



HAL
open science

Caractérisation de détecteurs pour des systèmes de monitoring des faisceaux d'ions en hadronthérapie

Oreste Allegrini

► **To cite this version:**

Oreste Allegrini. Caractérisation de détecteurs pour des systèmes de monitoring des faisceaux d'ions en hadronthérapie. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2022. Français. NNT : 2022LYO10110 . tel-04458930

HAL Id: tel-04458930

<https://theses.hal.science/tel-04458930>

Submitted on 15 Feb 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

Ecole Doctorale N°52
Physique et Astrophysique

Discipline : Physique appliquée

Soutenue publiquement le 17/11/2022, par :
Oreste, Vincent, Laurent ALLEGRINI

Caractérisation de détecteurs pour des systèmes de monitoring des faisceaux d'ions en hadronthérapie

Devant le jury composé de :

M. David Brasse,

Directeur de Recherche, CNRS

M. Vincent Métivier,

Professeur des Universités, IMT Atlantique

Mme Anne-Marie Frelin-Labalme,

Ingénieur de Recherche, CEA

Mme Marie-Laure Gallin-Martel,

Directrice de Recherche, CNRS

Mme Nathalie Millard-Pinard,

Maître de Conférences, Université Claude Bernard
Lyon 1

M. Étienne Testa,

Maître de Conférences, Université Claude Bernard
Lyon 1

M. Jean Michel Létang,

Maître de Conférences, CREATIS

M. Denis Dauvergne,

Directeur de Recherche, CNRS

Rapporteur

Rapporteur

Examinatrice

Présidente du jury

Examinatrice

Directeur de thèse

Co-directeur de thèse, Invité

Co-directeur de thèse, Invité

Table des matières

Table des matières	iii
Liste des figures	vii
Liste des tableaux	xv
Résumé	1
Abstract	3
Introduction générale	5
1 État de l'art	7
1.1 L'hadronthérapie	8
1.1.1 Génèse et applications cliniques actuelles	8
1.1.2 Principes physiques	8
1.1.3 Production et accélération des ions	13
1.1.3.1 Les accélérateurs	13
1.1.3.2 Structure temporelle des faisceaux d'ions	15
1.1.4 Effets biologiques des ions dans la matière	16
1.1.5 L'incertitude sur le parcours des ions : un enjeu majeur	19
1.2 Techniques de monitoring des faisceaux d'ions en hadronthérapie	22
1.2.1 Propriétés des rayons γ prompts	22
1.2.2 Détection des γ prompts	25
1.2.3 Tomographie par émission de positons	33
1.3 Les projets CLaRyS-GaMedi et CLaRyS-UFT : l'imagerie PG améliorée par l'information temporelle	35
1.3.1 Sélection des événements détectés par filtrage temporel	35
1.3.2 Vers un étiquetage temporel ultra-rapide particule par particule	36
2 Les caméras CLaRyS et TEMPORAL	37
2.1 Le système CLaRyS	38
2.1.1 L'hodoscope de faisceau	38
2.1.2 Le collimateur	39
2.1.3 Le diffuseur	42
2.1.4 L'absorbeur	44
2.1.5 Architecture de la chaîne d'acquisition et logique de déclenchement	46
2.2 Le système TEMPORAL	48
2.2.1 Les modules de détection de rayons γ	49
2.2.1.1 Les cristaux monolithiques CeBr ₃	49
2.2.1.2 Les photomultiplicateurs digitaux en silicium (dSiPM)	49
2.2.2 Chaîne d'acquisition et étiquetage temporel des ions	51

3	Caractérisation des systèmes de détection	55
3.1	Le système CLaRyS	55
3.1.1	Équilibrage et caractérisation des blocs BGO couplés à leur chaîne d'acquisition finale	55
3.1.1.1	Homogénéisation de réponse des tubes photomultiplicateurs en laboratoire	55
3.1.1.2	Évaluation des performances de l'absorbeur en faisceau	58
3.1.2	Caractérisation des détecteurs DSSDs en laboratoire	65
3.1.2.1	Matériel et méthodes	65
3.1.2.2	Résultats	66
3.1.2.3	Discussion	70
3.1.3	Réglage et caractérisation de l'hodoscope de faisceau	70
3.1.3.1	Critères et paramètres	70
3.1.3.2	Tests en faisceau	72
3.1.3.3	Résultats	74
3.1.3.4	Discussion	76
3.2	Le système TEMPORAL	78
3.2.1	Mesures de performance des modules PUMA	78
3.2.2	Intégration de la carte d'injection de signal externe et mesures de résolution temporelle en coïncidence	86
3.2.3	Mesures de coïncidence temporelle sur faisceau entre un moniteur diamant et les modules PUMA	88
3.2.3.1	Détection des PGs par les modules PUMA en mode « Singles »	89
3.2.3.2	Fonctionnement de la caméra en configuration Compton	93
3.2.4	Discussion	99
4	Amélioration du module de simulation vpgTLE de la plateforme GATE	101
4.1	L'estimateur de longueur de trace (TLE)	102
4.1.1	Description du module « vpgTLE » et performances	102
4.1.2	Performances du module « vpgTLE »	103
4.2	Intégration d'une méthode de récupération de l'information temps de vol	106
4.2.1	Hypothèses et implémentation de la méthode vpgTLE-TT	106
4.2.1.1	Hypothèses	106
4.2.1.2	Implémentation	107
4.2.2	Tests de la méthode	107
4.2.2.1	Validation de l'hypothèse de corrélation négligeable entre le temps d'émission des PGs et leur énergie	108
4.2.2.2	Cas 1 : Fantôme voxelisé homogène en carbone et faisceau mono-énergétique	110
4.2.2.3	Cas 2 : Fantôme voxelisé homogène et faisceau polyénergétique	111
4.2.2.4	Cas 3 : Fantôme voxelisé obtenu par image CT et faisceau polyénergétique	111
4.3	Prise en compte de l'incertitude associée à la base de données PGdb	114
4.4	Discussion	116
	Conclusion générale	117
A	Annexes	I
A.1	Algorithme de la seconde méthode de définition des gains des voies et des seuils des ASICs de la carte frontale de l'hodoscope	II
A.2	Fiches techniques des CeBr ₃ produits par Damavan Imaging	III
A.3	Structures des données produites par les cartes frontales des détecteurs du système CLaRyS	IV

Liste des figures

1.1	Distribution de dose relative pour différentes sortes de radiations dans l'eau (KIM, PARK et WU, 2020).	10
1.2	Dose dans l'eau de faisceaux de protons (a) et d'ions ^{12}C (b) pour quatre énergies différentes. Les courbes sont normalisées à la dose du faisceau ayant la plus faible énergie, d'après (FARINA et al., 2015).	10
1.3	Schéma du processus de fragmentation lors d'une réaction noyau-noyau à haute énergie (abrasion-ablation), d'après (RIDOLFI, 2018).	11
1.4	Dose en profondeur d'un faisceau de ^{12}C de 330 MeV/u mesurée dans l'eau détaillant les composantes du faisceau primaire et des fragmentations secondaires et tertiaires, d'après (HAETTNER et al., 2013).	12
1.5	Schémas de principe d'un cyclotron (1.5a) et d'un synchrotron (1.5b), extraits de (OWEN, LOMAX et JOLLY, 2016).	13
1.6	Courbes de survie de cellules C3H10T1/2 irradiées par des rayons X et des protons de différents TEL, d'après (ZHAO et al., 2019).	17
1.7	a) EBR correspondant à une fraction survivante de 10% en fonction du TEL pour différentes espèces d'ions (LOEFFLER et DURANTE, 2013). b) Évolution de l'EBR et de l'OER en fonction du TEL de la particule incidente (CHANG et al., 2014).	18
1.8	En haut : Schéma présentant les avantages dosimétriques d'un traitement par faisceau de protons mono-énergétique (trait discontinu) ou par étalement du pic de Bragg (trait plein) par rapport à un faisceau de photons (pointillés). En bas : Influence des incertitudes sur la distribution de dose absorbée en profondeur, d'après (KNOPF et LOMAX, 2013).	20
1.9	Profils en profondeur des points d'émission des rayonnements secondaires ayant une énergie supérieure à 1 MeV sortant d'un cylindre d'eau (longueur = 40 cm, diamètre = 15 cm) pour un faisceau de protons de 160 MeV. Les distributions ont été obtenues par simulation Geant4.10 (KRIMMER et al., 2018).	22
1.10	Spectres en énergie des PGs émis depuis des cylindres (longueur = 40 cm, diamètre = 15 cm) d'eau, de PMMA et de polyéthylène irradiés par un faisceau de protons de 160 MeV (simulations Geant4 version 10). (KRIMMER et al., 2018).	23
1.11	1.11a Spectre de temps de vol des PGs sortant d'une cible en PMMA avec des faisceaux de protons de 65, 100 et 160 MeV obtenu par simulation (KRIMMER et al., 2018). 1.11b Comparaison de deux spectres de temps de vol mesurés à 25 mm en amont de la cible et 145 mm de profondeur dans la cible pour un faisceau de protons de 160 MeV. Les PGs (a), les autres événements secondaires induits (b) et les événements de bruit provenant de la sortie du faisceau (c) sont indiqués par des flèches (PINTO et al., 2015).	24
1.12	Reconstruction ligne-cône des profils des émissions γ pour une faisceau de protons de 160 MeV (10^7 protons pour le profil d'émission (noir) et 10^{10} pour les profils reconstruits) avec une caméra Compton ayant différentes résolutions temporelles centrée sur le milieu du fantôme en PMMA (a) et sur la position du pic de Bragg attendue (b). La région en bleue représente la longueur du fantôme dans la direction du faisceau (LIVINGSTONE et al., 2021).	29

1.13 Spectre des PGs d'énergie supérieure à 1 MeV émergeant d'une cible en PMMA d'épaisseur 1 mm irradiée par un faisceau de protons de 30, 65 et 160 MeV, obtenu par simulation (KRIMMER et al., 2018).	31
1.14 Schéma de principe du dispositif de mesure PGT (gauche). R_A , R_B , R_C correspondent au parcours des ions dans la cible placée respectivement aux positions A, B et C. Le temps de vol des PGs émis à mi-parcours des ions est indiqué. Les distributions PGT pour les 3 positions de la cible sont représentées dans l'histogramme (droite). Le décalage de la position moyenne des distribution en fonction de la position de la cible y est clairement visible. (GOLNIK et al., 2014).	32
2.1 Principaux composants de l'hodoscope et configuration spatiale des fibres scintillantes.	40
2.2 Carte frontale de l'hodoscope permettant la lecture des données d'un PMT.	41
2.3 Schéma simplifié du traitement des signaux des fibres dans la carte frontale. Le flux des données est représenté par les flèches noires tandis que les flèches vertes et bleues indiquent respectivement les entrées de configuration et les ordres d'écriture (ALLEGRIINI et al., 2021).	41
2.4 a) Caméra équipée d'un collimateur KES durant le traitement d'un patient (RICHTER et al., 2016). b) Collimateur MPS développé par la collaboration CLaRyS.	42
2.5 (a) Détecteur silicium DSSD (Double-sided Silicon Strip Detector). (b) Enceinte réfrigérante accueillant les DSSDs.	43
2.6 (a) Photographie des <i>bondings</i> faisant le lien entre le semi-conducteurs et l'électronique d'acquisition. (b) Carte frontale d'un DSSD.	44
2.7 (a) Bloc BGO divisé en 8×8 pseudo-pixels séparées de stries de matériau réfléchissant de largeur variable. (b) Schéma de la couverture des PMTs et de la logique de reconstruction des évènements.	45
2.8 (a) Bloc BGO reconditionné (b) Chassis de maintien des blocs.	46
2.9 (a) Carte frontale d'un bloc BGO (b) Carte ASM avec ses principaux composants.	47
2.10 Schéma simplifié de la logique d'acquisition. Les flux de données sont représentés en vert tandis que les signaux logiques de déclenchement apparaissent en rouge.	47
2.11 (a) Carte intermédiaire <i>Trigger HORloge</i> (THOR) (b) Carte <i>Advanced Mezzanine Card</i> (AMC40).	48
2.12 Module de détection TEMPORAL. Le boîtier noir en PVC assure une protection contre la lumière ambiante et le ventilateur permet de réduire l'effet de condensation des modules Peltier utilisés pour refroidir les dSiPM et l'électronique frontale.	49
2.13 (a) Schéma électrique équivalent simplifié d'un ensemble de couples SPADs- R^Q (microcellule) formant une cellule de la matrice d'un SiPM, (LIN et al., 2019). (b) Schéma de la structure d'une microcellule d'un SiPM (BARBARINO et al., 2012).	50
2.14 Photographie (a) et schéma (b) du photodétecteur SiPM digital DPC 3200 produit par PHILIPS DIGITAL PHOTON COUNTING, 2016.	51
2.15 Séquence d'acquisition des photodétecteurs DPC 3200, à l'échelle d'un die (PHILIPS DIGITAL PHOTON COUNTING, 2016).	51
2.16 (a) Schéma de la logique de déclenchement au sein d'un pixel. (b) Tableau récapitulatif des quatre configurations de déclenchement de la séquence d'acquisition d'un die présentant le nombre moyen de SPADs allumées et l'écart-type pour chaque configuration. Les informations sont extraites des travaux de TABACCHINI et al., 2014.	52
2.17	53
2.18 Schéma de principe de la logique de validation des évènements dans un pixel montrant les 7 portes logiques agissant sur les RTLs d'un sous-pixel et une porte logique de connexion entre les quatre sous-pixels d'un pixel (PHILIPS DIGITAL PHOTON COUNTING, 2016).	53

