Ces détecteurs en silicium dopé ioniquement auraient donc pour effet avantageux de minimiser l'influence des rayonnements γ parasites et des photons d'annihilation 511 keV.

Ainsi la sonde *Raylman et al* selon le WO-A-97/42524 serait, aux dires de inventeurs, parvenue à réaliser la discrimination souhaitée entre les rayonnements β et γ. Cependant, ce détecteur spécifique a pour inconvénient majeur d'être coûteux, ce qui handicape lourdement les perspectives de la sonde peropératoire à positons dans laquelle il est mis en œuvre.

On connaît par ailleurs une sonde chirurgicale peropératoire manuelle à positons produits par le FDG marqué ^{18}F telle que décrite par *F. Liu et al* dans la publication : "*Contributions to the 2001 Medical Imagining Conference in San Diego*" sur le site Internet University of Pennsylvania Health System© 2001. Cette sonde chirurgicale sensible aux positons selon *Liu et al* comprend un détecteur à double couche et un photomultiplicateur multianodes. Les détecteurs sont des réseaux 8x8 de scintillateurs plastiques fins supportant un réseau cristallin GSO. Pour supprimer le bruit de fond de rayonnements γ et identifier les positons, ce dispositif repose sur trois critères :

1) définition d'un seuil en énergie pour le scintillateur
2) définition d'un seuil en énergie pour le signal global du photomutiplicateur
3) mise en œuvre d'une technique de détection en coïncidence entre les positons et les rayons γ d'annihilation 511 keV.

Cette sonde est utilisée avec des marqueurs FDG marqué ^{18}F et ^{99m}Tc. Elle peut être mise en œuvre dans la technique de biopsie du nœud lymphatique sentinelle, par exemple. Le rapport vrais positons / faux positons obtenu, en présence de bruit de fond γ de 511 keV et de 140 keV, est ~3:1 pour un rapport d'absorption tumeur:bruit de fond de 5:1. En réalité, le rapport signal/bruit est plus (trop) faible (3-4), parce que la sonde détecte directement, mais de manière peu efficace le passage de positons et de l'un des deux photons d'annihilation dans les scintillateurs plastiques. Il en résulte que cette sonde ne

peut détecter que les cibles disposées à quelques millimètres de la surface des scintillateurs plastiques. Cette sonde a également pour autres inconvénients, un encombrement trop important ainsi le fait de fonctionner avec des courants de haut voltage en proximité du patient (dangereux donc prohibés) et d'être relativement difficile à stériliser thermiquement, au niveau des ses parties externes.

Dans un tel état de la technique, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est d'améliorer encore les performances des sondes peropératoires à positons, en termes de miniaturisation et d'augmentation de la sensibilité et de la sélectivité vis-à-vis des positons de détection utiles.

Un autre objectif essentiel de l'invention est l'amélioration des pratiques de chirurgie radioguidée, notamment en matière oncologique.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de mettre au point un procédé d'analyse de matériaux, en particulier de tissus biologiques, par détection de positons émis par un matériau, de préférence un tissu biologique radioactif –avantageusement radiomarqué-, permettant de mettre en évidence de manière fiable, sensible, sélective et économique, les matériaux cibles, en particulier les tissus biologiques radiomarqués, par exemple les tissus cancéreux.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de proposer un dispositif pour la mise en œuvre d'un tel procédé.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un procédé et un dispositif permettant de localiser avec précision des zones tumorales de petites tailles au sein de tous types de tissus biologiques.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un procédé et un dispositif de localisation de détection et d'identification de lésions cancéreuses permettant au chirurgien de manière aisée :

- de lever tout doute sur la nature cancéreuse ou non d'une lésion,
- de détecter une extension tumorale invisible à l'œil nu ou à la palpation,
- d'analyser l'extension lymphatique tumorale in vivo et en temps réel, à des fins pronostiques et thérapeutiques majeures : aide à la décision, modification du geste chirurgical prévu initialement (diminution ou augmentation de l'amplitude de l'exérèse),
- d'analyser en temps réel et in vivo des tranches de section chirurgicale,
- de balayer le champ opératoire en fin d'intervention, afin de ne pas laisser en place du tissu tumoral qui serait passé inaperçu avec les procédures classiques.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de proposer un procédé et un dispositif de détection/localisation identification de zones tumorales permettant d'optimiser considérablement le rapport avantages/inconvénients de l'acte chirurgical.

Un autre but essentiel de l'invention est de mettre au point une sonde de détection peropératoire, par exemple, du type pince à disséquer chirurgicale apte à déceler des formations tumorales millimétriques, voire infra millimétriques.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de proposer un procédé et un dispositif de détection/localisation identification de zones tumorales permettant la délimitation des tumeurs in vivo et leur excision précise et permettant également la mise en œuvre des techniques de détection tumorale dans le nœud lymphatique sentinelle (SLN), sans la nécessité de la biopsie.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de proposer un procédé et un dispositif tels que définis ci-dessus pour faire la distinction entre, d'une part, du rayonnement β émis par un tissu radiomarqué par des isotopes émettant du rayonnement β dans la partie de tissu ciblé par le détecteur et, d'autre part, le rayonnement β et γ émis par du tissu non ciblé par le détecteur.

Ces objectifs, parmi d'autres, sont atteints par la présente invention qui concerne en premier lieu un procédé d'analyse de matériau, en particulier de tissu biologique, par détection de rayonnement β, en particulier de positons, émis par un matériau, en particulier un tissu biologique, radioactif, de préférence radiomarqué avec un émetteur de positons caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement :

- o à utiliser au moins deux détecteurs placés en opposition, de part et d'autre d'une masse de matériau à analyser;
- o à détecter en coïncidence dans chaque détecteur un électron Compton issu, selon le mécanisme de diffusion Compton, de l'interaction avec l'un des deux photons incidents résultant de l'annihilation entre un positon émis par la masse de matériau à analyser et un électron;
- o à sélectionner les signaux de détection coïncidente, à savoir les signaux pour chacun desquels une détection d'un électron Compton dans un détecteur coïncide temporellement avec une détection d'un électron Compton dans l'autre détecteur en opposition;
- o à compter les signaux sélectionnés de manière à recueillir des informations représentatives de la quantité de positons émis par la masse de matériau à analyser;
- o éventuellement à communiquer ces informations à l'utilisateur.

Il est du mérite des inventeurs :

- d'avoir mis à profit certaines propriétés de l'émission du photon d'annihilation, en particulier d'utiliser le fait que les deux photons d'annihilation soient émis dans des directions opposées (180 degrés),

- et d'avoir cherché à détecter en coïncidence les électrons provenant de la diffusion Compton.

Cela va complètement à l'encontre des principes utilisés pour la TEP dans laquelle on s'attache à mesurer l'énergie de deux rayons γ d'annihilation avec la meilleure précision possible, pour éliminer les évènements qui détériorent la résolution de l'image. Ces évènements sont précisément la résultante de la diffusion Compton.

Aucun des principes de fonctionnement des sondes peropératoires connues à ce jour, n'exploite, comme mode de détection, la seule interaction de diffusion Compton des deux photons d'annihilation 511 keV émis dans des directions (diamétralement) opposées, en utilisant comme signal cible l'électron Compton de diffusion.

Conformément à l'invention, l'élimination du bruit de fond ne se fait pas prioritairement au moyen d'un blindage, au demeurant non envisageable du fait des contraintes de miniaturisation imposées à de tels dispositifs, mais par la mesure de la survenue concomitante de deux signaux issus de deux électrons Compton, eux-mêmes générés par deux interactions des deux photons d'annihilation, respectivement, dans les deux détecteurs placés en opposition de part et d'autre de l'objet à analyser. Ces deux photons d'annihilation résultent de la rencontre, dans la matière de l'objet à analyser, d'un positon émis par le radiomarqueur fixé sur l'objet à analyser et d'un électron.

Cependant pour améliorer encore le rapport signal/bruit de fond, il est envisageable, conformément à une variante avantageuse de l'invention, d'isoler les détecteurs par rapport à d'éventuels rayonnements parasites provenant de régions hors de la cible, à savoir la masse de matériau à analyser, en plaçant au moins un écran d'atténuation au voisinage des détecteurs.

En particulier, cet ou ces écran(s) d'atténuation pourrai(en)t être placé(s) autour des détecteurs dans les directions qui ne sont pas ciblées par l'analyse.

Conformément à l'invention, on détecte efficacement et simultanément les deux photons d'annihilation et, ce faisant, on élimine la (quasi)totalité du rayonnement de fond parasite.