2.19	Schéma simplifié du traitement des signaux et de la recherche des coïncidences du système Temporal modifié pour intégrer un signal externe. Les flux de données sont représentés par les flèches vertes tandis que les flèches rouges et bleues indiquent respectivement les flux de signaux logiques et les entrées de configuration (retard, ET/OU, largeur de fenêtre et DCV : Nombre de paires de <i>dies</i> valides).	54
2.20	Format des données du système TEMPORAL.	54
3.1	(a) Exemple de positionnement des seuils haut et bas sur un signal analogique en sortie d'un PMT. (b) Identification des zones du bloc sensibles aux conditions de déclenchement des comparateurs de seuil haut (noir) et bas (gris). Les cercles bleus représentent l'emplacement physique des PMTs sur le scintillateur.	56
3.2	Spectres de charge en bas et carte 2D de la position des évènements reconstruits en haut, avant (a) et après (b) équilibrage des gains des PMTs d'un bloc BGO alimenté par une haute tension de 1300 V.	57
3.3	Spectre de charge d'un bloc BGO alimenté par une haute tension de 1150 V et des seuils haut et bas configurés pour la détection de γ d'énergie allant jusqu'à 6 MeV et permettant de maintenir son taux de saturation inférieur à 5%.	58
3.4	Représentation vue de dessus (a) et photographie (b) du dispositif expérimental utilisé pour l'évaluation des performances de la caméra collimatée lors du test en faisceau. Les blocs BGO actifs marqués en bleu sont empilés deux à deux	59
3.5	(a) Délimitation des pseudo-pixels à partir de la carte 2D des données brutes reconstruites d'un bloc BGO (b) Carte 2D de pixels obtenue après attribution des évènements aux pixels correspondants.	60
3.6	Taux de comptage mesuré (courbe noire) et théorique (sans temps mort) (courbe verte) en fonction de l'intensité du faisceau.	61
3.7	(a) Cartes 2D de position des évènements après normalisation (b) Profils PGs mesuré (avec correction du temps mort) et simulé (c) Comparaison entre les profils PGs mesuré et simulé et le profil de dose du faisceau de protons simulé après correction et normalisation.	62
3.8	Profils PGs reconstruits pour des déplacements de la cible en la rapprochant (a) et en l'éloignant (b) de la sortie du faisceau par pas de 5 mm.	63
3.9	Écart entre le décalage du <i>fall-off</i> et celui de la cible par rapport à la position de référence.	63
3.10	Montages expérimentaux utilisés pour les tests de fonctionnement des cartes frontales du diffuseur (a) et l'évaluation de la réponse d'un DSSD conditionnée par un signal de déclenchement externe (b).	66
3.11	Distributions des charges collectées (CSA) sur la voie du côté P (a) et N (b) pour des amplitudes de signaux injectés de 50 mV (noir) et 200 mV (rouge) avec un gain égal à 1.	67
3.12	Évolution de la charge collectée en sortie du CSA (bleu) et du circuit CR-RC (rouge) en fonction de la tension du signal injecté dans une voie coté P (a) et coté N (b), pour un gain égal à 1.	67
3.13	Évolution de la largeur des distribution de charge (1σ) en fonction de la charge moyenne mesurée en sortie du CSA (bleu) et du circuit CR-RC (rouge) dans une voie coté P (a) et coté N (b), pour un gain égal à 1.	68
3.14	Spectres de charges collectées dans 5 voies de la face P (a) et N (b) du DSSD exposé à une source de ^{133}Ba , en sortie du CSA, pour un gain égal à 7.	69
3.15	Spectres de charges collectées (CSA) dans 5 voies de la face P (a) et N (b) du DSSD suite au déclenchement de l'acquisition conditionné par le signal de coïncidence des scintillateurs plastiques suite au passage de rayonnements cosmiques à travers leur surface. Le gain a été réglé à 4.	69

3.16 Nombre d'évènements GEs (Good Events) et ESPs (Events with short pulse) en fonction du seuil (THR) pour une voie donnée et un gain de 1,50. La zone entre les points A et B correspond à une gamme de seuils adaptés (« suitable threshold range », STR) pour cette voie.	71
3.17 Schéma de principe de la méthode utilisée pour définir la valeur des seuils des ASICs et des gains des voies : la valeur optimale de seuil (OTV) est obtenue à partir d'une fonction cumulative de la gamme de seuils adaptés (STR). Les gains sont ajustés après avoir déterminé l'OTV.	72
3.18 Configuration expérimentale typique utilisée pour évaluer les performances de l'hodoscope lors des tests en faisceau. Les deux scintillateurs plastique sont utilisés pour fournir le signal de déclenchement externe lorsqu'un proton impacte l'hodoscope. .	73
3.19 Distributions de multiplicité des évènements $P(M)$ pour des intensités de faisceau de (a) 17 kHz, (b) $\sim 1,3$ MHz et (c) ~ 20 MHz.	75
3.20 Carte 2D reconstruite à partir des évènements en coïncidence collectés (ET logique entre les plans X et Y) pour des intensités de faisceau de (a) $\sim 1,3$ MHz et (b) ~ 20 MHz.	75
3.21 Profils 1D des plans de fibres (a) X et (b) Y avec des multiplicités $M = 1$ et $M \geq 1$ pour une intensité de faisceau de $\sim 1,3$ MHz.	76
3.22 Efficacité de détection de l'hodoscope en fonction de l'intensité du faisceau. Un facteur de correction est appliqué pour prendre en compte la perte d'efficacité due à la sous-réponse de certaines voies.	77
3.23 Distribution de différence temporelle entre les fibres X et Y (respectivement représentées par les courbes bleue et rouge) et le signal de déclenchement pour des intensités de faisceau de 43 kHz ((a)–(b)) et ~ 10 MHz (c).	77
3.24 (a) Dispositif expérimental utilisé pour l'évaluation des performances des modules PUMA montrant le collimateur « fente » (encadré vert) et les axes de déplacement des blocs utilisés pour l'évaluation de la résolution spatiale (orange) et de la réponse en fonction du débit de fluence (rouge). (b) Montage expérimental utilisé pour l'évaluation de la CTR.	79
3.25 Mesure de répétabilité : différence relative entre les taux de comptage mesurés sur les deux modules PUMA lors de 10 acquisitions et le taux de comptage moyen obtenu sur l'ensemble de ces acquisitions.	80
3.26 Cartes des positions d'interaction reconstruites dans les modules PUMA 1 (a) et 2 (b) (en haut) avec des irradiations homogènes effectuées avec la source de ^{60}Co . Profils de variations relatives en X et Y de la réponse de chaque pixel par rapport à la moyenne (en bas).	80
3.27 (a) Distributions spatiales 1D normalisées en fonction du nombre de <i>dies</i> activés retenu comme critère de validation des évènements. (b) Évolution du taux de comptage en fonction de la résolution spatiale mesurée (écart-type de la distribution spatiale). Le nombre de <i>dies</i> sélectionnés est indiqué au niveau de chaque point.	81
3.28 Cartes et profils reconstruits montrant la zone du bloc irradiée lors d'acquisitions avec la fente du collimateur placée horizontalement (gauche) et verticalement (droite). La position physique de la fente est indiquée par les traits noirs pleins. Les traits pointillés représentent quant à eux la largeur réelle du champ d'irradiation sur le bloc.	82
3.29 (a) Écarts absolus de la position mesurée à la position centrale de la fente pour différentes acquisitions réalisées en orientant la fente horizontalement (courbe rouge) et verticalement (courbe bleue). (b) Résolution spatiale intrinsèque (R) du détecteur après correction de la largeur de la fente et de sa dispersion angulaire en fonction de la position de la fente orientée horizontalement (rouge) et verticalement (bleu).	83
3.30 Courbe d'étalonnage en énergie des modules PUMA.	83
3.31 Spectres en énergie normalisés mesurés avec une source de ^{60}Co (a) et de ^{22}Na (b). .	84

3.32 (a) Taux de comptage mesuré (rouge) et calculé (noir) dans le module PUMA2 devant la source de cobalt en fonction de la distance « source-surface d'entrée du cristal ». (b) Taux de comptage mesuré en fonction du taux de comptage théorique.	85
3.33 Spectres de coïncidence temporelle entre les deux modules de détection du système TEMPORAL mesurés avec une source de ^{22}Na sans filtrage en énergie (a) et avec un filtre à 511 keV ($\pm 10\%$) (b).	85
3.34 Dispositif expérimental utilisé en laboratoire pour l'évaluation de la résolution en coïncidence temporelle (CTR) du système entre le signal externe du LaBr_3 et un module PUMA.	86
3.35 Différences temporelles entre le signal « Gate out » (jaune) et le signal NIM retardé de 33 ns (a) et 98 ns (b) observées à l'oscilloscope.	87
3.36 CTR obtenue entre le signal d'un module PUMA et le signal NIM (rouge) et LVDS (noir) du détecteur externe LaBr_3	87
3.37 (a) Assemblage du circuit imprimé avec la fenêtre de fixation du diamant et du boîtier d'isolement. (b) Préamplificateur bas bruit CIVIDEC.	88
3.38 Représentation schématique du dispositif utilisé pour l'évaluation de la résolution temporelle du DFC avec des protons de 65 MeV.	89
3.39 (a) Signaux analogiques et LVDS d'un même évènement collectés dans le WaveCatcher (b) Distribution de différence temporelle entre les centres des fronts montants des signaux analogiques et LVDS.	89
3.40 Schéma (a) et photographie (b) du dispositif réalisé pour les mesures de coïncidences temporelles en fonctionnement indépendant des blocs.	90
3.41 Spectre en énergie des évènements collectés au cours d'une acquisition en faisceau.	91
3.42 Distributions des différences de temps entre le moniteur diamant et les modules PUMA1 (a) et PUMA2 (b) sans appliquer de filtre en énergie. Les tableaux indiquent respectivement les écarts-types (σ) des ajustements gaussiens de chacun des 2 pics dans les distributions ainsi que le temps qui sépare ces pics (Δ).	92
3.43 Distributions temporelles des évènements en coïncidence temporelle entre le moniteur diamant et les modules PUMA1 (a) et PUMA2 (b) en sélectionnant les évènements d'énergie > 511 keV. Les tableaux indiquent respectivement les déviations standard des pics et la durée qui les séparent (Δ).	94
3.44 Distributions de différences temporelles entre le moniteur diamant et les blocs CeBr_3 obtenues avec une distance de 3 cm entre les cibles et une largeur de fenêtre de coïncidence « Gate out » de 100 ns.	95
3.45 Schéma (a) et photographie (b) du dispositif réalisé pour l'acquisition en configuration Compton.	96
3.46 Distributions de différences temporelles entre le moniteur diamant et les modules PUMA obtenues avec une distance de 8 cm entre les cibles. Le centre du module PUMA 1 est placé 5,5 cm devant celui du module PUMA 2 par rapport aux cibles. Un filtre en énergie a été appliqué sur les détecteurs de manière à ce que la somme des énergies déposées dans les deux modules ($E_1 + E_2$) pour un même évènement soit supérieure à 4 MeV.	97
3.47 Schéma d'un évènement idéal mesuré dans une caméra Compton. Les positions d'interaction et l'angle de diffusion β définissent une surface cônica sur laquelle se trouve l'origine du photon détecté, (MUÑOZ et al., 2020).	97
3.48 Profils PGs reconstruits à partir des évènements en coïncidence temporelle dans les trois détecteurs (moniteur faisceau, diffuseur, absorbeur) sans filtrage en énergie (a) et en appliquant un filtre énergétique tel que $E_1 + E_2 > 4 \text{ MeV}$ (b).	98

4.1	(a) Fantôme analytique présentant des configurations d'hétérogénéités complexes décrit par PARODI, PONISCH et ENGHARDT, 2005. Le fantôme est composé de polyéthylène (zones 1, 3, 6, 9), d'os (zone 2), de poumon (zone 4), de muscle (zones 5 et 8) et de PMMA (zone 7). (b) Fantôme voxelisé issu d'un plan de traitement de la région tête et cou obtenu à partir d'une imagerie CT (HUISMAN et al., 2016).	104
4.2	(a) Histogrammes de gain pour les différents ensembles de primaires par rapport à la référence obtenus avec un fantôme voxelisé (plan de traitement). (b) Évolution de l'incertitude relative moyenne en fonction du temps pour la méthode « vpgTLE » (rouge) et MC analogique (noir). Chaque point est généré avec 10^3 - 10^6 primaires pour le vpgTLE et 10^6 - 10^9 pour la référence. Le rapport des temps de calcul est analysé à une incertitude relative de 2% (HUISMAN et al., 2016).	105
4.3	En haut : distribution de rendement PG dans un fantôme voxelisé (plan de traitement) le long de l'axe du faisceau et spectre en énergie de l'ensemble des PGs émis. Les courbes en couleur ont été obtenues avec la méthode « vpgTLE » et la courbe de référence en noir correspond à la simulation MC analogique. En bas : différences relatives entre les deux méthodes de calcul. Les valeurs présentées correspondent à des valeurs moyennes sur 10 réalisations. Les zones ombrées autour des courbes d'écart relatifs représentent les bandes d'incertitudes à 2σ où σ est l'écart-type sur la moyenne des 10 réalisations.	106
4.4	Distributions du temps d'émission des PGs en fonction de leur énergie obtenus par simulation de faisceaux de protons dans trois fantômes différents (homogène en PMMA, analogique hétérogène (PARODI, PONISCH et ENGHARDT, 2005) et voxelisé issu d'un plan de traitement ((HUISMAN et al., 2016). Les volumes d'intérêt IB-BBP, OB-BBP et IB-IBP sont respectivement placés dans l'axe du faisceau 10 cm avant le pic de Bragg, 10 cm avant le pic de Bragg et décalé de 13 mm par rapport à l'axe et dans l'axe du faisceau à la profondeur du pic de Bragg.	109
4.5	Distributions du temps d'émission des PGs dans une cible de carbone avec un faisceau de protons monoénergétique de 130 MeV (a) et distributions du temps d'arrivée des PGs dans le détecteur (espace de phase sphérique de 550 mm de rayon et centré sur le fantôme) (b) (méthode vpgTLE-TT en bleu et méthode de référence en rouge). L'histogramme en noir présente les différences absolues entre les deux distributions. Les amplitudes des distributions varient de -6×10^4 à 6×10^4 (a) et $-2,5 \times 10^3$ à $1,5 \times 10^3$ (b).	111
4.6	Distributions du temps d'émission des PGs dans une cible de carbone avec faisceau polyénergétique issu d'un plan de traitement de la région tête et cou (a) et distributions du temps d'arrivée des PGs dans le détecteur (espace de phase sphérique de 550 mm de rayon et centré sur le fantôme) (b) (méthode vpgTLE-TT en bleu et méthode de référence en rouge). L'histogramme en noir présente les différences absolues entre les deux distributions. Les amplitudes des distributions varient de -8×10^4 à 1×10^5 (a) et -4×10^3 à $1,5 \times 10^3$ (b).	112
4.7	Distributions du temps d'émission des PGs pour un cas d'irradiation clinique de la région tête et cou (a) et distributions du temps d'arrivée des PGs dans le détecteur (espace de phase sphérique de 550 mm de rayon et centré sur le fantôme) (b) (méthode vpgTLE-TT en bleu et méthode de référence en rouge). L'histogramme en noir présente les différences absolues entre les deux distributions. Les amplitudes des distributions varient de -2×10^4 à $2,8 \times 10^4$ (a) et -8×10^3 à $1,2 \times 10^4$ (b).	112

4.8	Distribution des différences relatives des moyennes des spectres temporels de chaque voxel (a) et répartition spatiale de ces différences relatives obtenue avec l'outil de visualisation d'images 4D « VV ». Le faisceau vient du haut de l'image. Les valeurs négatives situées entre -3 et 6,6% apparaissent avec des nuances de bleu bien plus sombres que celle indiquées par l'échelle de couleur. Leur coloration se confond avec les voxels noirs qui représentent les valeurs inférieures à -6,6%. Les voxels rouges représentent quand à eux des écarts supérieurs ou égaux à 6,1%.	113
4.9	Distributions du nombre de PGs atteignant l'espace de phase (détecteur) pour 99 simulations vpgTLE-TT avec des PGyd obtenus à partir de PGdb différentes avec 10^3 (rouge) et 10^6 (noir) primaires. L'histogramme bleu représente la distribution du nombre de PGs atteignant le détecteur pour 99 simulations MC analogiques avec un PGyd obtenu avec 10^6 primaires.	114

Liste des tableaux

1.1	Structures temporelles typiques de différents accélérateurs, adapté de (KRIMMER et al., 2018).	16
1.2	Tableau adapté de PAGANETTI, 2012 présentant une estimation des incertitudes de parcours des protons, de leurs sources et du potentiel de réduction de ces incertitudes par simulation Monte Carlo. Les valeurs estimées sont basées sur les études de CHVETSOV et PAIGE, 2010, SCHAFFNER et PEDRONI, 1998, MATSUFUJI et al., 1998, ESPAÑA et PAGANETTI, 2010; ESPAÑA et PAGANETTI, 2011, BERGER et al., 2016, HIRAOKA et al., 1994, KUMAZAKI et al., 2007, SAWAKUCHI et al., 2008, BEDNARZ, DAARTZ et PAGANETTI, 2010; BEDNARZ et al., 2011 et URIE et al., 1986. Ces estimations sont des valeurs moyennes avec une déviation standard de 1.5. Les cas extrêmes peuvent présenter des incertitudes plus grandes.	21
1.3	Modalités PG classées en fonction des propriétés des PG utilisées. Les « check marks » entre parenthèses signifient que le temps de vol ou la mesure de l'énergie ne sont pas indispensables. Adapté de (KRIMMER et al., 2018).	24
2.1	Caractéristiques intrinsèques de cristaux scintillants inorganiques d'intérêt pour la détection des photons (informations issues des données constructeurs et d'études de performances (MOSZYŃSKI et al., 1998; HUMM, ROSENFELD et DEL GUERRA, 2003; ALZIMAMI et al., 2008; LECOQ, GEKTIN et KORZHIK, 2017; MATERIALS, 2014; TERÁN et al., 2020; SAINT GOBAIN, 2021)).	45
3.1	Évolution de la réponse de l'hodoscope en fonction de la fluence des ions ^{12}C de 95 MeV/u. SD : Seuil du discriminateur. L'efficacité de détection est mesurée sur un seul plan de fibre avec un PMT H8500 multi-anode fonctionnant à 800 V. Un seuil de 30 mV correspond à 4,5 pC mesuré sur l'intégrateur de charge (QDC). La première colonne avec une fluence nulle correspond à une fluence négligeable après quelques irradiations courtes de faible intensité au début de l'expérience.	74
3.2	Résolution des pics caractéristiques des sources de ^{60}Co et ^{22}Na mesurée avec les deux modules de détection du système TEMPORAL.	83
4.1	Paramètres des simulations effectuées pour tester l'hypothèse de corrélation négligeable entre le temps d'émission des PGs et leur énergie. Dans les cas (1) et (2), les caractéristiques du faisceau mono-énergétique de forme circulaire sont les suivantes : écart-type de la position de 3,5 mm, écart-type angulaire de 2 mrad et source située à 40 cm en amont de la cible. Le fantôme hétérogène analytique provient de PARODI, PONISCH et ENGHARDT, 2005 alors que l'image CT est celle utilisée par HUISMAN et al., 2016.	108
4.2	Différences relatives du nombre de PGs émis pour les différents cas étudiés.	113
4.3	Valeurs moyennes et incertitude sur ces valeurs moyennes des distributions de la figure 4.9.	115

Résumé

Les techniques de thérapie par les ions ont connu une expansion rapide dans les pratiques médicales durant ces deux dernières décennies. En effet, trois principales raisons rendent ce type de thérapie plus avantageux que la radiothérapie conventionnelle par rayons X. Le dépôt d'énergie significatif dans les quelques derniers millimètres du parcours des ions (« pic de Bragg ») produit des dommages importants aux cellules ciblées tout en préservant les cellules des tissus sains traversés et celles en aval de la position du pic de Bragg. De plus, la zone de diffusion latérale des faisceaux de particules chargées (de l'ordre de quelques millimètres FWHM) conduit à une pénombre plus fine que celle des faisceaux de rayons X. Cette pénombre, non souhaitée, peut être réduite en augmentant la masse des particules chargées. Enfin, l'hadronthérapie présente un intérêt en termes d'effets biologiques pour les ions plus lourds que les protons. La différence d'effet entre des ions lourds et des photons dans les milieux est due à la distribution de dose à l'échelle microscopique, qui est caractérisée par le transfert d'énergie linéique (TEL) des particules. Afin de comparer des particules de TEL différent, la notion d'Efficacité Biologique Relative (EBR) a été introduite. Les études de survie cellulaire ont montré que les particules de TEL élevé ont en général une EBR plus élevée dans le volume tumoral par rapport aux particules de faible TEL (rayons X). Cependant, bien que le profil de dose en profondeur des particules chargées offre de nombreux avantages cliniques, des incertitudes concernant la position du pic de Bragg existent. Dans ce contexte, des méthodes cliniquement applicables et des instruments sont en cours de développement pour contrôler, *in vivo*, le parcours des ions et les profils de dose avec une précision millimétrique à partir de la détection des rayonnements secondaires. Parmi ces développements, les projets CLaRyS-GaMedi et CLaRyS-UFT sont focalisés sur la mise au point de cameras dédiées à la détection des gamma prompts (PGs) avec mesures de temps de vol. Les principaux objectifs de cette thèse ont consisté à caractériser les détecteurs des systèmes CLaRyS et TEMPORAL avec leur chaîne d'acquisition ainsi qu'à améliorer le module de simulation GATE/Geant4 dédié à l'étude de systèmes de détection des PGs. Les performances de la caméra collimatée CLaRyS (absorbeur et collimateur), ainsi que celles d'une version réduite de l'hodoscope de faisceau, fait de fibres scintillantes, ont été évaluées lors de tests en faisceaux et ont montré des résultats encourageants. Cependant, les tests préliminaires de fonctionnement des détecteurs silicium du diffuseur de la caméra Compton menés en laboratoire n'ont pas permis d'effectuer la caractérisation de ces derniers. En dernier lieu, des tests avec l'ensemble des détecteurs connectés à la chaîne d'acquisition de système CLaRyS doivent encore être réalisés. En ce qui concerne le système TEMPORAL, sa caractérisation a été effectuée en laboratoire et des mesures en faisceau ont mis en évidence la capacité du système à acquérir des données hautement résolues en temps (~ 300 ps (σ)) et la possibilité d'une utilisation en configuration Compton. Enfin, une amélioration du module de simulation vpgTLE permettant de récupérer l'information temps de vol a été proposée et testée.

Abstract

Ion beam therapy techniques have experienced a rapid spread in medical practices during the last years. Indeed, three main reasons make this type of therapy more advantageous than conventional radiotherapy (X-rays). The significant energy deposition in the few last millimeters of ion ranges (« Bragg peak ») produces severe damages to the targeted cells while sparing traversed healthy cells and the ones beyond the Bragg peak position. Furthermore, the lateral scattering area of charged particles (CP) beam (of the order of a few millimeters FWHM) leads to a penumbra which is smaller than the one of X-ray beams. This unwanted penumbra can be reduced by increasing the mass of the charged particle. Last, hadrontherapy provides benefits in terms of biological effects with ions heavier than protons. The difference between heavy ions and photons effect in media is due to the microscopic dose distribution, which is characterized by the Linear Energy Transfer (LET) of particles. In order to compare particles with various LET, the Relative Biological Efficiency (RBE) has been introduced. Cell survival studies have shown that high-LET particles have in general an increased RBE in the tumor volume with respect to low-LET particles. Although, the depth dose profile of CP offers many clinical advantages, uncertainties concerning the Bragg peak position currently exist. In this context, clinically applicable methods and instruments are under development to monitor, *in vivo*, ion-ranges and dose profiles with millimeter accuracy using secondary radiation detection. Among these developments, the CLaRyS-Gamedi and CLaRyS-UFT projects are focused on the development of cameras to perform prompt gammas (PGs) detection with TOF measurement. The main objectives of the PhD consist in characterizing both the CLaRyS and TEMPORAL detection systems with their data acquisition chain and improving the GATE/Geant4 simulation module dedicated to the study of PG detection systems. The performances of the CLaRyS collimated camera (absorber and collimator), as well as the ones of a small version of the beam tagging hodoscope made of scintillating fibers were assessed during in-beam tests and showed encouraging results. However, the preliminary in-lab operating tests of the silicon detectors associated to their front-end board did not allow to properly characterize the scatterer. Tests with the whole detectors connected to the CLaRyS data acquisition chain have still to be achieved. Concerning the TEMPORAL system, its characterization has been completed in laboratory and in-beam measurements have proven the capability of the system to acquire high resolved time data (~ 300 ps (σ)) and the possibility to use it in Compton camera configuration. Finally, an upgrade of the vpgTLE simulation module allowing to recover time-offlight information has been proposed and tested.

Introduction générale

Les cancers constituent de nos jours l'une des principales causes de mortalité, selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé. Parmi l'éventail des techniques employées actuellement pour traiter ces pathologies, l'une des principales est la radiothérapie externe, qui utilise des faisceaux de rayonnements ou de particules pour détruire les cellules cancéreuses par un dépôt d'énergie sous forme d'ionisation. Lorsque les faisceaux sont constitués de particules massives, le terme employé pour désigner ces traitements est l'hadronthérapie.

L'utilisation de faisceaux de protons à des fins médicales a été proposée pour la première fois en 1946 par R.R. Wilson mais il aura fallu attendre jusqu'en 2010 pour que cette technique connaisse une forte expansion dans les pratiques médicales à travers le monde. De nos jours, les deux principaux ions constituant les faisceaux de traitement par hadronthérapie dans le monde sont les protons et les ions carbone, mais d'autres espèces telles que les ions hélium, oxygène ou lithium sont également à l'étude. Les faisceaux d'hadronthérapie présentent des propriétés d'interaction avec la matière permettant d'obtenir des distributions de dose avantageuses par rapport à celles obtenues par la technique de radiothérapie dite « conventionnelle », utilisant des rayons X. Le dépôt d'énergie significatif dans les derniers millimètres du parcours des ions, mis en évidence par W.H. Bragg, produit des dommages importants aux cellules se trouvant dans cette zone appelée « pic de Bragg » tout en épargnant mieux les cellules traversées par le faisceau et celles en aval de la fin du parcours des ions. De plus, la diffusion latérale des faisceaux de particules chargées, de l'ordre de quelques millimètres, conduit à une pénombre plus petite que celle produite par les faisceaux de rayons X. Par ailleurs, la quantité d'énergie déposée dans les tissus nécessaire pour produire le même effet que celle déposée par les rayons X est moins importante.