La figure 1 annexée montre comment la détection des électrons Compton en coïncidence permet d'éviter la détection de photons ne provenant pas du matériau à analyser compris entre les détecteurs mais de l'extérieur.

La partie gauche de la figure 1 correspond à l'émission d'un positon par la matière à analyser, comprise entre les deux détecteurs. Ce positon interagit avec un électron pour produire deux photons γ d'annihilation d'énergie égale à 511 keV et de directions opposées. Chaque photon γ est soumis, à l'intérieur du détecteur, à une diffusion Compton qui produit un électron d'énergie inférieure ou égale à 350 keV. Chacun des deux électrons Compton

dans chacun des deux détecteurs génère en coïncidence un signal e.g. de 50 nanosecondes, mesuré conformément au procédé selon l'invention.

Sur la partie droite de la figure 1, une source de rayonnement (annihilation de positons) extérieure à l'espace compris entre les deux détecteurs, provoque, par le biais d'un photon 511 KeV, l'émission d'un électron Compton dans l'un des détecteurs. Cela génère un signal sans équivalent dans l'autre détecteur : pas de coïncidence. Ce signal n'est donc pas pris en compte dans la détection.

Si ce photon réagi avec ce détecteur pour produire un photon de diffusion Compton, la probabilité que ce dernier entre en collision avec l'autre détecteur est extrêmement faible, voire négligeable, précisément du fait de la diffusion Compton et donc du changement de direction et d'énergie du photon initial. C'est seulement si la source est entre les deux détecteurs que l'on peut déceler en même temps les deux photons d'annihilation.

Le procédé selon l'invention permet de faire la distinction entre, d'une part, du rayonnement β émis par un tissu radiomarqué par des isotopes émettant du rayonnement β dans la partie de tissu ciblé par le détecteur et, d'autre part, le rayonnement β et γ émis par du tissu non ciblé par le détecteur.

Le fait que les électrons Compton à détecter aient une faible portée (par exemple 100 µm dans un cristal scintillateur) va tout à fait dans le sens de la miniaturisation recherchée pour de tels dispositifs ou sondes, en particulier dans les applications chirurgicales peropératoires.

Pour améliorer encore la sélectivité de la détection, il est avantageux de pouvoir faire varier la sensibilité de la détection, c'est-à-dire le rapport signal/ bruit, en faisant varier le seuil en énergie de chaque détecteur (de préférence par l'intermédiaire de l'intensité des signaux de détection des électrons Compton) et/ou la longueur (c'est-à-dire la durée) de la coïncidence.

La mise en place d'un seuil en énergie pour l'électron Compton participe à la discrimination entre signaux parasites (bruit de fond) et signaux de détection utiles. Parmi les signaux parasites figurent les photons γ incidents à la diffusion Compton, dont l'énergie est égale à 511 keV moins l'énergie de l'électron Compton (de l'ordre de 350 keV). Pratiquement, le seuil en énergie est avantageusement mais non limitativement, compris entre 0 et 350 keV, de préférence entre 50-350 keV. Plus la valeur du seuil en énergie choisie dans l'intervalle 0-350 keV, de préférence 50-350 keV, reste élevée, plus on améliore le rapport signal/bruit de fond, mais on diminue par contre la limite de détection. Il y a donc un réglage manuel à prévoir pour ce seuil, qui peut être modifié par l'utilisateur selon les conditions de mise en œuvre. La limite inférieure n'est pas modifiable et dépend de la qualité du détecteur. Le seuil en énergie de détection des électrons Compton,

correspond à un seuil en intensité pour les signaux électriques de détection. Le fait de pouvoir moduler ainsi la durée de la coïncidence à détecter, c'est-à-dire de fixer une fenêtre temporelle pour les signaux électroniques Compton détectés en coïncidence, est tout à fait intéressant parce qu'il permet de s'adapter à différents types de détecteurs. Cette fenêtre temporelle dépend des détecteurs et de l'électronique utilisée et peut être par exemple de l'ordre de 50 nanosecondes et plus généralement comprise entre 10 et 500 nanosecondes, de préférence 20 et 100 nanosecondes. Le réglage de cette fenêtre est à la portée de l'homme du métier. Ce réglage peut être effectué lors de l'installation du dispositif pour la mise en œuvre du procédé d'analyse selon l'invention.

Naturellement, les caractéristiques des moyens de détection et/ou des transducteurs du rayonnement utile ainsi que de l'électronique de traitement des signaux, sont, entre autres, prises en compte pour la détermination de la durée de la coïncidence.

Conformément à un mode préféré de mise en œuvre du procédé selon l'invention, on choisit les détecteurs/transducteurs parmi :

- les détecteurs/transducteurs aptes à produire des signaux de détection lumineux en réponse à des rayonnements, de préférence parmi les détecteurs/transducteur à scintillations,
- et/ou les détecteurs/transducteurs produisant directement un signal électrique sous l'effet des rayonnements.

Dans le cas où les détecteurs/transducteurs sont du type de ceux aptes à produire des signaux de détection lumineux en réponse à des rayonnements, de préférence des détecteurs/transducteurs à scintillations, on transforme ces signaux lumineux en signaux électriques.

Selon une caractéristique avantageuse de l'invention, on procède à cette transformation non pas à proximité immédiate des détecteurs, et donc du patient lorsque le procédé est en oeuvre dans une sonde peropératoire, mais à une distance de sécurité respectable par rapport aux détecteurs, par exemple au moins 1 m, de préférence au moins 1,5 m et, plus préférentiellement encore au moins 2 m. Cette distance est choisie de manière à ne pas risquer d'exposer le patient aux signaux électriques, surtout les signaux électriques à haute tension, lorsque le procédé est en oeuvre dans une sonde peropératoire.

Les signaux électriques acquis directement ou indirectement à partir des rayonnements utiles à détecter sont aptes à être traités au moins pour l'étape de sélection des signaux de détection coïncidente et pour l'étape de comptage des signaux sélectionnés, voire pour l'étape de communication d'informations à l'utilisateur.

Avantageusement, les signaux électriques produits directement ou indirectement sous forme analogique par les détecteurs, peuvent être ensuite convertis sous forme numérisée.

De manière plus préférée encore, on transporte et, éventuellement on transforme séparément les signaux produits par les deux détecteurs.

Les signaux issus de ces deux voies de transport et, éventuellement de transformation (conversion analogique/numérique) sont ensuite traités par des moyens électroniques appropriés permettant la sélection des signaux de détection coïncidence et le comptage des signaux sélectionnés.

Selon une caractéristique tout à fait intéressante de l'invention, les détecteurs sont portés par deux branches d'un outil en présentant au moins deux, cet outil étant de préférence une pince.

En pratique, il s'agit par exemple d'une pince chirurgicale à disséquer.

Le procédé selon l'invention permet donc de mettre en œuvre un outil d'encombrement relativement faible et facile à manipuler par l'utilisateur, en particulier par le chirurgien. L'encombrement de la pince est d'autant plus faible que le procédé selon l'invention permet de s'affranchir d'un blindage pour éliminer les bruits de fond.

Pour autant, il n'est pas exclu, conformément à une caractéristique avantageuse de l'invention, de placer au moins un écran d'atténuation autour des détecteurs dans les directions qui ne sont pas ciblées par l'analyse, pour améliorer encore le rapport signal/bruit de fond.

Le procédé selon l'invention est avantageusement appliqué à la détection et/ou à la localisation peropératoire de zones tumorales, de préférence de zones tumorales de taille inférieure ou égale à 10 mm, et mieux encore inférieure ou égale à 8 mm.

Idéalement, la sensibilité finale du procédé selon l'invention pourrait, en pratique, être, par exemple, de l'ordre de 1 µCi.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un dispositif notamment pour la mise en œuvre du procédé susvisé. Il s'agit d'un dispositif d'analyse de matériau, en particulier de tissu biologique, par détection de rayonnement β, en particulier de positons, émis par un matériau, en particulier un tissu biologique, radioactif, de préférence radiomarqué avec un émetteur de positons, caractérisé en ce qu'il comprend :

- au moins une sonde supportant au moins deux détecteurs en opposition,
  - cette sonde étant conçue de telle sorte qu'une masse de matériau à analyser puisse être disposée entre les deux détecteurs en opposition,

- chacun de ces détecteurs étant aptes à détecter en coïncidence, un électron Compton issu, selon le mécanisme de diffusion Compton, de l'interaction avec l'un des deux photons incidents résultant de l'annihilation entre un positon émis par la masse de matériau à analyser et un électron,

o des moyens de sélection des signaux de détection coïncidente, à savoir les signaux pour chacun desquels une détection d'un électron Compton dans un détecteur coïncide temporellement avec une détection d'un électron Compton dans l'autre détecteur en opposition;

o des moyens de comptage des signaux sélectionnés de manière à recueillir des informations représentatives de la quantité de positons émis par la masse de matériau à analyser;

ces moyens de sélection et ces moyens de comptage appartenant à un système de traitement des signaux produits par les détecteurs,

o éventuellement des moyens de communication desdites informations à l'utilisateur.