Malgré les avantages balistiques de l'hadronthérapie, l'exploitation de ses propriétés est actuellement limitée en raison d'incertitudes sur le parcours des ions. Ces incertitudes sont liées à différents facteurs pouvant être rencontrés sur l'ensemble des étapes de la chaîne de traitement. Lors de la planification du traitement du patient, la conversion de la valeur du nombre CT en unité Hounsfield, la présence d'artéfacts dans l'image anatomique ou encore les incertitudes de l'algorithme de calcul de dose constituent des sources d'erreur sur la position du faisceau. Par ailleurs, la stabilité de l'énergie des faisceaux d'ions au cours d'une séance peut légèrement fluctuer, entraînant par conséquent une modification du parcours des ions. De plus, les variations du positionnement du patient entre les séances, ses changements anatomiques et les mouvements inévitables peuvent impacter leur trajectoire. Pour palier ces incertitudes, les techniques de planification des traitements ont été adaptées de manière à éviter le déplacement du pic de Bragg dans un organe à risque et à limiter les expositions des tissus sains lorsqu'une erreur se produit en multipliant, par exemple, les champs d'irradiation. De plus, des marges de sécurité sont appliquées lors de l'élaboration des plans de traitement. Cependant, ces pratiques cliniques présentent l'inconvénient de réduire les possibilités d'optimisation et de restreindre l'exploitation des propriétés balistiques des ions.

Contrairement aux rayons X utilisés en radiothérapie conventionnelle, les ions ont un parcours fini et sont arrêtés dans le patient. Les techniques classiques de vérification de la position des faisceaux de rayons X ne peuvent donc pas être transférées à l'hadronthérapie. C'est dans ce contexte que plusieurs équipes de recherche se sont penchées sur l'étude de techniques de contrôle du parcours des ions avec pour objectif de réduire l'incertitude sur leur parcours dans les patients. Parmi ces techniques, certaines visent à effectuer une vérification en ligne de la position réelle des ions

pour pouvoir réajuster le plan de traitement en cas de dérive par rapport au plan de traitement. La détection des γ -prompts, issus des réactions de fragmentation nucléaires subies par une fraction des ions incidents, fait partie des solutions envisagées pour la mesure indirecte de la position du pic de Bragg dans le patient. En effet, la chute du profil d'émission de ces rayonnements est corrélée au parcours des ions qui les ont créés. Plusieurs dispositifs en cours de développement exploitent les différentes propriétés des γ -prompts pour retrouver leur point d'émission et ainsi remonter à la position du pic de Bragg.

La collaboration française *Contrôle en Ligne de l'hadronthérapie par Rayonnements Secondaires* (CLaRyS) constituée de 4 laboratoires s'est engagée, à travers un projet portant le nom CLaRyS-GaMedi, dans le développement d'un système constitué d'une caméra collimatée ou Compton couplée à un hodoscope de faisceau pour la détection des γ -prompts avec une mesure du temps de vol. Pour aller plus loin, la collaboration a également mené un projet, nommé CLaRyS-UFT (pour *Ultra-Fast Timing*), visant notamment à étudier l'apport d'excellentes résolutions temporelles sur la précision de la reconstruction du profil des émissions prompts. Dans le cadre de ces projets, et plus généralement lors du développement et de l'optimisation de systèmes de détection ou de l'étude des interactions des particules et de rayonnements avec la matière, des travaux par simulation Monte Carlo sont réalisés malgré des temps de calcul élevés. La collaboration développe, en parallèle des développements instrumentaux, des méthodes pour réduire les temps de simulation impliquant la production de γ -prompts. Cette thèse s'inscrit dans la continuité des activités de recherche du groupe relatives à ces projets avec la poursuite des travaux de caractérisation des détecteurs du système CLaRyS, l'évaluation des performances de la caméra TEMPORAL dédiée aux mesures à très haute résolution temporelle ainsi que l'amélioration d'un module de simulation développé dans l'outil GATE/Geant4.

Le chapitre 1 présente très succinctement l'évolution historique de l'hadronthérapie avant de rappeler les principes physiques de l'interaction des ions avec la matière, les techniques employées pour les accélérer aux énergies requises pour les applications cliniques ainsi que leurs effets biologiques. Ce chapitre présente également la problématique liée à l'incertitude sur le parcours des ions et dresse l'état de l'art sur les techniques et les dispositifs de vérification de la position des ions développés ou en cours de développement. Pour clore ce chapitre, les objectifs de la thèse en lien avec les projets CLaRyS-GaMedi et CLaRyS-UFT sont présentés. Le chapitre 2 décrit de manière détaillée la composition des détecteurs, leur électronique de lecture ainsi que l'architecture générale de l'acquisition des données et de leur traitement des deux systèmes de détection caractérisés au cours de la thèse. Les travaux de réglage, d'optimisation et de caractérisation des détecteurs menés à la fois en laboratoire et sur faisceau sont présentés dans le chapitre 3. Enfin l'amélioration du module vpgTLE (voxelized prompt- γ Track Length Estimator) implémenté dans l'outil GATE/Geant4 par l'intégration d'une méthode de récupération de l'information temps de vol ainsi que les premiers tests effectués sont exposés dans le chapitre 4.

Chapitre 1

État de l'art

Sommaire

1.1 L'hadronthérapie	8
1.1.1 Génèse et applications cliniques actuelles	8
1.1.2 Principes physiques	8
1.1.3 Production et accélération des ions	13
1.1.4 Effets biologiques des ions dans la matière	16
1.1.5 L'incertitude sur le parcours des ions : un enjeu majeur	19
1.2 Techniques de monitoring des faisceaux d'ions en hadronthérapie	22
1.2.1 Propriétés des rayons γ prompts	22
1.2.2 Détection des γ prompts	25
1.2.3 Tomographie par émission de positons	33
1.3 Les projets CLaRyS-GaMedi et CLaRyS-UFT : l'imagerie PG améliorée par l'information temporelle	35
1.3.1 Sélection des événements détectés par filtrage temporel	35
1.3.2 Vers un étiquetage temporel ultra-rapide particule par particule	36

1.1 L'hadronthérapie

L'hadronthérapie désigne l'ensemble des radiothérapies externes qui utilisent des faisceaux de particules composées de quarks (ions, neutrons, pions et antiprotons). Cette section présente dans un premier temps un historique succinct de ces techniques, les principes physiques mis en jeu ainsi que les propriétés et problématiques spécifiques à l'hadronthérapie. Une seconde partie décrit les techniques de monitoring actuellement étudiées visant à réduire l'incertitude sur le parcours des ions.

1.1.1 Génèse et applications cliniques actuelles

Historiquement, les neutrons de faible énergie furent les premières particules à être exploitées en raison de leur pouvoir de pénétration élevé et de leur Efficacité Biologique Relative (EBR) plus importante (cf. 1.1.4) que les rayons X utilisés en radiothérapie conventionnelle. Cependant, cette technique a été abandonnée en raison de la distribution du dépôt d'énergie des neutrons en profondeur (cf. Fig. 1.1) qui entraîne une toxicité élevée dans les tissus sains au voisinage du volume cible. Dans les années 1960 - 1970, les neutrons n'étaient pas les seules particules d'intérêt. En effet, Fowler et Perkins ont proposé l'utilisation de faisceaux de pions négatifs en se basant sur le phénomène de capture des pions (FOWLER et PERKINS, 1961). Cependant, les plusieurs essais cliniques menés n'ont pas conclu à une amélioration du soin des cancers et cette technique n'a pas perduré (GOODMAN et al., 1982; ESSEN et al., 1987). Parallèlement, les installations cliniques et de recherche utilisant des faisceaux d'ions, notamment des protons, se sont développées après que Wilson a apporté les bases de la protonthérapie en étudiant la pénétration de protons accélérés dans les tissus, mettant ainsi en avant les avantages balistiques et radiobiologiques de cette technique (WILSON, 1946). L'utilisation des protons s'est rapidement étendue avec la construction d'un accélérateur de protons linéaire en 1954 au Laboratoire National Lawrence-Berkeley (ALVAREZ et al., 1955), ayant notamment permis la découverte des antiprotons, puis en 1957 avec le synchrocyclotron de l'Institut Gustaf Werner (Uppsala) pour des tests cliniques (GRAFFMAN, BRAHME et LARSSON, 1985). En 1971, l'accélérateur linéaire du laboratoire de Berkeley a été amélioré pour être associé à l'accélérateur linéaire SuperHILAC comme injecteur d'ions lourds. Des faisceaux d'ions carbone, néon, argon et hélium ont ainsi été accélérés (BARALE et al., 1975). Suite à la fermeture du Bevalac en 1993, le HIMAC (NIRS, Japon) a été le premier centre entièrement dédié à l'hadronthérapie par ions ^{12}C avec les premiers patients traités en 1994 (KANAI et al., 1999). Quelques années plus tard, une ligne de traitement a été installée au GSI (EICKHOFF et al., 1999). Plus récemment, les antiprotons ont également suscité un intérêt (KAVANAGH et al., 2013; KNUDSEN et al., 2008), bien que ces derniers n'aient pas trouvé leur place dans les stratégies de traitement des cancers en raison des coûts d'installation et de leur complexité de mise en œuvre. De nos jours, les centres d'hadronthérapie se sont orientés sur l'utilisation de faisceaux d'ions, pour la majorité, constitués de protons ou d'ions carbone. À titre d'exemple, les tumeurs primitives de l'œil, les tumeurs de l'enfant, et les chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne et du rachis font partie des principales indications cliniques mentionnées dans le document d'appui à la décision produit par l'INSTITUT NATIONAL DU CANCER, 2016. Actuellement 103 centres de protonthérapie et 13 de carbonothérapie sont en opération dans le monde¹.

1.1.2 Principes physiques

L'utilisation des ions en radiothérapie a principalement été motivée par leur interaction avec la matière conduisant à un dépôt d'énergie en profondeur bénéfique pour le traitement de tumeurs tout en limitant l'impact de l'irradiation pour les tissus sains situés en amont et en aval. En effet, la perte d'énergie des particules chargées par unité de longueur tout au long de leur trajectoire, également appelée pouvoir d'arrêt $\left(-\frac{dE}{dx}\right)$ se produit sous forme de collisions avec les électrons du

1. <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>

milieu selon l'équation de Bethe suivante pour des ions rapides (AMSLER et al., 2008) :

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi}{m_e c^2} \cdot \frac{nz^2}{\beta^2} \cdot \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \cdot \left[\ln\left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I \cdot (1 - \beta^2)}\right) - \beta^2\right] \quad (1.1)$$

avec

- $\beta = \frac{v}{c}$ où v est la vitesse de la particule et c la vitesse de la lumière,
- E l'énergie de la particule,
- $m_e c^2$ l'énergie de masse de l'électron avec m_e la masse de l'électron au repos ,
- x la longueur parcourue,
- $Z_1 e$ la charge de la particule avec Z_1 le numéro atomique de la particule et e la charge élémentaire,
- $n = \frac{N_A \cdot Z_2 \cdot \rho}{A \cdot M_u}$ la densité des électrons du matériau où ρ est la densité du matériau, Z_2 et A son numéro atomique et son nombre de masse, $M_u = 1 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ la constante de masse molaire et N_A le nombre d'Avogadro.
- I le potentiel d'excitation moyen du matériau.

Sous cette forme, l'équation (1.1) est établie selon l'approximation de Born du premier ordre. Cette approximation considère que le potentiel diffuseur correspondant à l'interaction coulombienne du projectile est petit devant l'énergie totale de la cible et du projectile et peut être considéré comme une perturbation.

Les faisceaux cliniques utilisés en hadronthérapie ne dépassant pas quelques centaines de mégaélectron-volts par unité de masse, nous ne nous intéresserons pas par la suite aux limites de la formule de Bethe dans les hautes énergies. Cependant, lorsque la vitesse de l'ion est très faible et se rapproche de celle des électrons de son propre cortège, ce sont les transferts d'impulsion lors des échanges de charges, puis les collisions atomiques élastiques entre les noyaux écrantés par leur cortège électronique qui dominent le pouvoir d'arrêt. À ces faibles vitesses, des corrections supplémentaires visant à considérer que les électrons ne sont pas stationnaires dans le milieu (« shell correction ») (BERGER et al., 2016) et tenir compte de la polarisation des particules incidentes (correction de Barkas-Andersen (BARKAS, DYER et HECKMAN, 1963)) doivent être prises en compte. Par ailleurs, des corrections d'ordre plus élevé peuvent être intégrées en utilisant l'approximation de Bloch (AHLEN, 1982; SIGMUND et SCHINNER, 2020). Ainsi l'équation (1.1) devient :

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi}{m_e c^2} \cdot \frac{nz^2}{\beta^2} \cdot \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \cdot \left[\ln\left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I \cdot (1 - \beta^2)}\right) - \beta^2\right] \cdot L(\beta) \quad (1.2)$$

avec $L(\beta)$ représentant l'ensemble de termes de correction nécessaires au raffinement du calcul du pouvoir d'arrêt. Les améliorations apportées permettent d'obtenir une précision d'environ 1% sur le calcul du pouvoir d'arrêt pour des protons de 1 MeV (AMSLER et al., 2008).

Une notion fortement liée au pouvoir d'arrêt électronique $-\frac{dE}{dx}$ est le Transfert d'Énergie Linéique (TEL) qui est défini, pour les particules chargées, quel que soit le milieu, comme l'énergie moyenne transmise localement (dE_L) au milieu par une particule d'énergie spécifique parcourant une distance $d\ell$. La différence majeure entre les deux notions est que le TEL ne tient pas compte des émissions secondaires (notamment les électrons δ et les rayons X) ayant une énergie suffisante pour ioniser des atomes situés à une certaine distance du passage de la particule primaire et ainsi générer des dépôts d'énergie délocalisés.

Lors d'une irradiation, la quantité d'énergie déposée par unité de masse de la cible est appelée dose absorbée. Pour un faisceau mono-énergétique, la plupart des particules parcourent la même distance mais certaines subissent un nombre de collisions différent. Ainsi leur parcours est légèrement différent et la distribution de dose absorbée en profondeur est affectée par cette dispersion statistique appelée *straggling*. Les collisions inélastiques des particules chargées dans la matière engendrent un ralentissement de ces dernières et par conséquent une augmentation du transfert

d'énergie moyen à chaque collision. Ainsi, la distribution de la dose absorbée moyenne en fonction de la profondeur présente une forme caractéristique avec un maximum à la fin du parcours des ions, sous la forme d'un pic, communément appelé pic de Bragg (cf. Fig. 1.1). Pour le soin des tumeurs, quelle que soit leur profondeur, il est possible de les atteindre en agissant sur l'énergie initiale pour chaque espèce d'ion afin de maîtriser le pouvoir d'arrêt et donc la distance parcourue par les ions dans le patient, comme le montre la figure 1.2 représentant la dose en profondeur de faisceaux de protons et d'ions ^{12}C de différentes énergies dans l'eau.

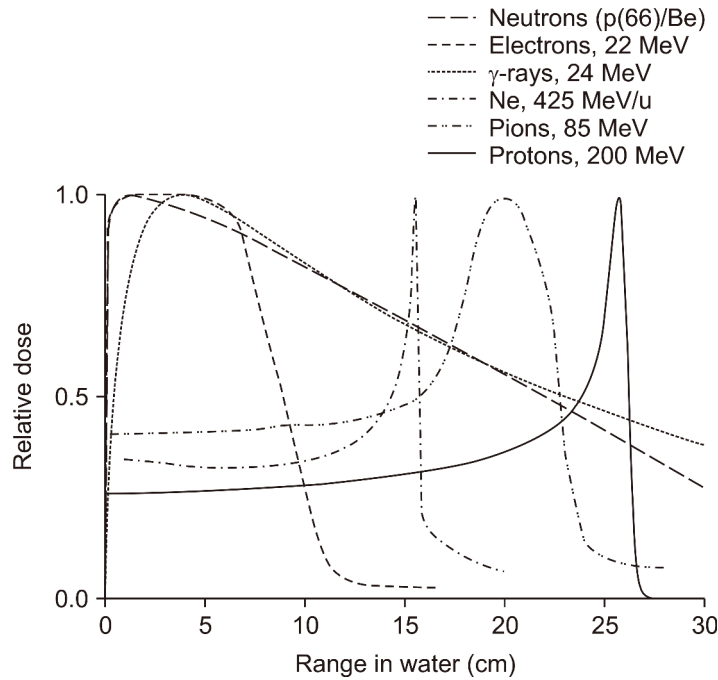


FIGURE 1.1 – Distribution de dose relative pour différentes sortes de radiations dans l'eau (KIM, PARK et WU, 2020).

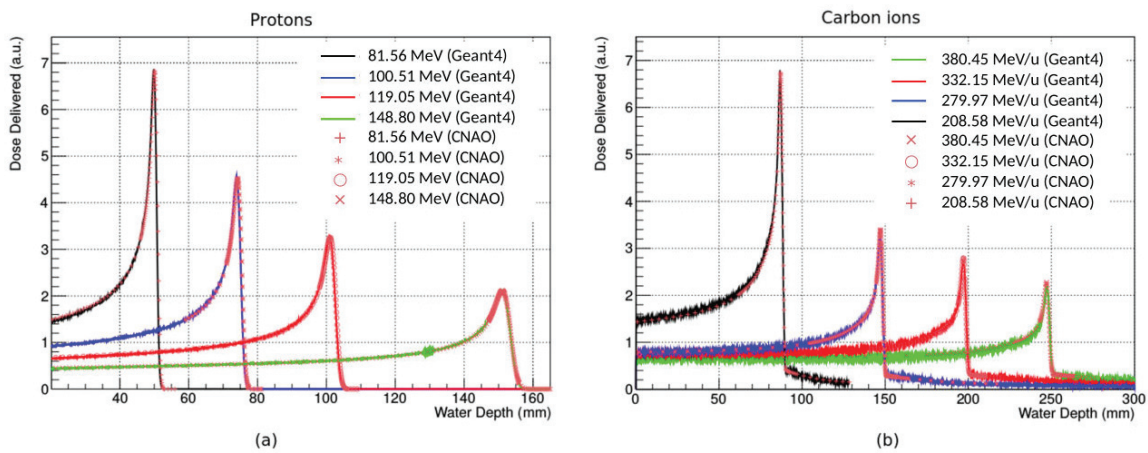


FIGURE 1.2 – Dose dans l'eau de faisceaux de protons (a) et d'ions ^{12}C (b) pour quatre énergies différentes. Les courbes sont normalisées à la dose du faisceau ayant la plus faible énergie, d'après (FARINA et al., 2015).

En plus de leur ralentissement dans la matière, les ions subissent également une diffusion latérale causée par les collision élastiques avec les atomes écrantés. Dans les cas les plus simples, où la cible est mince, la probabilité que plus d'une interaction de ce type se produise est négligeable. Les ions entrant en collision avec la cible subiront pour la majorité des cas une diffusion à petit angle. La section efficace différentielle de cette diffusion latérale peut être décrite par formule de Rutherford suivante (RUTHERFORD, 1911 ; HOFFMANN, 2017), qui néglige l'écrantage des noyaux

atomiques :

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{Z_1^2 Z_2^2 \alpha^2}{16E^2 \sin^4\left(\frac{\theta}{2}\right)} \quad (1.3)$$

avec Z_1 et Z_2 les numéros atomiques respectifs de la particule incidente et du matériau, $\alpha = \frac{e^2}{4\pi} \cong \frac{1}{137}$ la constante de structure fine, E l'énergie de la particule incidente et θ l'angle de diffusion. Lorsque le nombre d'interactions électromagnétiques entre atomes écrantés devient plus important (cas des cibles plus épaisses), la déviation aléatoire de la trajectoire des ions peut être décrite par la théorie de la diffusion coulombienne multiple (*Multiple Coulomb Scattering*) (MCS) de Molière (MOLIERE, 1948; BETHE, 1953). La distribution angulaire de la diffusion prend une forme gaussienne par équilibre statistique. Plus tard, la formule de Molière a été simplifiée à une approximation gaussienne par Highland (HIGHLAND, 1975), permettant ainsi de faciliter les calculs analytiques. Cette équation peut être écrite sous la forme suivante :

$$\theta_0 = \theta_{\text{Highland}} \equiv \frac{14.1 \text{ MeV}}{p\nu} \sqrt{\frac{t}{\rho X_0}} \left[1 + \frac{1}{9} \log_{10} \left(\frac{t}{\rho X_0} \right) \right] \quad (\text{rad}) \quad (1.4)$$

où p et ν sont respectivement l'impulsion et la vitesse du projectile, t l'épaisseur de la cible et ρX_0 la longueur de radiation massique ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$).

Outre les interactions électromagnétiques avec le milieu, les ions incidents peuvent entrer en collision avec les noyaux de la cible. Cette réaction nucléaire peut entraîner leur fragmentation. À haute énergie, le phénomène de fragmentation peut être décrit par le modèle d'« abrasion-ablation » (BOWMAN, SWIATECKI et TSANG, 1973; HÜFNER, SCHÄFER et SCHÜRMAN, 1975). Celui-ci est basé sur l'idée que lorsque deux ions lourds relativistes entrent en collision, les éléments de volume qui se recouvrent sont arrachés (abrasion). À la suite de l'impact, les nucléons non affectés par cette collision vont former des fragments de projectile et de cible tandis que les nucléons des deux noyaux impliqués dans l'interaction peuvent se maintenir dans un composé à forte énergie d'excitation appelé « boule de feu ». L'ensemble des corps générés pendant l'interaction étant dans un état excité, ils vont perdre leur énergie par un processus de désexcitation en émettant des particules (ablation) et/ou des rayonnements. Les rayonnements gamma émis lors de ce processus sont appelés gamma prompts (PGs). La figure 1.3 présente un schéma des processus d'abrasion et d'ablation.

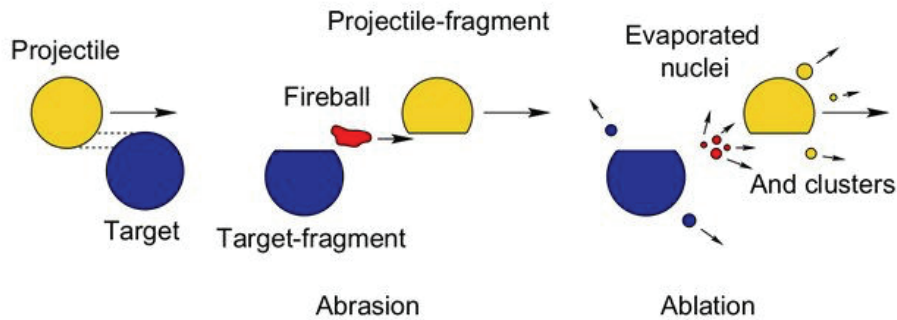


FIGURE 1.3 – Schéma du processus de fragmentation lors d'une réaction noyau-noyau à haute énergie (abrasion-ablation), d'après (RIDOLFI, 2018).

La masse, la vitesse et la direction des fragments de projectile sont différentes de celles du projectile incident. Ces changements sont particulièrement importants dans le cadre de l'hadronthérapie car ils ajoutent une composante supplémentaire aux dépôts d'énergie hors du volume tumoral. La variation de l'impulsion du fragment de projectile est décrite dans la théorie de Goldhaber (GOLDHABER, 1974). Les déviations transverses et longitudinales de l'impulsion de la particule incidente se font selon une distribution normale de variance $\sigma^2 = \sigma_0^2 A_{\text{frag}} (A_{\text{proj}} - A_{\text{frag}}) / (A_{\text{proj}} - 1)$ avec A_{proj} et A_{frag} , les masses atomiques respectives du projectile avant l'impact et du fragment et $\sigma_0 \approx 90 \text{ MeV}/c$.

Les fragments de projectile ont généralement des parcours plus importants que le parcours résiduel de la particule incidente et sont émis à des angles relativement grands par rapport à la direction de la particule incidente. Cela se traduit notamment par une queue au-delà du pic de Bragg dans les profils longitudinaux. La figure 1.4 présente la contribution des réactions de fragmentation secondaires et tertiaires à la dose dans l'eau d'un faisceau d'ions ^{12}C de 330 MeV/u.

Par ailleurs, les fragments de cible, composés de particules chargées de courte portée et de TEL élevé ainsi que de neutrons, sont émis de manière quasi-isotrope par rapport au noyau cible impacté. Les particules de haut TEL vont entraîner des dépôts d'énergie localisés, de l'entrée de l'ion dans le patient jusqu'à la fin de son parcours. Les neutrons secondaires de basse énergie ont, quant à eux, un impact clinique important sur la dosimétrie du patient car ils peuvent produire des particules de TEL élevé en interagissant dans le patient, hors du site tumoral.

Les réactions de fragmentation sont inévitables et représentent un inconvénient dans la pratique clinique puisqu'elles tendent à dégrader un des principaux avantages des ions (en particulier pour les ions plus lourds que le proton). En effet, elles contribuent de manière notable à la dispersion de la dose autour de la trace du faisceau primaire et à une atténuation du faisceau incident, donc une diminution de la dose moyenne par ion incident dans le volume cible. Par ailleurs, la fragmentation impose une limitation dans le choix des ions constituant les faisceaux cliniques. En effet, les sections efficaces de fragmentation augmentent avec le nombre de nucléons qui composent le noyau du projectile. L'utilisation d'espèces ayant un numéro atomique élevé augmenterait le rapport de dose entre le pic de Bragg et le plateau en raison d'un MCS plus faible et une plus faible dispersion longitudinale. Cependant, les fragments de projectiles créés avec des faisceaux d'ions de charge importante dégradent considérablement la fin du parcours dans la matière, avec une nette augmentation de la contribution de la queue de fragmentation à la dose aux tissus sains situés en aval de la tumeur.

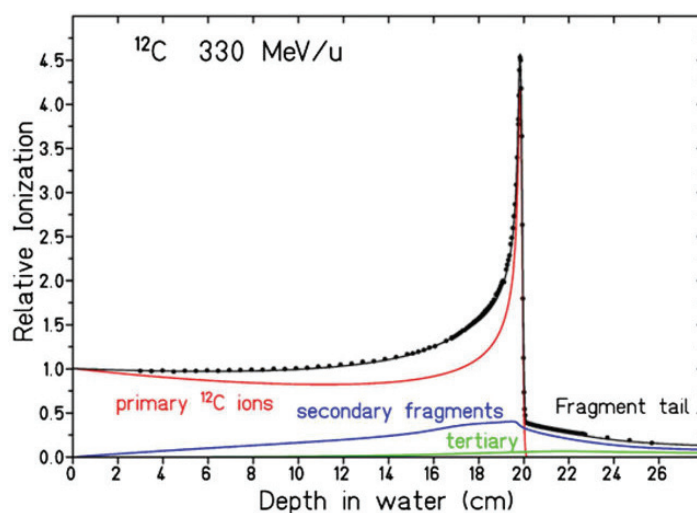


FIGURE 1.4 – Dose en profondeur d'un faisceau de ^{12}C de 330 MeV/u mesurée dans l'eau détaillant les composantes du faisceau primaire et des fragmentations secondaires et tertiaires, d'après (HAETTNER et al., 2013).

L'impact de la réaction de fragmentation ne constitue cependant pas la motivation principale quant à l'utilisation d'ions légers en hadronthérapie. En effet, l'EBR des particules diminue lorsque leur numéro atomique augmente au delà de $Z_1 = 6-8$ (KRAFT, 2000) (cf. 1.1.4). De plus, l'accélération des particules lourdes serait plus coûteuse en énergie et ajouterait des contraintes matérielles et de radioprotection supplémentaires sur les installations.