Ce dispositif économique compact, simple et fiable dans son fonctionnement permet de repérer, en toute sécurité, de manière sensible et sélective, des sources de radioactivité, et en particulier des tissus radiomarqués, par exemple à l'aide de ^{18}FDG, et ce même pour des objets de très petite taille.

Le principe de détection en coïncidence d'électrons Compton mis en œuvre selon l'invention permet une miniaturisation importante, et d'autant plus importante qu'un blindage n'est pas nécessaire pour supprimer les bruits de fond.

Pour autant, il n'est exclu, pour améliorer encore le rapport signal/bruit de fond suivant un mode particulier de réalisation du dispositif selon l'invention, que ce dernier comprenne éventuellement au moins un écran d'atténuation, apte à isoler les détecteurs par rapport à d'éventuels rayonnements parasites provenant de régions hors la cible, à savoir la masse de matériau à analyser comprise entre les détecteurs. Cet ou ces écrans peuvent être avantageusement disposés au voisinage des détecteurs, par exemple dans les directions qui ne sont pas ciblées par l'analyse.

Avantageusement, la sensibilité de la détection, c'est-à-dire le rapport signal/ bruit, est réglable en faisant varier le seuil en énergie de chaque détecteur (de préférence par l'intermédiaire de l'intensité des signaux de détection des électrons Compton) et/ou la longueur (c'est-à-dire la durée) des signaux mis en coïncidence. Cette durée de coïncidence est donnée par la longueur/durée des signaux électriques, produits directement ou indirectement par les détecteurs et, de préférence, numérisés.

Les détecteurs de choix conformément à l'invention sont ceux aptes à produire des signaux de détection lumineux en réponse aux rayonnements radioactifs à détecter. Les détecteurs sont de préférence mais non limitativement des détecteurs à scintillation.

Selon une variante, les détecteurs sont du type susvisé et/ou du type de ceux produisant directement des signaux électriques sous l'effet des rayonnements.
Ces signaux électriques, de préférence numérisés sont ceux qui sont traités électroniquement dans le dispositif pour la sélection des signaux de détection coïncidente et pour le comptage des signaux sélectionnés, voire pour l'étape de communication d'informations à l'utilisateur.

Plus précisément, le dispositif selon l'invention peut comprendre :

- o éventuellement des moyens permettant le transport des signaux de détection depuis les détecteurs vers un système de traitement desdits signaux,
- o d'éventuels moyens de transformation des signaux lumineux en signaux électriques le cas échéant,
- o éventuellement des moyens d'amplification des signaux électriques,
- o un système de traitement des signaux produits par les détecteurs, ce système comportant :
  - de préférence au moins un convertisseur analogique/numérique,
  - des moyens de sélection des signaux de détection coïncidente incluant:
    - des éléments de discrimination des signaux électriques à traiter selon un seuil S énergétique de détection des électrons Compton, c'est-à-dire selon l'intensité des signaux électriques,
    - et/ou des éléments de modification (de la durée) des signaux électriques, produits directement ou indirectement par les détecteurs et, de préférence, numérisés,
    - au moins module électronique de tri des signaux de détection coïncidente,
  - des moyens de comptage des signaux sélectionnés,
- o des moyens de communication d'informations à l'utilisateur, de préférence sous forme visuelle et/ou sonore.

Dans tous les modes de réalisation de l'invention, il est intéressant, pour des raisons évidentes de commodité de manipulation (entre autres), que la taille de la sonde (c'est-à-dire de l'outil), de préférence de la pince, soit la plus réduite possible.

Dans le mode préféré optoélectronique de réalisation du dispositif selon l'invention, mode qui nécessite une transformation des signaux optiques recueillis en signaux électriques, il est possible d'accroître de façon remarquable la sécurité d'emploi en faisant

en sorte que les moyens permettant la transformation des signaux lumineux en signaux électriques, soient éloignés des détecteurs et du support desdits détecteurs, cet éloignement contribuant d'ailleurs à la miniaturisation.

C'est ainsi que lesdits moyens de transformation optoélectronique sont de préférence disposés dans un module ou une structure, par exemple une boite électronique, comprenant le système de traitement des signaux produits par les détecteurs et/ou les moyens de communication d'informations à l'utilisateur.

L'éloignement entre ces deux entités physiquement distinctes que sont lesdits moyens de transformation optoélectronique et les détecteurs et leurs supports, correspond à une distance de sécurité respectable, par exemple d'au moins 1 m, de préférence d'au moins 1,5 m et, plus préférentiellement encore d'au moins 2 m. Pour les dispositifs selon l'invention qui sont des sondes peropératoires, cette distance est un gage de sécurité pour le patient qui ne risque pas d'être exposé aux signaux électriques, éventuellement dangereux.

Dans cette réalisation, sont prévus des moyens de transport des signaux de détection lumineux depuis les détecteurs vers des moyens de transformation des signaux lumineux en signaux électriques. Lesdits moyens de transport optiques peuvent être, par exemple, des fibres ou des faisceaux de microfibres optiques souples et plus ou moins longues.

Les moyens de transformation des signaux lumineux en signaux électriques sont, par exemple, des photomultiplicateurs.

Dans les variantes où les signaux recueillis dans les détecteurs sont directement des signaux électriques, il peut être également avantageusement prévu que les détecteurs et leurs supports, d'une part, et le système de traitement des signaux recueillis, d'autre part, forment deux entités physiquement distinctes et éloignées. Ainsi, la sonde (e.g. la pince) peut être de taille réduite et ainsi facile à manipuler. Par ailleurs, le système de traitement des signaux produits par les détecteurs est, par exemple, disposé dans un module ou une structure, par exemple une boite électronique, structurellement distincte de la sonde et comprenant aussi les moyens de communication d'informations à l'utilisateur. Les moyens de transport des signaux électriques de la sonde à la boite électronique sont tout simplement des fils conducteurs, plus ou moins longs, par exemple d'au moins 1 m, de préférence d'au moins 1,5 m et, plus préférentiellement encore d'au moins 2 m.

Les signaux électriques obtenus peuvent être avantageusement amplifiés par des moyens d'amplification comprenant des préamplificateurs et des amplificateurs.

Suivant une variante avantageuse de réalisation, les éléments de discrimination des signaux électriques selon leur intensité (c'est à dire selon un seuil énergétique de détection des électrons Compton) et/ou selon leur longueur (durée), sont conçus pour traiter des

signaux analogiques, le convertisseur analogique/numérique étant, dans ce cas, disposé en aval desdits éléments.

Selon d'autres variantes, il n'est pas exclu que le convertisseur analogique/numérique soit disposé en amont desdits éléments de discrimination.

De préférence, le traitement des signaux est réalisé sur des signaux numériques. Il va alors de soi que le convertisseur analogique/numérique soit disposé en amont du système de traitement.

Les éléments de discrimination des signaux électriques selon leur amplitude (seuil en énergie) et les éléments de modification de la durée des signaux électriques, (produits directement ou indirectement par les détecteurs, et, de préférence numérisés), sont e.g. des cartes électroniques réalisées à partir de composants électroniques classiques. Cette réalisation desdites cartes électroniques utilisant et assemblant des composants connus, est à la portée de l'homme du métier.

Le module de tri électronique des signaux de détection coïncidente, de même que les moyens de comptage et les moyens de communication des informations détectées à l'utilisateur, sont des appareillages connus en eux mêmes et que l'homme de l'art peut parfaitement choisir de manière appropriée.

Selon un mode préféré de réalisation, à chaque détecteur sont associés, de manière indépendante par rapport à l'autre détecteur:

- o des moyens permettant le transport des signaux de détection depuis les détecteurs vers un système de traitement desdits signaux,
- o d'éventuels moyens de transformation des signaux de détection lumineux en signaux électriques le cas échéant,
- o éventuellement des moyens d'amplification des signaux électriques,
- o éventuellement au moins un convertisseur analogique/numérique.

Chaque dispositif (ou chaque sonde) comporte donc deux voies de détection fournissant chacune une information sur l'activité radioactive présente à proximité du détecteur associé. Les signaux issus des deux voies de la sonde ou du dispositif sont ensuite acheminés vers le système électronique de traitement de signaux à des fins de conversion analogique/numérique de sélection des signaux en coïncidence, de comptage de signaux sélectionnés et de transmission et de communication des informations acquises à l'utilisateur sur un écran et/ou par l'intermédiaire d'un haut parleur.

Eu égard à l'application plus spécifiquement visée par l'invention, le dispositif comprend une sonde comportant une pince comprenant au moins deux branches porteuses

sur leurs mâchoires terminales des deux détecteurs en opposition avec leurs surfaces sensibles en regard et destinées à saisir la masse de matériau à analyser.

De manière plus préférée encore, cette pince est une pince chirurgicale, par exemple une pince à disséquer se devant d'être stérilisable.

Ce dispositif et cette sonde peuvent ainsi être utilisés en chirurgie, notamment oncologique pour le repérage et l'excision de tumeur et/ou pour la délimitation des contours d'une tumeur en situation chirurgicale peropératoire. Un tel outil est également particulièrement intéressant pour la mise en œuvre de technique de type biopsie d'une lymphatique sentinelle (SLN). Bref, il s'agit là d'un outil capital pour la chirurgie radioguidée qui se combine parfaitement aux techniques d'imagerie médicale nucléaire pour le diagnostic des cancers.

Sa maniabilité et sa petite taille, sa sensibilité réglable, sa sélectivité et son coût relativement modique, compte tenu de l'absence de sophistication, en font un outil chirurgical de choix.

Dans l'application pince chirurgicale, il importe que les pièces destinées à être manipulées et à entrer en contact avec le champ opératoire et les tissus biologiques, soient parfaitement étanches au liquide.

Sans que cela ne soit limitatif, le dispositif selon l'invention selon le mode préféré mais non limitatif, peut présenter les caractéristiques avantageuses suivantes :

- les détecteurs sont choisis parmi les scintillateurs plastiques (de préférence en polystyrène) ou parmi les scintillateurs en cristal dans le groupe comprenant : LYSO (Lutétium Yttrium Ortho Silicate), $LaCl_3$, YAP (Yttrium Aluminium Présence), LSO YSO, GSO, CsI(Tl), CsI(Na), NaI(Tl), CaF_2(Eu), CdZnTe, CdTe, HgI_2.
- les moyens de transport des signaux de détection lumineux comprennent des guides de lumière en fibres ou microfibres optiques, de préférence en verre ou en quartz, et avantageusement sélectionnées dans le groupe de fibres ou microfibres optiques ayant une longueur comprise par exemple entre 1,0 et 2,0 m, de préférence de l'ordre de 1,5 m;

les moyens de transformation des signaux lumineux en signaux électriques comportent des phototubes, de préférence sélectionnés parmi les phototubes fonctionnant à moyenne ou basse tension, ces phototubes étant plus préférentiellement encore du type de ceux contenus dans les modules de détection photonique constitués chacun par un conteneur métallique dans lequel sont également logés outre le ou les phototubes (ou tubes multiplicateurs), un circuit d'alimentation électrique de haut voltage. Ces modules sont, par exemple, commercialisés sous la marque Hamamatsu modèle H5783P.

Dans un exemple préféré de réalisation, le dispositif selon l'invention comprend au moins trois ensembles indépendants et réversiblement connectables les uns aux autres, à savoir:

1. un ensemble essentiellement constitué par la sonde équipée de détecteurs,
2. un ensemble essentiellement constitué par des moyens de transport des signaux de détection des détecteurs jusqu'à l'ensemble 3,
3. un ensemble incluant:
    - éventuellement des moyens de transformation des signaux lumineux de détection en signaux électriques, le cas échéant,
    - éventuellement des moyens d'amplification des signaux électriques,
    - un système de traitement des signaux produits par les détecteurs,
    - des moyens de communication d'informations à l'utilisateur, de préférence sous forme visuelle et/ou sonore.

La sonde 1 est ainsi par exemple une pince chirurgicale à disséquer dont les mors comprennent les détecteurs en opposition. Les moyens de transport des signaux de détection lumineux sont avantageusement et de manière connue en soi des guides en fibres ou microfibres optiques.

Les moyens de transformation lumière/électricité de l'ensemble 3 sont classiquement des phototubes comportant des photomultiplicateurs. Les moyens d'amplification électriques de cet ensemble 3 sont choisis parmi les amplificateurs connus et appropriés de l'homme de l'art. Le système de traitement des signaux de l'ensemble 3 est aussi réalisé à partir d'éléments connus et appropriés. Il en va de même pour les moyens de communication d'information à l'utilisateur de cet ensemble 3, il peut s'agir très simplement d'un écran de visualisation et/ou un haut parleur émettant un signal sonore.

Selon un autre mode de définition du dispositif selon l'invention, l'une de ses singularités est qu'il permet la détection et/ou la localisation de zones tumorales, de préférence de zones tumorales de taille inférieure ou égale à 10 mm, et mieux encore inférieure ou égale à 8 mm.

Dans le procédé ou le dispositif selon l'invention, des candidats de choix pour constituer les marqueurs radioactifs du matériau à analyser, en particulier du tissu biologique, sont choisis parmi toutes les molécules marquées avec les émetteurs de positons compris dans le groupe comprenant :

le ^{18}F et en particulier le Fluoro-2-DéoxyGlucose marqué par le ^{18}F (FDG), le ^{15}O, le ^{11}C, le ^{13}N, le ^{124}I, le ^{126}I, le ^{77}Br, le ^{64}Cu, le ^{178}Ta, le ^{108}Ag, le ^{95m}Tc, le ^{88}Y, le ^{81m}Rb, le ^{68}Ga, le ^{66}Ga, le ^{63}Zn, le ^{65}Zn, le ^{58}Co, le ^{56}Co, le ^{52}Fe, le ^{52}Mn, le ^{52m}Mn, le ^{26}Al, le ^{22}Na et leurs mélanges.

Selon encore un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation du dispositif tel que défini ci-dessus pour faire la distinction entre, d'une part, du rayonnement β émis par le matériau (en particulier un tissu biologique) ciblé par le dispositif et radiomarqué par des isotopes émettant du rayonnement β et, d'autre part, du rayonnement γ dévié par du matériau (en particulier le tissu biologique) non radiomarqué ou du rayonnement β ont émis par du matériau non ciblé par le dispositif.

L'invention a également pour objet l'utilisation de la propriété des photons γ d'annihilation produits à l'occasion d'une collision positon/électrons, d'être émis dans des directions opposées (180 degrés) et de produire en coïncidence dans chacun des deux détecteurs placés de part et d'autre d'une région cible, un électron Compton,
pour détecter sélectivement des sources d'émission de positons présentes dans la région cible.

L'invention sera mieux comprise à l'aide de la description détaillée qui suit d'un exemple préféré mais non limitatif de mise en œuvre du procédé selon l'invention et la réalisation d'un dispositif permettant la mise en œuvre dudit procédé. Cette description détaillée est effectuée en référence au dessin annexé dans lequel :

- La figure 1 est un schéma montrant comment la détection des électrons Compton en coïncidence selon l'invention permet d'éviter la détection de photons ne provenant pas du matériau à analyser compris entre les détecteurs mais de l'extérieur.
- - La figure 2 représente la mesure de deux signaux d'environ 40 mV en coïncidence provenant des deux électrons Compton générés dans les deux détecteurs présents sur les mors de la pince appartenant au dispositif selon l'invention, décrit ci-après en référence aux figures 3, 4A et 4B et mis en œuvre dans l'essai qualitatif présenté ci-après.La figure 3 représente un schéma représentant les trois ensembles indépendants et déconnectables constitutifs du mode préféré de réalisation du dispositif selon l'invention.
- La figure 4A est un schéma de détail de l'ensemble (ou boîte) électronique (3).
- La figure 4B est une vue de face de la façade de l'ensemble (ou boîte) électronique (3).

Le dispositif selon l'invention montré à la figure 3 comprend :

1/ une pince dont les mors supportent des détecteurs en opposition, par exemple des scintillateurs,

2/ une connexion optique entre cette pince 1 et l'ensemble 3,

3/ un ensemble 3 constitué par une boîte électronique renfermant des moyens de transformation des signaux lumineux en signaux électriques et un système de traitement électronique desdits signaux électriques, de préférence numérisés.