Dans cette section, nous avons vu que la pénétration des faisceaux d'ions dans la matière, et donc dans les patients, peut être contrôlée par le choix de l'ion dans une certaine limite et son énergie cinétique. Le paragraphe suivant présente la manière dont les ions sont produits et accélérés pour les applications cliniques d'hadronthérapie.

1.1.3 Production et accélération des ions

Les installations cliniques actuelles sont pensées et construites dans le but d'accueillir un grand nombre de patients et d'assurer la meilleure délivrance de faisceau possible afin de préserver le bénéfice de l'utilisation des ions. Pour répondre à ces objectifs, les centres sont équipés d'accélérateurs de particules permettant de fournir des faisceaux de forte intensité et certains de plusieurs salles de traitement. Le faisceau est dirigé vers les salles de traitement grâce à un système de transport du faisceau dans lequel son diamètre et son énergie sont ajustés pour appliquer une distribution de dose adaptée aux tumeurs.

1.1.3.1 Les accélérateurs

Il existe quatre principales technologies d'accélérateurs utilisées en clinique : les accélérateurs linéaires (LINACs), les cyclotrons, les synchro-cyclotrons et les synchrotrons combinés à un LINAC de faible énergie pour l'injection des ions. Lors de la construction d'un centre clinique, le choix de l'accélérateur dépend de l'espèce d'ion qui sera utilisée pour les traitements et de l'énergie à atteindre.

Le cyclotron est le premier accélérateur circulaire inventé par LAWRENCE et LIVINGSTON, 1932. Cette technologie est encore aujourd'hui la plus répandue dans le monde. Son principe est basé sur l'utilisation de deux électrodes semi-circulaires creuses (appelées *dees* en anglais par leur forme rappelant la lettre « d ») soumises à une tension alternative de haute fréquence et montées dans une chambre à vide. L'ensemble est soumis à un champ magnétique constant et normal par rapport au plan des *dees* grâce à un aimant comme le montre la figure 1.5a, qui présente un schéma de principe d'un cyclotron. Grâce à cette configuration, l'ion injecté au centre des *dees* subit une accélération lors de chaque passage d'un *dee* à l'autre. À l'intérieur des *dees*, l'ion suit une trajectoire circulaire en raison du champ magnétique, mais la vitesse étant plus grande à chaque nouvelle entrée dans un *dee*, le rayon de courbure augmente. Pour une révolution complète, le temps passé dans chaque *dee* est égal à la demi-période des oscillations électriques. La fréquence de révolution s'exprime donc selon l'équation suivante :

$$f = \frac{qB}{2\pi\gamma m_p} \quad (1.5)$$

avec B le champ magnétique, γ le facteur de Lorentz et q et m_p respectivement la charge et la masse de la particule.

Une fenêtre d'extraction de l'ion accéléré est placée sur la partie externe d'un des *dees*, à une position pour laquelle l'ion a atteint l'énergie souhaitée. Cependant, lorsque la vitesse des ions

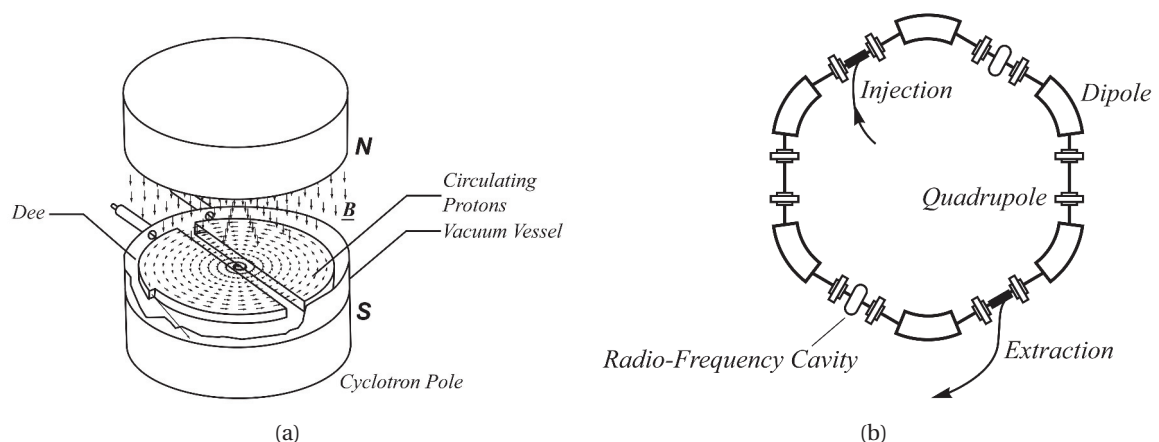


FIGURE 1.5 – Schémas de principe d'un cyclotron (1.5a) et d'un synchrotron (1.5b), extraits de (OWEN, LOMAX et JOLLY, 2016).

se rapproche de celle de la lumière, leur vitesse angulaire va diminuer en raison de phénomènes

relativistes. Une désynchronisation entre le passage de l'ion d'un *dee* à l'autre et le changement de polarisation des *dees* se produit alors. Grâce aux travaux sur la stabilité de phase de MCMILLAN, 1945, une nouvelle génération d'accélérateurs circulaires, appelés synchro-cyclotron, a été développée. La principale avancée technologique de ces accélérateurs est que l'accélération des ions est basée sur la variation de la fréquence du champ électrique, permettant ainsi de produire des ions de plusieurs centaines de MeV. De plus, l'accélération des ions est pulsée. Bien que le mode pulsé ne favorise pas la production de faisceaux intenses, il permet de regrouper les ions et de fournir un faisceau formé de paquets d'ions. L'énergie des ions extraits doit par la suite être dégradée avant d'arriver au niveau du patient. Pour cela, des absorbeurs en coin (majoritairement en graphite) sont habituellement utilisés.

Rapidement après le développement du synchro-cyclotron, le principe du synchrotron a été envisagé. La différence de conception avec les cyclotrons réside dans le fait que l'accélération des particules se fait dans un anneau pseudo-circulaire composé de sections droites (cf. Fig. 1.5b). Le champ magnétique servant de guide varie à mesure que les particules sont accélérées de manière à ce que leur rayon de courbure reste constant. La fréquence de révolution augmente au cours du cycle d'accélération, ce qui permet d'utiliser des aimants de taille réduite par rapport à ceux des cyclotrons, bien qu'il en faille davantage (notamment des quadrupoles) pour maintenir une forte focalisation périodique. Étant donné que le champ magnétique varie, il ne peut y avoir qu'une seule impulsion d'ions circulant dans chaque cycle d'accélération, contrairement aux cyclotrons. Pour pallier cette limitation, un nombre important d'ions sont accélérés en même temps, par paquet, ce qui induit que le régime de fonctionnement de ces machines est pulsé. Après la phase d'accélération, le champ magnétique est maintenu constant afin de pouvoir extraire les ions et les diriger vers les salles de traitement. Le principal avantage de cette technologie est que les paquets d'ions peuvent être extraits à des énergies variables, à chaque cycle d'accélération. Par conséquent l'utilisation de dégradeurs n'est pas nécessaire, ce qui réduit fortement les exigences en courant. De plus, les synchrotrons ont la capacité d'accélérer plus facilement des particules avec une plus grande rigidité magnétique. Pour cette raison, ce sont les seuls dispositifs utilisés en carbone thérapie à l'heure actuelle.

En hadronthérapie, d'autres méthodes d'accélération des ions, bien moins répandues que les précédentes existent. C'est le cas des accélérateurs à champ fixe et gradient alterné (Champ fixe et gradient alterné (*Fixed-Field alternating gradient*) (FFAG)) qui sont une sorte de cyclotron dont la particularité réside dans le fait que la variation du champ magnétique avec le rayon, change de polarité en fonction de l'azimut (KEIL, SESSLER et TRBOJEVIC, 2007). Ces accélérateurs permettent d'effectuer l'accélération des ions avec une fréquence de cycle de 1 kHz et une charge de paquet plus grande que celle des cyclotrons (OWEN et al., 2014). Toutefois, cette technologie est plus complexe et difficile à concevoir. Par ailleurs, les LINACs, dont l'invention est antérieure aux accélérateurs mentionnés précédemment, ont longtemps été écartés des solutions d'accélération des ions en raison de leur faible gradient d'accélération qui imposait d'importantes longueurs de sections accélératrices pour atteindre les énergies cliniques souhaitées. Cependant, des LINACs fonctionnant à des hautes fréquences, supérieures au GHz, permettant d'atteindre des accélérations aux environs de $20 \text{ MV}\cdot\text{m}^{-1}$ ont récemment été développés (AMALDI, BRACCINI et PUGGIONI, 2009). Le problème majeur rencontré avec les LINACs concerne l'injection des ions dans les cavités soumises à la haute fréquence. L'utilisation d'un quadrupôle et d'un tube de dérive permet une bonne transmission du faisceau dans le LINAC. Une autre approche consiste à utiliser un cyclotron de faible énergie comme injecteur. Enfin, d'autres méthodes telles que les accélérateurs à paroi diélectrique (CAPORASO et al., 2011) ou l'accélération des protons par laser (MACCHI, BORGHESI et PASSONI, 2013) sont explorées mais leur développement actuel ne permet pas une mise en application clinique.

Lors d'un traitement, l'irradiation doit couvrir l'ensemble du volume tumoral et y déposer l'énergie de manière homogène, hormis pour certains traitements qui nécessitent une dose plus importante dans une partie de la zone à traiter, notamment pour les zones radiorésistantes. Pour cela, la distribution de la dose doit être étendue à toute la tumeur. Il existe deux manières de mettre

en forme le faisceau pour l'adapter au volume tumoral : la diffusion passive du faisceau et le balayage actif par faisceaux fins (PBS, *Pencil Beam Scanning*). Les techniques de diffusion passive utilisent des systèmes de double diffusion ou des aimants oscillants (wobbler magnets) combinés à un diffuseur unique (KANAI, KAWACHI et HIRAOKA, 1991) pour produire un champ large de particules accélérées. Ce champ large est ensuite restreint à la taille de la tumeur grâce à des collimateurs personnalisés (compensateurs) et/ou à un système de collimation multi-lames. Pour étendre le pic de Bragg, une roue de modulation composée de différentes épaisseurs de matériau est introduite dans le faisceau afin de faire varier périodiquement le parcours des ions. Cette variation du parcours des ions en profondeur conduit à une accumulation de la dose dans les tissus précédemment traversés par des ions de plus grande énergie produisant une uniformisation de la dose en profondeur au niveau du volume irradié. Cette extension uniforme de la dose est appelée *Spread-Out Bragg peak* (SOBP). Par ailleurs, un filtre statique d'épaisseur variable (*ridge-filter*), est utilisé pour corriger les légères fluctuations de la dose dans le SOBP. Chaque roue modulatrice et filtre statique correspondent à un SOBP spécifique au patient et sont sélectionnés en fonction de la taille de la tumeur. Dans le cas de tumeurs proches de l'épidermique, l'ajustement du SOBP aux bords proximaux de la tumeur peut se faire grâce aux compensateurs (bolus) et systèmes de collimation mentionnés précédemment sont utilisés.

Les méthodes actives de balayage par faisceaux fins utilisent, quant à elles, des lentilles électromagnétiques pour produire un faisceau extrêmement focalisé. Celui-ci est ensuite dévié au moyen de deux dipôles magnétiques pour balayer l'ensemble du volume tumoral. Dans le cas d'un faisceau produit par un cyclotron, un dégradeur, des collimateurs ainsi que des compensateurs (bolus) sont utilisés pour contrôler le parcours des particules et assurer la distribution de dose souhaitée dans les trois dimensions. Lorsque l'accélérateur est un synchrotron, ces accessoires ne sont plus nécessaires car l'énergie de la particule peut être modifiée à chaque impulsion. De manière générale, les techniques PBS fournissent une meilleure distribution de dose que les méthodes passives et réduisent fortement la production de rayonnements secondaires, dont les neutrons, qui constituent un risque de cancers radio-induits (DURANTE et PAGANETTI, 2016) (cf. section 1.1.4). Cependant, la technique PBS n'est pas bien adaptée au traitement de volumes en mouvement tel que les poumons (BERT et DURANTE, 2011). En effet, si le mouvement du volume n'est pas pris en compte de manière adéquate, la distribution de dose planifiée peut être dégradée. Des techniques de limitation de l'impact des mouvements existent dont la technique appelée « Gating » qui consiste à synchroniser la délivrance du faisceau aux organes en mouvement à traiter et permet de limiter l'impact des mouvements durant le traitement du patient (MORI, KNOPF et UMEGAKI, 2018).