La pince 1 (figure 3) est réalisée en acier chirurgical, les mors 4.1 et 4.2 de cette pince peuvent avoir différentes formes, par exemple parallélépipédique ou cylindrique, en l'occurrence parallélépipédique. Il en va de même des détecteurs 5.1 et 5.2 disposés en regard l'un de l'autre, dans l'entrefer des extrémités de la pince 1 et solidaires des mors 4.1 et 4.2 en regard de ladite pince 1.

Comme représenté sur la figure 3, les détecteurs 5.1 et 5.2 sont reliés respectivement à des premiers segments 6.1 et 6.2 de fibres optiques suivant les deux branches de la pince jusqu'à la partie terminale commune 7. Cette dernière est équipée d'une interface optique permettant la connexion et la déconnexion aisée des fibres optiques 6.1 et 6.2 du premier segment aux fibres optiques 8.1 et 8.2 du second segment constituant la connexion optique du dispositif selon l'invention. Ces fibres optiques 8.1 et 8.2 sont reliées aux phototubes (ou photomultiplicateurs) qui sont des constituants d'une unité électronique 9 contenue dans la boîte électronique 3.

Les fibres optiques 6.1 et 6.2 du premier segment et 8.1 et 8.2 du deuxième segment, sont par exemple constituées chacune par des faisceaux de microfibres. La longueur de ces faisceaux est par exemple d'environ 2 m. Ces guides de lumière ont la particularité d'avoir une faible perte de photons en conservant une flexibilité importante qui permet une manipulation facile de la pince 1.

Les microfibres optiques sont choisies en fonction du spectre d'émission des détecteurs, et en particulier des scintillateurs utilisés. Ces microfibres optiques peuvent être ainsi par exemple en verre ou en quartz.

S'agissant des détecteurs 5.1 et 5.2, il peut s'agir par exemple de scintillateurs plastiques en polystyrène ou des scintillateurs en cristal du type LYSO ou YAP.

L'unité électronique 9 (détaillée en figures 4A et 4B) comprend :

- une alimentation électrique pour l'électronique 9.1;
- un support mécanique et un écran pour les photomultiplicateurs 9.2 et 9.3;
- deux alimentations électriques bas voltage 9.1 pour les photo-multiplicateurs 9.2 et 9.3, le gain des photomultiplicateurs pouvant être réglé à l'aide d'un bouton 9.4 de la façade de la boite électronique 3 (Fig 4B);

- deux amplificateurs 9.5 et 9.6 (un par signal électrique analogique provenant des photomultiplicateurs 9.2 et 9.3);
- un système de traitement des signaux de détection comprenant deux unités de discrimination 9.7 et 9.8 (une par signal électrique analogique provenant des photomultiplicateurs 9.2 et 9.3), le seuil de ces unités de discrimination pouvant être fixé (9.9) et visualisé sur l'écran (9.11) sur la façade de la boite électronique, la longueur (c'est-à-dire la durée) du signal électrique numérique de détection peut être réglée en accédant à l'intérieur de l'unité électronique 9;
- une unité de coïncidence 9.10;
- des moyens de comptage et un écran d'affichage (9.11) de la mesure de la détection dans une fenêtre de temps sélectionnable 9.12 [longueur (ou durée) de la coïncidence];
- des moyens acoustiques de communication d'informations sur la détection (haut-parleurs 9.13);
- plusieurs connecteurs de sortie pour l'acquisition de signaux analogiques et numériques destinés au diagnostic 9.14;
- et un module de réglage électronique 9.15.

Des essais ont été réalisés pour évaluer les performances de la sonde selon l'invention en termes de sensibilité, d'efficacité et également d'influence du bruit de fond ainsi que de l'activité minimale détectable.

Essai de sensibilité :Les conditions de réalisation des essais sont les suivantes :

- énergie détectée 511 keV (chaque détecteur terminal de la pince a une sensibilité pour les électrons Compton d'au moins 20 keV).
- détection en coïncidence avec détecteur YAP.
- activité à détecter : environ 3µCi.La source de radioactivité émetteur de positons testée est du ^{18}FDG.

Résultats :

- fréquence de coïncidence détectée: 10 Hz avec échantillon dans la pince
- fréquence de coïncidence détectée: 0,1 Hz avec échantillon hors de la pince

Essai qualitatif :Environ, 1 mCi de ^{18}FDG sont injectés dans 1 Kg de crème laitière, ce qui constituera un milieu de simulation d'un rayonnement de fond dans les conditions de l'essai. Par ailleurs, 300 µCi de ^{18}FDG sont placés dans un tube à essai, en vue de constituer une simulation de tumeur. Ce tube à essai est immergé dans le milieu de simulation d'un rayonnement de fond. La pince est équipée avec des détecteurs à scintillateurs plastiques.

Résultats :

Un témoin, qui n'est pas le manipulateur de la pince, peut parfaitement savoir en lisant l'information sur le comptage de signaux coïncidents affichée sur l'écran 9.11, si le manipulateur saisit ou non l'échantillon avec les mors 4.1 et 4.2 de la pince.

REVENDICATIONS

-1- Procédé d'analyse de matériau, en particulier de tissu biologique, par détection de rayonnement β, en particulier de positons, émis par un matériau, en particulier un tissu biologique, radioactif, de préférence radiomarqué avec un émetteur de positons caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement :

- o à utiliser au moins deux détecteurs en opposition placés, de part et d'autre d'une masse de matériau à analyser;
- o à détecter en coïncidence dans chaque détecteur un électron Compton issu, selon le mécanisme de diffusion Compton, de l'interaction avec l'un des deux photons incidents résultant de l'annihilation entre un positon émis par la masse de matériau à analyser et un électron;
- o à sélectionner les signaux de détection coïncidente, à savoir les signaux pour chacun desquels une détection d'un électron Compton dans un détecteur coïncide temporellement avec une détection d'un électron Compton dans l'autre détecteur en opposition;
- o à compter les signaux sélectionnés de manière à recueillir des informations représentatives de la quantité de positons émis par la masse de matériau à analyser;
- o éventuellement à communiquer ces informations à l'utilisateur.

-2- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on isole les détecteurs par rapport à d'éventuels rayonnements parasites provenant de régions hors de la cible, à savoir la masse de matériau à analyser, en plaçant au moins un écran d'atténuation au voisinage des détecteurs.

-3- Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on peut faire varier la sensibilité de la détection, c'est-à-dire le rapport signal/ bruit, en faisant varier le seuil en énergie de chaque détecteur (de préférence par l'intermédiaire de l'intensité des signaux de détection des électrons Compton) et/ou la longueur (c'est-à-dire la durée) de la coïncidence.

-4- Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on choisit les détecteurs parmi les détecteurs aptes à produire des signaux de détection lumineux en réponse à des rayonnements, de préférence parmi les détecteurs à scintillations et en ce que l'on transforme ces signaux lumineux en signaux électriques aptes à être traités au moins pour l'étape de sélection des signaux de détection coïncidente

et pour l'étape de comptage des signaux sélectionnés, voire pour l'étape de communication d'informations à l'utilisateur.

-5- Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on choisit les détecteurs parmi les détecteurs produisant directement des signaux électriques sous l'effet des rayonnements, lesdits signaux électriques étant aptes à être traités au moins pour l'étape de sélection des signaux de détection coïncidente et pour l'étape de comptage des signaux sélectionnés, voire pour l'étape de communication d'informations à l'utilisateur.

-6- Procédé selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce que lesdits signaux électriques produits directement ou indirectement sous forme analogique par les détecteurs, sont ensuite convertis sous forme numérisée.

-7- Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'on transporte et, éventuellement on transforme, séparément les signaux produits par les deux détecteurs.

-8- Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que les détecteurs sont portés par deux branches d'un outil en présentant au moins deux, cet outil étant de préférence une pince.

-9- Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est appliqué à la détection et/ou à la localisation peropératoire de zones tumorales, de préférence de zones tumorales de taille inférieure ou égale à 10 mm, et mieux encore inférieure ou égale à 8 mm.

-10- Dispositif d'analyse de matériau, en particulier de tissu biologique, par détection de rayonnement β, en particulier de positons, émis par un matériau, en particulier un tissu biologique, radioactif, de préférence radiomarqué avec un émetteur de positons, caractérisé en ce qu'il comprend :

- au moins une sonde supportant au moins deux détecteurs en opposition,
  - cette sonde étant conçue de telle sorte qu'une masse de matériau à analyser puisse être disposée entre les deux détecteurs en opposition,
  - chacun de ces détecteurs étant aptes à détecter en coïncidence, un électron Compton issu, selon le mécanisme de diffusion Compton, de l'interaction avec l'un des deux photons incidents résultant de l'annihilation entre un positon émis par la masse de matériau à analyser et un électron,
- des moyens de sélection des signaux de détection coïncidente, à savoir les signaux pour chacun desquels une détection d'un électron Compton dans un

détecteur coïncide temporellement avec une détection d'un électron Compton dans l'autre détecteur en opposition;

- o des moyens de comptage des signaux sélectionnés de manière à recueillir des informations représentatives de la quantité de positons émis par la masse de matériau à analyser;

  ces moyens de sélection et ces moyens de comptage appartenant à un système de traitement des signaux produits par les détecteurs,
- o éventuellement des moyens de communication desdites informations à l'utilisateur;
- o et éventuellement au moins un écran d'atténuation apte à isoler les détecteurs par rapport à d'éventuels rayonnements parasites provenant de régions hors la cible, à savoir la masse de matériau à analyser comprise entre les détecteurs.

-11- Dispositif selon la revendication 10, caractérisé en ce que la sensibilité de la détection, et donc le rapport signal/ bruit, est réglable en faisant varier le seuil en énergie de chaque détecteur (de préférence par l'intermédiaire de l'intensité des signaux de détection des électrons Compton) et/ou la longueur (c'est-à-dire la durée) de la coïncidence.

-12- Dispositif selon la revendication 10 ou 11, caractérisé en ce que les détecteurs sont choisis parmi ceux aptes à produire des signaux de détection lumineux en réponse à des rayonnements, de préférence parmi les détecteurs à scintillations, et/ou parmi ceux produisant directement des signaux électriques sous l'effet des rayonnements.

-13- Dispositif selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il comprend :

- o éventuellement des moyens permettant le transport des signaux de détection depuis les détecteurs vers un système de traitement desdits signaux,
- o d'éventuels moyens de transformation des signaux lumineux en signaux électriques le cas échéant,
- o éventuellement des moyens d'amplification de ces signaux électriques,
- o un système de traitement des signaux produits par les détecteurs, ce système comportant :
  - de préférence au moins un convertisseur analogique/numérique,
  - des moyens de sélection des signaux de détection coïncidente incluant:
    - des éléments de discrimination des signaux électriques à traiter selon un seuil S énergétique de détection des électrons Compton, c'est-à-dire selon l'intensité des signaux électriques,

- et/ou des éléments de discrimination des signaux électriques à traiter selon leur longueur (durée),
- au moins module électronique de tri des signaux de détection coïncidente,

• des moyens de comptage des signaux sélectionnés,

o des moyens de communication d'informations à l'utilisateur, de préférence sous forme visuelle et/ou sonore.

-14- Dispositif selon la revendication 12 ou 13, caractérisé :
en ce que les éléments de discrimination des signaux électriques selon leur intensité (c'est à dire selon un seuil énergétique de détection des électrons Compton) et/ou selon leur longueur (durée), sont conçus pour traiter des signaux analogiques,
et en ce que le convertisseur analogique/numérique est disposé en aval desdits éléments.

-15- Dispositif selon l'une des revendications 10 à 14, caractérisé en ce que, à chaque détecteur, sont associés de manière indépendante par rapport à l'autre détecteur:

o des moyens permettant le transport des signaux de détection depuis les détecteurs vers des moyens de transformation des signaux lumineux en signaux électriques,

o les susdits moyens de transformation des signaux lumineux en signaux électriques,

o éventuellement des moyens d'amplification de ces signaux électriques,

o éventuellement au moins un convertisseur analogique/numérique.

-16- Dispositif selon l'une des revendications 10 à 15, caractérisé en ce qu'il comprend une sonde comportant une pince comprenant au moins deux branches porteuses sur leurs mâchoires terminales des deux détecteurs en opposition avec leurs surfaces sensibles en regard. et destinées à saisir la masse de matériau à analyser.

-17- Dispositif selon la revendication 16, caractérisé en ce que la pince est une pince chirurgicale, de préférence une pince à disséquer stérilisable.

-18- Dispositif selon l'une des revendications 10 à 17, caractérisé en ce que :

o les détecteurs sont choisis parmi les scintillateurs plastiques (de préférence en polystyrène) ou parmi les scintillateurs en cristal dans le groupe comprenant : LYSO (Lutétium Yttrium Ortho Silicate), $LaCl_3$, YAP (Yttrium Aluminium Présence), LSO, YSO, GSO, CsI(Tl), CsI(Na), NaI(Tl), CaF_2(Eu), CdZnTe, CdTe, HgI_2.

- les moyens de transport des signaux de détection lumineux comprennent des guides de lumière en fibres ou microfibres optiques, de préférence en verre ou en quartz, et avantageusement sélectionnées dans le groupe de fibres ou microfibres optiques ayant une longueur comprise entre 1,0 et 2,0 m, de préférence de l'ordre de 1,5 m;
- et les moyens de transformation des signaux lumineux en signaux électriques comportent des phototubes, de préférence sélectionnés parmi les phototubes fonctionnant à moyenne ou basse tension d'alimentation.

-19- Dispositif selon l'une des revendications 10 à 18, caractérisé en ce qu'il comprend au moins trois ensembles indépendants et réversiblement connectables les uns aux autres, à savoir:

1. un ensemble essentiellement constitué par la sonde équipée de détecteurs,
2. un ensemble essentiellement constitué par des moyens de transport des signaux de détection des détecteurs jusqu'à l'ensemble 3,
3. un ensemble incluant:
   - éventuellement des moyens de transformation des signaux lumineux de détection en signaux électriques, le cas échéant,
   - éventuellement des moyens d'amplification des signaux électriques,
   - un système de traitement des signaux produits par les détecteurs,
   - des moyens de communication d'informations à l'utilisateur, de préférence sous forme visuelle et/ou sonore.

-20- Dispositif selon l'une des revendications 10 à 19, caractérisé en ce qu'il permet la détection et/ou la localisation de zones tumorales, de préférence de zones tumorales de taille inférieure ou égale à 10 mm, et mieux encore inférieure ou égale à 8 mm.

-21- Procédé ou dispositif selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le marqueur radioactif du matériau à analyser est choisi parmi toutes les molécules marquées avec des émetteurs de positons compris dans le groupe comprenant :
le ^{18}F et en particulier le Fluoro-2-DéoxyGlucose marqué par le ^{18}F (FDG), le ^{15}O, le ^{11}C, le ^{13}N, le ^{124}I, le ^{126}I, le ^{77}Br, le ^{64}Cu, le ^{178}Ta, le ^{108}Ag, le ^{95m}Tc, le ^{88}Y, le ^{81m}Rb, le ^{68}Ga, le ^{66}Ga, le ^{63}Zn, le ^{65}Zn, le ^{58}Co, le ^{56}Co, le ^{52}Fe, le ^{52}Mn, le ^{52m}Mn, le ^{26}Al, le ^{22}Na et leurs mélanges.

-22- Procédé de fonctionnement d'un dispositif d'analyse de matériau, en particulier de tissu biologique, par détection de rayonnement β, en particulier de positons, émis par un

matériau, en particulier un tissu biologique, radioactif, de préférence radiomarqué avec un émetteur de positons caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement :

- o à utiliser au moins deux détecteurs en opposition;
- o à détecter en coïncidence dans chaque détecteur un électron Compton issu, selon le mécanisme de diffusion Compton, de l'interaction avec l'un des deux photons incidents résultant de l'annihilation entre un positon émis par la masse de matériau à analyser et un électron;
- o à sélectionner les signaux de détection coïncidente, à savoir les signaux pour chacun desquels une détection d'un électron Compton dans un détecteur coïncide temporellement avec une détection d'un électron Compton dans l'autre détecteur en opposition;
- o à compter les signaux sélectionnés de manière à recueillir des informations représentatives de la quantité de positons émis par la masse de matériau à analyser;
- o éventuellement à communiquer ces informations à l'utilisateur.

-23- Utilisation du dispositif selon l'une des revendications 10 à 20, pour faire la distinction entre, d'une part, du rayonnement bêta émis par le matériau, en particulier le tissu biologique et ciblé par le dispositif, radiomarqué par des isotopes émettant du rayonnement bêta et, d'autre part, du rayonnement gamma dévié par du matériau, en particulier du tissu biologique, non radiomarqué ou du rayonnement béta ou gamma émis par du matériau non ciblés par la mesure du dispositif.