1.1.3.2 Structure temporelle des faisceaux d'ions

La structure temporelle des faisceaux d'ions est un point important dans le cadre de l'hadronthérapie, qui pose de fortes contraintes sur les paramètres et les performances des accélérateurs. En effet, l'intensité des faisceaux d'ions doit permettre d'atteindre des débits de dose de $1 \text{ Gy}\cdot\text{min}^{-1}$ pour un champ d'irradiation de $25\times 25 \text{ cm}^2$ à une profondeur de 30 cm (EICKHOFF, WEINRICH et ALONSO, 2012). Cela correspond à un débit de 10^{11} protons ou 3×10^9 ions carbone par seconde ($\sim 15 \text{ nA}$). Les accélérateurs mentionnés dans la section 1.1.3.1 permettent de fournir ces intensités de faisceau. Cependant leur structure temporelle est différente. Le régime de fonctionnement des accélérateurs est caractérisé par le cycle de service qui correspond à la proportion de temps durant lequel le faisceau est délivré lors d'une irradiation. La structure temporelle peut être décomposée en deux niveaux : la macrostructure et la microstructure qui font respectivement référence à des échelles temporelles différentes. Le tableau 1.1 présente la structure temporelle typique des cyclotrons, synchro-cyclotrons et synchrotrons utilisés en hadronthérapie. Les cyclotrons isochrones fonctionnent typiquement de manière continue avec une fréquence de paquets d'ions d'environ 20 à 100 MHz et un cycle de service de 10%. Les synchrotrons ont également un cycle de service de l'ordre de 10% mais fonctionnent en mode pulsé. Leur macrostructure s'étale sur une période de 1 à 10 s (injection, accélération et extraction) et leur microstructure comporte

des trains de paquets de 20 à 40 ns avec une période variant de 100 à 200 ns relative à la période de révolution des paquets dans l'anneau d'accélération et à la taille de ce dernier. Il est à noter que pour les synchrotrons accélérant des protons, ces temps sont environ 3 à 5 fois plus petits. Par ailleurs, les synchro-cyclotrons combinent une macrostructure de l'ordre de la milliseconde et une microstructure ayant une période d'environ 10-15 ns composée de paquets d'ions de quelques nanosecondes de largeur. Le cycle de service des synchrocyclotrons est donc d'environ 0,1%. Les LINACs quant à eux ont des facteurs d'occupation très courts avec des largeurs de paquets d'ions allant de la microseconde à la milliseconde pour des fréquences cycliques variant de quelques hertz à quelques centaines de hertz.

TABEAU 1.1 – Structures temporelles typiques de différents accélérateurs, adapté de (KRIMMER et al., 2018).

		synchrotron		cyclotron (IBA, Varian)	synchrocyclotron (S2C2, IBA)
		Carbon	Protons		
Intensité typique (ion·s ⁻¹)		10 ⁷	10 ⁹	10 ¹⁰	~10 ¹⁰
Macrostructure	Période (s)	1 - 10		∅	10 ⁻³
Microstructure	Largeur de paquet (ns)	20 - 50		0.5 - 2	8
	Période (ns)	100 - 200		10	16 (variable)
	Ions/paquet	2 - 5	200 - 500	200	4000

Cette section a présenté les différents types d'accélérateurs généralement utilisés ainsi que les particularités de leur structure temporelle. Les ions, une fois accélérés et acheminés jusqu'au patient avec l'énergie souhaitée, interagissent avec celui-ci. La section suivante se propose de décrire succinctement les effets biologiques des interactions ion-patient.

1.1.4 Effets biologiques des ions dans la matière

Les sections précédentes ont permis de mettre en avant l'intérêt balistique des ions pour le traitement des cancers mais ils procurent également des avantages du point de vue biologique. L'effet des radiations sur les tissus biologiques a largement été étudié depuis de nombreuses décennies et la grande majorité des études se base sur l'observation de la survie cellulaire en fonction de la dose absorbée, qui varie, de manière générale, selon une fonction de type exponentielle décroissante avec ou sans épaulement (cf. Fig 1.6). Plusieurs modèles mathématiques ont été proposés pour décrire ces courbes en fonction de l'état des connaissances (BODGI et al., 2016). Actuellement, le modèle le plus répandu est le modèle linéaire quadratique introduit par KELLERER et ROSSI, 1974, dont l'expression est la suivante :

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (1.6)$$

où αD (composante linéaire) est interprété comme les événements létaux causés par une collision due à la trace d'une particule et βD^2 (composante quadratique), ceux causés par deux traces différentes. Une autre interprétation proposée par CHADWICK et LEENHOUTS, 1973 définit αD comme la composante linéaire représentant les dommages irréparables de l'ADN directement létaux (cassures double-brins) et βD^2 , la composante quadratique correspondant aux dommages sublétaux. La capacité d'une cellule à se réparer est donnée par le rapport α/β . Plus celui-ci est faible, plus la cellule est radiorésistante. Cette information permet de statuer sur la nature précoce ou tardive de la réponse d'un tissu à un rayonnement et sur l'effet du fractionnement des séances d'irradiation. Afin de pouvoir quantifier l'efficacité d'un rayonnement et effectuer des intercomparaisons,

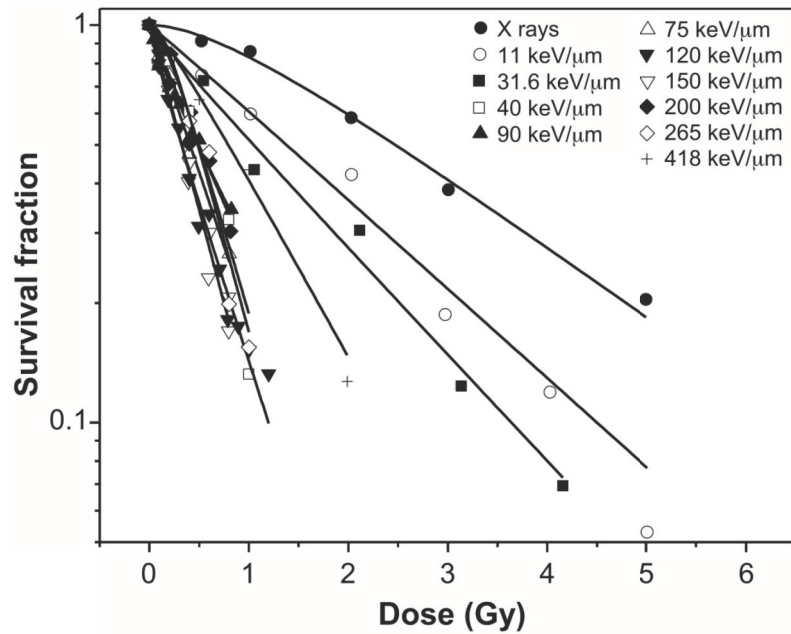


FIGURE 1.6 – Courbes de survie de cellules C3H10T1/2 irradiées par des rayons X et des protons de différents TEL, d'après (ZHAO et al., 2019).

la notion d'Efficacité Biologique Relative (EBR) a été introduite. L'EBR est généralement définie comme le rapport entre la dose absorbée (D_X) de rayonnements X (de 250 kV ou issus de la désintégration du ^{60}Co) et celle de la particule considérée ($D_{\text{particule}}$) conduisant au même taux de survie cellulaire :

$$EBR_{\text{isoeffet}} = \frac{D_X}{D_{\text{particule}}} \quad (1.7)$$

Différentes mesures expérimentales entre les effets de protons d'une large gamme d'énergie (65-250 MeV) et de rayons γ (^{60}Co) ont révélé une EBR moyenne de ~ 1.1 au centre du SOBP (SINCLAIR, 1962; ROBERTSON et al., 1994; PAGANETTI et al., 2002). Plus tard, des études plus affinées ont permis de mettre en avant la variabilité de l'EBR en fonction de l'effet et de l'énergie des protons (BELLI et al., 1989; YANG, 1999). En effet, la figure 1.6 montre que de manière générale l'EBR des protons augmente lorsque l'énergie des protons diminue, c'est-à-dire lorsque le TEL augmente. Cela permet de confirmer l'intérêt particulier de l'interaction des ions, notamment dans la zone du pic de Bragg, où les particules atteignent des TEL élevés. En revanche, ces courbes de survie mettent également en évidence une diminution de l'EBR des ions lorsqu'il atteignent des énergies très faibles. En effet, lorsque l'on compare les tracés des courbes de survie des protons ayant un TEL de 265 et 418 keV/ μm , on observe que la dose absorbée nécessaire pour obtenir un même taux de survie est plus importante pour des protons de très faible énergie (418 keV/ μm). Cela s'explique de la manière suivante :

- l'énergie déposée par un ion unique est plus importante que celle nécessaire pour détruire la cellule, ce qui conduit à une saturation de l'effet (phénomène d'*overkill*),
- avec des particules de haut TEL, les fluences requises pour déposer quelques grays deviennent très faibles et une partie des cellules du tissu peut ne pas être touchée, ce qui conduit à une perte d'efficacité de l'irradiation.

Les figures 1.7a et 1.7b montrent la variation de l'EBR en fonction du TEL des particules. Elles permettent d'évaluer le TEL au-delà duquel l'EBR diminue. Comme évoqué dans la section 1.1.2, l'utilisation d'ions possédant un numéro atomique élevé ont un TEL plus important aussi bien dans la région du pic de Bragg que dans les tissus sains traversés. Or, en clinique, un des objectifs principaux de la radiothérapie est de délivrer la dose absorbée au volume tumoral tout en épargnant au maximum les tissus sains afin d'éviter les complications telles que les cancers

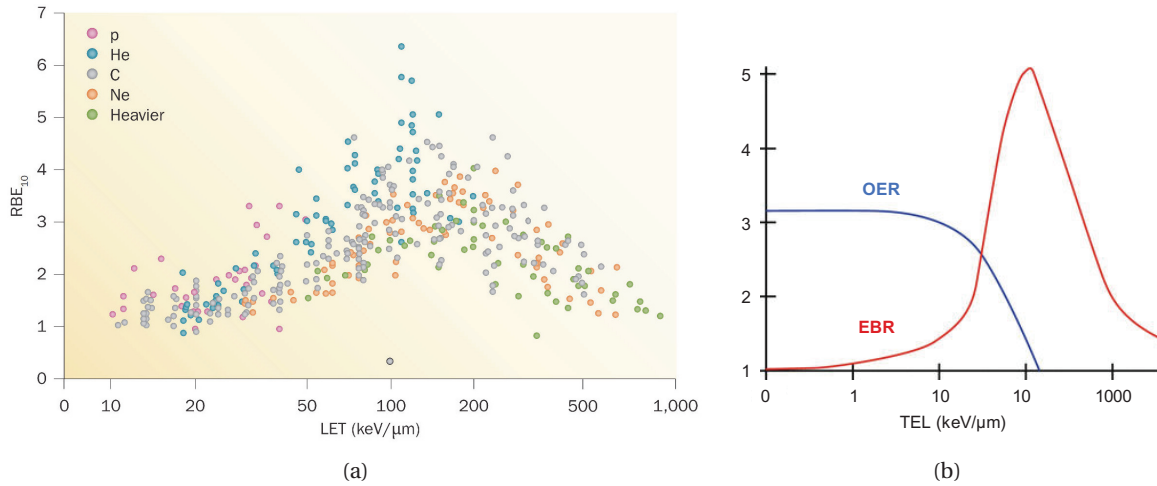


FIGURE 1.7 – a) EBR correspondant à une fraction survivante de 10% en fonction du TEL pour différentes espèces d'ions (LOEFFLER et DURANTE, 2013). b) Évolution de l'EBR et de l'OER en fonction du TEL de la particule incidente (CHANG et al., 2014).

radio-induits. L'efficacité anti-tumorale et la toxicité d'une irradiation peut être prédite par les modèles TCP (*Tumor Control Probability*) et NTCP (*Normal Tissue Complication Probability*) qui sont basés sur des modèles radiobiologiques de survie cellulaire post-irradiation plus ou moins complexes (NURAINI et WIDITA, 2019). Par ailleurs, les réactions de fragmentation nucléaire sont à l'origine d'émissions secondaires dont les neutrons et les rayons gamma prompts. Plusieurs études expérimentales et de simulation visant à déterminer la fluence des neutrons et leur contribution à la dose absorbée en hadronthérapie ont permis de mettre en avant que les neutrons peuvent être à l'origine de dépôts d'énergie hors du volume à traiter (XU, BEDNARZ et PAGANETTI, 2008; SCHNEIDER et HÄLG, 2015; TRINKL et al., 2017). Bien que la contribution des neutrons à la dose absorbée soit faible, leur efficacité biologique est telle que même une faible dose absorbée peut entraîner des effets secondaires chez les patients, le plus sévère étant l'induction d'un second cancer. Les études dosimétriques montrent que la dose absorbée hors champ des neutrons décroît fortement en fonction de la distance au champ d'irradiation et que de manière générale, les techniques de radiothérapie photons de haute énergie (> 15 MV) génèrent des doses équivalentes neutrons ($\text{mSv}\cdot\text{Gy}^{-1}$) plus importantes que les techniques d'hadronthérapie (SCHARDT et al., 2006; HÄLG et al., 2014; YONAI et MATSUMOTO, 2021). Par ailleurs, ces études montrent également que pour les modalités d'hadronthérapie, les systèmes de diffusion passive produisent des doses équivalentes neutron plus importantes que les systèmes de balayage actifs.

Au-delà de la considération de l'EBR des particules et de leur toxicité, la sensibilité des tissus aux radiations varie selon plusieurs facteurs techniques et biologiques (PETERS et al., 1982). Parmi eux, l'oxygénation des cellules joue un rôle important dans leur radiorésistance. Plusieurs hypothèses sur ses effets existent dont l'une qui présume que lorsque l'approvisionnement des cellules en oxygène devient inadéquat (cellules hypoxiques), la production des radicaux libres (notamment H^\bullet et OH^\bullet) formés suite à l'interaction des rayonnements et particules avec le milieu diminue (SEMENZA, 2007). Cela entraîne une diminution des dommages à l'ADN. La notion d'*Oxygen Enhancement Ratio* (OER) permet de mesurer l'impact de l'oxygénation des tissus sur l'efficacité d'une irradiation donnée. L'OER se définit comme le rapport des doses absorbées D_{p_1} et D_{p_2} données avec des conditions de pression partielle d'oxygène différentes et conduisant au même effet biologique :

$$OER = \frac{D_{p_1}}{D_{p_2}} \quad (1.8)$$

avec D_{p_1} , D_{p_2} les doses absorbées aux pressions partielles d'oxygène p_1 (hypoxie) et p_2 (normoxie), où $p_1 \leq p_2$. En radiothérapie conventionnelle utilisant des rayons X, l'OER d'un tissu en conditions normale d'oxygénation et privé d'oxygène varie entre 2.5 et 3 (WENZL et WILKENS, 2011).