-24- Utilisation de la propriété des photons γ d'annihilation produits à l'occasion d'une collision positon/électrons, d'être émis dans des directions opposées (180 degrés) et de produire en coïncidence dans chacun des deux détecteurs placés de part et d'autre d'une région cible, un électron Compton,
pour détecter sélectivement des sources d'émission de positons présentes dans la région-cible.

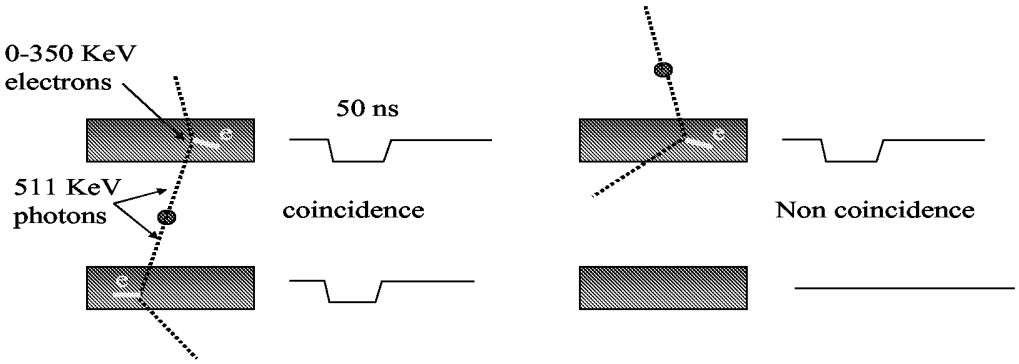

0-350 KeV
electrons
511 KeV
photons
50 ns
coincidence
Non coincidence

FIG.1

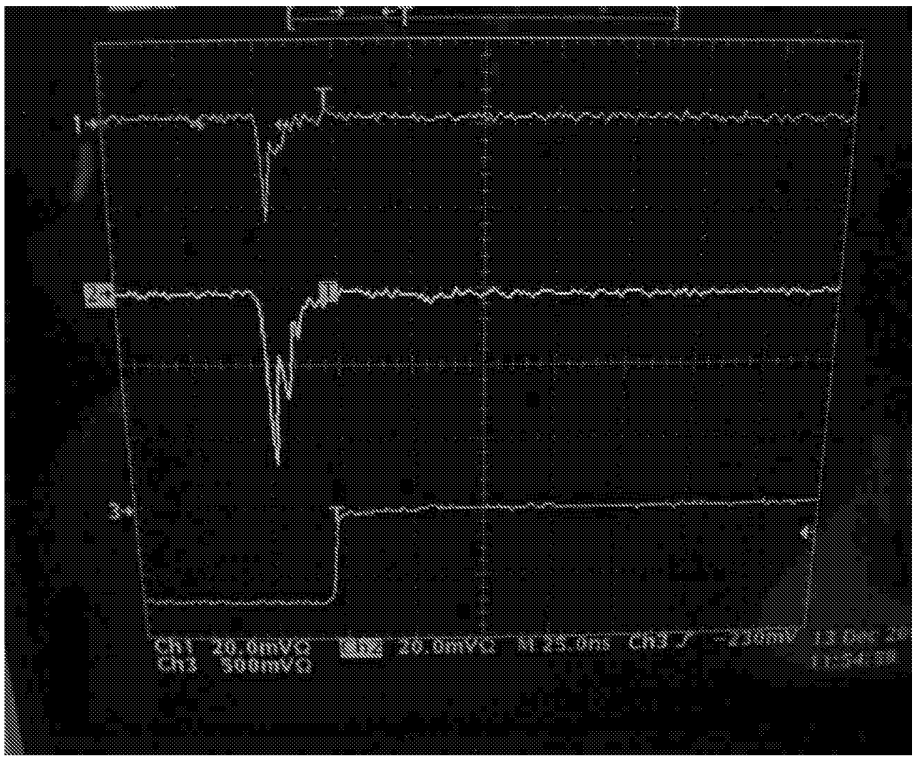


FIG.2

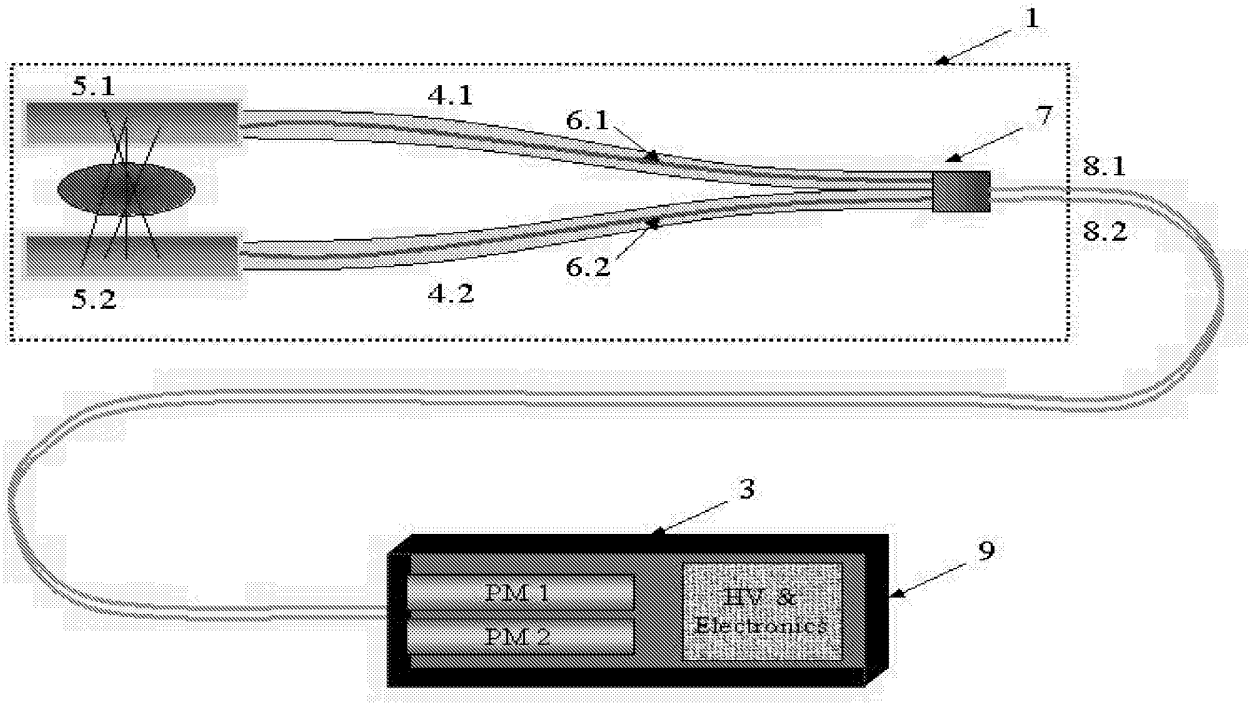


FIG.3

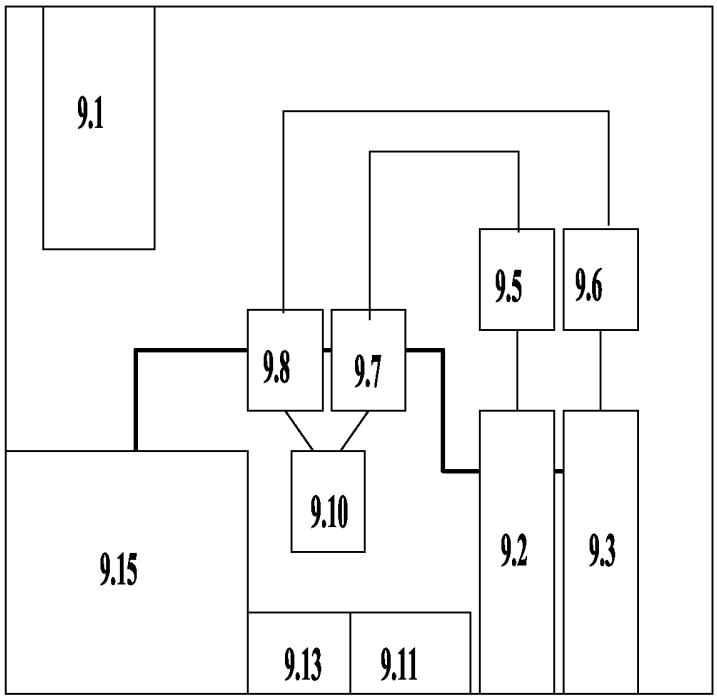

9.1
9.5
9.6
9.8
9.7
9.10
9.15
9.2
9.3
9.13
9.11

FIG.4A

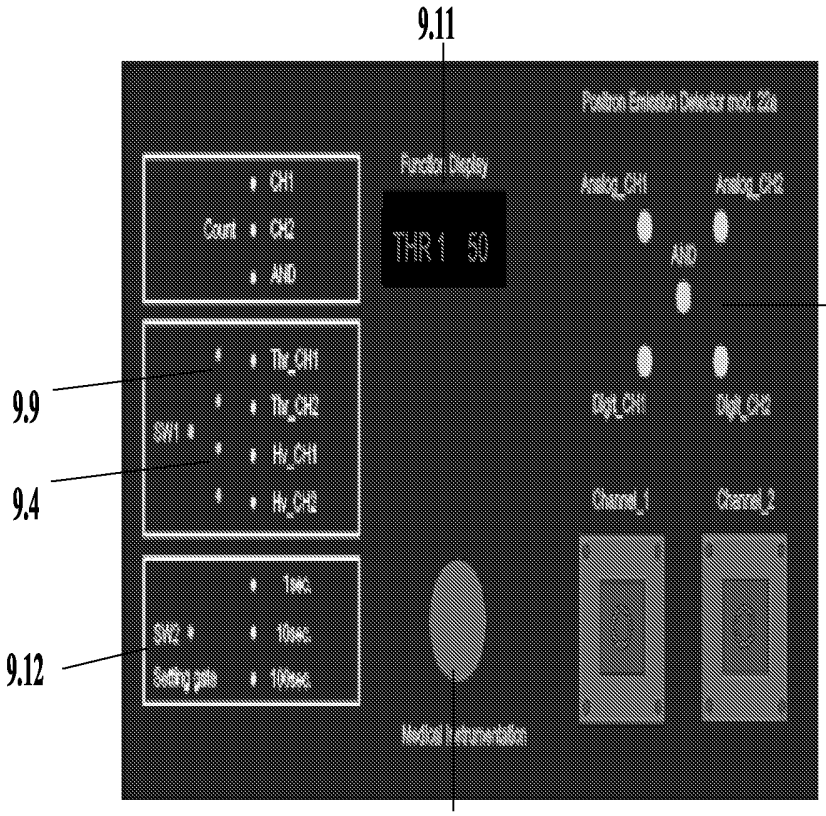

9.11
Positron Emission Detector mod. 2a
Remote Display
THR 1 50
Analog_CH1
Analog_CH2
AND
9.14
Digit_CH1
Digit_CH2
Channel_1
Channel_2
CH1
Count CH2
AND
9.9
Thr_CH1
Thr_CH2
SW1
Hy_CH1
9.4
Hy_CH2
Time
SW2
10sec.
Setting gate
100sec.
9.12
Medical Instrumentation
9.13

FIG.4B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/050330

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01T1/161 A61B6/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01T A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 965 891 A (WEINBERG ET AL) 12 October 1999 (1999-10-12)	1,2,4,6, 10,12, 21-24
	column 2, line 57 - column 3, line 7 column 6, line 27 - line 29	
A	column 6, line 11 - line 23	3,5,7,9, 11,13, 15,18-20
	column 7, line 5 - line 18 column 8, line 14 - line 24 column 8, line 49 - line 51 column 9, line 50 - line 24 figures 1,2	

	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 October 2005	10/11/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Modesto, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/050330

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/058275 A (PEM TECHNOLOGIES, INC; WEINBERG, IRVING; BEYLIN, DAVID; STEPANOV, PAVE) 17 July 2003 (2003-07-17) page 9, line 23 - line 26; figure 1 page 11, line 30 - page 12, line 8 page 14, line 13 - line 16 page 15, line 25 - line 28 claim 10	1,2,4, 10,12, 18,21-24
A	US 5 014 708 A (HAYASHI ET AL) 14 May 1991 (1991-05-14) column 17, line 28 - column 18, line 3 column 18, line 28 - column 19, line 7 column 19, line 14 - line 31 figures 26-28,31	5,8,12, 16
A	EP 0 535 160 B (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 8 July 1998 (1998-07-08) cited in the application	
A	WO 97/42524 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN; RAYLMAN, RAYMOND, R; WAHL,) 13 November 1997 (1997-11-13) cited in the application	
A	RAYLMAN R R ET AL: "FLUORINE-18-FLUORODEOXYGLUCOSE-GUIDED BREAST CANCER SURGERY WITH A POSITRON-SENSITIVE PROBE: VALIDATION IN PRECLINICAL STUDIES" JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE. NEW YORK, US, vol. 36, 1995, pages 1869-1874, XP008044949 ISSN: 0161-5505 cited in the application	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/050330

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5965891 A	12-10-1999	NONE	
WO 03058275 A	17-07-2003	AU 2003205047 A1	24-07-2003
		CA 2472981 A1	17-07-2003
		EP 1463961 A1	06-10-2004
		JP 2005515411 T	26-05-2005
US 5014708 A	14-05-1991	JP 2080063 A	20-03-1990
		JP 2656955 B2	24-09-1997
EP 0535160 B	08-07-1998	CA 2085238 A1	19-12-1991
		DE 69129745 D1	13-08-1998
		DE 69129745 T2	17-12-1998
		EP 0535160 A1	07-04-1993
		JP 3025305 B2	27-03-2000
		JP 5509161 T	16-12-1993
		WO 9119998 A1	26-12-1991
		US 5008546 A	16-04-1991
WO 9742524 A	13-11-1997	AU 3000097 A	26-11-1997
		EP 1018035 A1	12-07-2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/050330

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 G01T1/161 A61B6/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 G01T A61B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 965 891 A (WEINBERG ET AL) 12 octobre 1999 (1999-10-12) colonne 2, ligne 57 - colonne 3, ligne 7 colonne 6, ligne 27 - ligne 29	1,2,4,6, 10,12, 21-24
A	colonne 6, ligne 11 - ligne 23 colonne 7, ligne 5 - ligne 18 colonne 8, ligne 14 - ligne 24 colonne 8, ligne 49 - ligne 51 colonne 9, ligne 50 - ligne 24 figures 1,2	3,5,7,9, 11,13, 15,18-20

-/--

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
18 octobre 2005	10/11/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Modesto, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/050330

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 03/058275 A (PEM TECHNOLOGIES, INC; WEINBERG, IRVING; BEYLIN, DAVID; STEPANOV, PAVE) 17 juillet 2003 (2003-07-17) page 9, ligne 23 - ligne 26; figure 1 page 11, ligne 30 - page 12, ligne 8 page 14, ligne 13 - ligne 16 page 15, ligne 25 - ligne 28 revendication 10	1,2,4, 10,12, 18,21-24
A	US 5 014 708 A (HAYASHI ET AL) 14 mai 1991 (1991-05-14) colonne 17, ligne 28 - colonne 18, ligne 3 colonne 18, ligne 28 - colonne 19, ligne 7 colonne 19, ligne 14 - ligne 31 figures 26-28,31	5,8,12, 16
A	EP 0 535 160 B (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 8 juillet 1998 (1998-07-08) cité dans la demande	
A	WO 97/42524 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN; RAYLMAN, RAYMOND, R; WAHL,) 13 novembre 1997 (1997-11-13) cité dans la demande	
A	RAYLMAN R R ET AL: "FLUORINE-18-FLUORODEOXYGLUCOSE-GUIDED BREAST CANCER SURGERY WITH A POSITRON-SENSITIVE PROBE: VALIDATION IN PRECLINICAL STUDIES" JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE. NEW YORK, US, vol. 36, 1995, pages 1869-1874, XP008044949 ISSN: 0161-5505 cité dans la demande	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No
PCT/FR2005/050330

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 5965891	A	12-10-1999	AUCUN		
WO 03058275	A	17-07-2003	AU	2003205047 A1	24-07-2003
			CA	2472981 A1	17-07-2003
			EP	1463961 A1	06-10-2004
			JP	2005515411 T	26-05-2005
US 5014708	A	14-05-1991	JP	2080063 A	20-03-1990
			JP	2656955 B2	24-09-1997
EP 0535160	B	08-07-1998	CA	2085238 A1	19-12-1991
			DE	69129745 D1	13-08-1998
			DE	69129745 T2	17-12-1998
			EP	0535160 A1	07-04-1993
			JP	3025305 B2	27-03-2000
			JP	5509161 T	16-12-1993
			WO	9119998 A1	26-12-1991
			US	5008546 A	16-04-1991
WO 9742524	A	13-11-1997	AU	3000097 A	26-11-1997
			EP	1018035 A1	12-07-2000