L'hadronthérapie présente l'avantage de réduire l'OER grâce aux TEL élevés des ions contrairement aux ionisations éparses des photons. La figure 1.7b présente l'allure de l'OER en fonction du TEL des particules, qui subit une forte décroissance pour des TEL $> 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ jusqu'à atteindre une valeur proche de 1 au-delà de $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$. La diminution de l'OER peut être attribuée aux phénomènes de recombinaison des radicaux libres lorsqu'ils sont suffisamment proches et à la production d'oxygène sur le parcours des ions (BAVERSTOCK et BURNS, 1976; TINGANELLI et al., 2015).

Afin de traiter les patients dans les meilleures conditions, des systèmes de planification des traitements (*Treatment Planning Systems*) sont utilisés. Dans le cas des traitements en protons, la valeur de l'EBR_{protons} généralement implémentée dans les TPS est de 1.1, correspondant à l'EBR moyenne au centre du SOBP (JONES et al., 2007). Selon l'ICRU le produit de la dose absorbée et de l'EBR_{protons} est appelé *RBE-weighted absorbed dose* (D_{RBE}). Cependant, la valeur fixe de l'EBR fait l'objet de débats depuis plusieurs années (PAGANETTI, 2014; JONES, 2016; WILLERS et al., 2018). D'autre part, pour les ions plus lourds, l'ICRU et l'IAEA recommandent une pondération de la dose absorbée par un facteur variable. Pour le calcul de dose pondérée, plusieurs modèles ont été implémentés en clinique. Historiquement une première technique basée sur le modèle linéaire quadratique a été utilisée. Par la suite, un modèle développé par l'Institut National de Sciences Radiobiologique (NIRS, Japon) et basé sur la combinaison de données radiobiologiques obtenues lors d'expériences de mort cellulaire *in-vitro* et d'une irradiation clinique par faisceau de neutrons (IAEA, 2008) a également été exploité. Actuellement, ces premiers modèles ont été remplacés par deux modèles plus performants. Un modèle biophysique nommé *Local Effect Model* (LEM) capable de prédire l'EBR pour différents ions et différents types de tumeurs a été développé par le centre GSI Helmholtz (Allemagne) et est désormais implémenté dans les TPS de plusieurs centres d'hadronthérapie en Europe. Le modèle considère que le noyau cellulaire constitue le volume sensible dans lequel le nombre d'évènements létaux est calculé à partir des doses déposées à l'échelle nanométrique. Son concept repose sur le transfert des données de survie cellulaire connues pour les photons aux ions et ne dépend donc que de la dose déposée (KRÄMER et SCHOLZ, 2000). Plus récemment, le NIRS a développé un autre modèle biophysique appelé *modified Microdosimetric-kinetic model* (mMKM) fondé sur l'approche MKM proposée par HAWKINS, 1998 en effectuant un calcul de dose à l'aide d'un modèle de dose radiale autour de la trace des ions afin d'optimiser la planification des traitements par balayage actif du faisceau d'ions (INANIWA et al., 2015). Enfin, d'autres modèles sont en cours de développement pour répondre à plusieurs faiblesses des deux autres modèles biophysiques (LEM et mMKM). C'est le cas du modèle multi-échelle NanOx qui, contrairement à ses prédécesseurs, se base sur une théorie entièrement stochastique des dépôts d'énergie aux échelles micro et nanométriques (CUNHA et al., 2017).

Pour conclure cette section, les ions offrent une EBR plus élevée que celle des rayonnements X. Cela représente un avantage important pour le traitement des tumeurs radiorésistantes. L'efficacité biologique des ions augmente avec leur numéro atomique pour un TEL donné. Au delà d'une valeur de TEL située entre ~ 100 et $\sim 150 \text{ keV}/\mu\text{m}^{-1}$ l'EBR diminue en raison du phénomène d'*overkill* des cellules (ZEMAN, 2012). De nombreuses études radiobiologiques tendent à montrer que les ions ^{12}C et ^{16}O ainsi que les particules α constituent un bon compromis entre leur EBR au sein des tumeurs et les tolérances acceptables des effets sur les tissus sains traversés. Bien que moins intéressants du point de vue radiobiologique, les protons sont majoritairement exploités dans les installations cliniques en raison de la contribution plus faible de la queue de fragmentation à la dose et du coup de production et d'accélération d'espèces d'ions plus lourdes.

1.1.5 L'incertitude sur le parcours des ions : un enjeu majeur

Le principal objectif de toute technique de radiothérapie est de réaliser une délivrance précise de la dose absorbée prescrite dans le volume tumoral tout en épargnant au mieux les tissus environnants. Bien que les faisceaux d'ions présentent un très net avantage balistique en comparaison aux faisceaux de photons (cf. 1.1.2), le gradient de dose dans la région du pic de Bragg peut avoir un impact important sur le traitement des tumeurs. En effet, comme le montre la figure cette forte

variation de la dose absorbée en fonction de la profondeur nécessite une connaissance précise de la position du pic de Bragg au cours des traitements car un décalage de quelques millimètres entre la planification du traitement et l'irradiation peut entraîner à la fois une perte de couverture de la tumeur et un surdosage dans les tissus sains. Cette figure montre également que dans le cas d'un faisceau de photons, une même incertitude due par exemple à une évolution morphologique aura un impact moindre sur la distribution de dose absorbée. Les sources d'incertitude

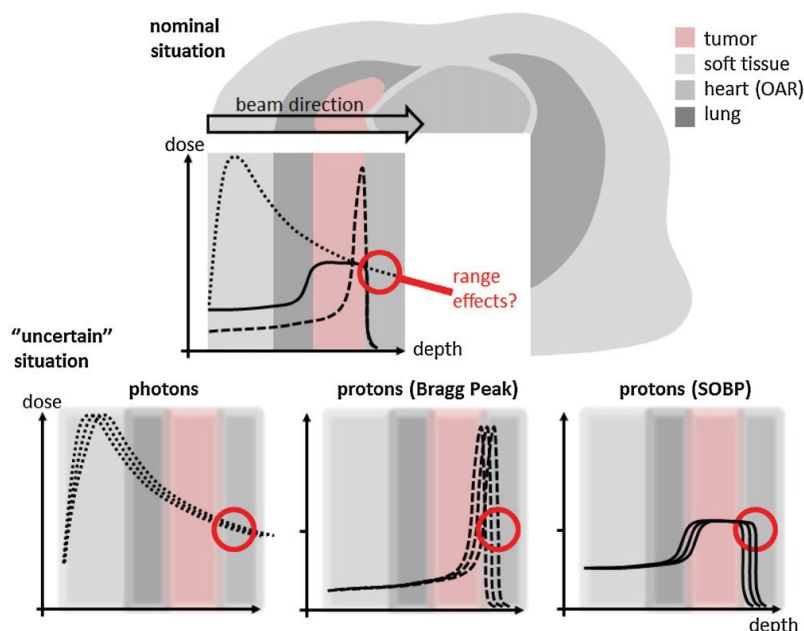


FIGURE 1.8 – En haut : Schéma présentant les avantages dosimétriques d'un traitement par faisceau de protons mono-énergétique (trait discontinu) ou par étalement du pic de Bragg (trait plein) par rapport à un faisceau de photons (pointillés). En bas : Influence des incertitudes sur la distribution de dose absorbée en profondeur, d'après (KNOPF et LOMAX, 2013).

sur le parcours des ions sont liées aux technologies utilisées, à la planification du traitement, au positionnement du patient ainsi qu'aux changements morphologiques du patient d'une séance d'irradiation à l'autre. Paganetti a effectué un travail de recensement et d'estimation de l'impact des sources d'erreurs sur la précision du parcours des ions, pour le cas des protons (PAGANETTI, 2012). Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 1.2.

Une première source d'incertitude provient de l'imagerie tomodensitométrique, ou CT (*Computed Tomography*), qui fournit une image 3D du patient correspondant à l'atténuation des photons dans ce dernier par rapport à l'eau (unité Hounsfield). Cette carte d'atténuation est ensuite traduite en termes de pouvoir d'arrêt relatif, pour les méthodes de calcul de dose analytiques, ou en densité de tissus pour celles basées sur une approche Monte Carlo (MC). Cependant, la conversion des unités Hounsfield en densité de tissus ou en pouvoir d'arrêt génère des incertitudes en raison des processus d'interactions physiques qui diffèrent entre les ions et les photons. Une image obtenue à partir d'un faisceau de protons pourrait permettre de calculer les densités électroniques avec plus de précision (TESTA et al., 2013; RINALDI et al., 2014; CASSETTA et al., 2019). Un autre moyen de réduire cette incertitude est de réaliser une tomodensitométrie de type *Dual Energy* pour améliorer l'information de l'image (YANG et al., 2010; HÜNEMOHR et al., 2014). Par ailleurs, il existe une incertitude d'environ 1,5% liée au calcul du parcours des ions dans le patient en raison de l'incertitude sur la valeur de l'énergie moyenne d'excitation. De plus, la présence d'un compensateur dans le faisceau peut constituer une source d'erreur sur la position du pic de Bragg lorsque sa conception n'est pas adaptée.

D'autres sources d'incertitude sont issues du patient. En effet, celui-ci peut subir des modifications anatomiques et physiologiques tout au long de son traitement comme par exemple un amincissement général, la variation de la taille de la tumeur ou une variation du remplissage de

la vessie, du rectum ou des cavités nasales. Par ailleurs, certains organes, comme les poumons (ÖDÉN et al., 2017) ou le cœur, sont naturellement en mouvement constant et peuvent être à l'origine d'une modification du parcours des ions. Enfin, des erreurs systématiques lors du repositionnement du patient entre chaque séance peuvent également accentuer l'incertitude sur le parcours des ions.

Afin de limiter l'impact de ces incertitudes sur la bonne prise en charge des patients, les traitements sont planifiés en prenant en compte des marges de sécurité afin d'assurer l'irradiation totale de la tumeur. Ainsi le volume irradié (*Planning Target Volume*) est plus grand que celui de la prescription (*Clinical Target Volume*). En protonthérapie, ces marges sont typiquement de l'ordre de 2,5 – 3% du parcours des ions (+2-3 mm) (PAGANETTI, 2012). Par ailleurs, la stratégie d'irradiation optimale consiste à utiliser une incidence de faisceau unique afin de réduire le volume de tissu sains irradiés. Cependant, le fort gradient de dose distale à la fin du parcours des ions combiné aux incertitudes de parcours est une source de danger pour les organes à risque (OARs) situés juste en aval de la tumeur par rapport au faisceau d'ions. Afin de protéger les OARs, les stratégies de planification appliquées en routine clinique sont basées sur des irradiations à champs multiples (ALBERTINI, HUG et LOMAX, 2010) qui conduisent à une irradiation d'un plus grand volume de tissus sains. Toutes ces sources d'incertitudes constituent un frein à l'exploitation du bénéfice balistique des faisceaux d'ions. La réduction des marges de sécurité et l'élaboration de plans de traitement épargnant mieux les tissus sains peut se faire par le biais d'une amélioration de la précision de la planification des traitements mais également en contrôlant le parcours des ions en temps réel. La section suivante présente l'état de l'art sur les techniques de contrôle du parcours des ions actuellement développées dans le monde et se termine par une introduction du sujet de la thèse.

TABLEAU 1.2 – Tableau adapté de PAGANETTI, 2012 présentant une estimation des incertitudes de parcours des protons, de leurs sources et du potentiel de réduction de ces incertitudes par simulation Monte Carlo. Les valeurs estimées sont basées sur les études de CHVETSOV et PAIGE, 2010, SCHAFFNER et PEDRONI, 1998, MATSUFUJI et al., 1998, ESPAÑA et PAGANETTI, 2010; ESPAÑA et PAGANETTI, 2011, BERGER et al., 2016, HIRAOKA et al., 1994, KUMAZAKI et al., 2007, SAWAKUCHI et al., 2008, BEDNARZ, DAARTZ et PAGANETTI, 2010; BEDNARZ et al., 2011 et URIE et al., 1986. Ces estimations sont des valeurs moyennes avec une déviation standard de 1.5. Les cas extrêmes peuvent présenter des incertitudes plus grandes.

Source d'incertitude sur le parcours dans le patient	Incertitude sur le parcours sans Monte Carlo	Incertitude sur le parcours avec Monte Carlo
Indépendante du calcul de dose		
Incertitude de mesure dans l'eau lors du commissioning	± 0.3 mm	± 0.3 mm
Conception du compensateur	± 0.2 mm	± 0.2 mm
Reproductibilité du faisceau	± 0.2 mm	± 0.2 mm
Configuration du patient	± 0.7 mm	± 0.7 mm
Calcul de dose		
Biologie (toujours positif) ^	+~0.8%	+~0.8%
Imagerie CT et calibration	± 0.5%	± 0.5%
Conversion CT-tissu (excluant les valeurs I)	± 0.5%	± 0.2%
Taille de grille CT	± 0.3%	± 0.3%
Énergie moyenne d'excitation (valeurs I) dans les tissus	± 1.5%	± 1.5%
Dégradation du parcours : inhomogénéités complexes	-0.7%	± 0.1%
Dégradation du parcours : inhomogénéités locales latérales *	± 2.5%	± 0.1%
Total (à l'exclusion de * et ^)	2.7% + 1.2 mm	2.4% + 1.2 mm
Total (à l'exclusion de ^)	4.6% + 1.2 mm	2.4% + 1.2 mm

1.2 Techniques de monitoring des faisceaux d'ions en hadronthérapie

Lors de l'irradiation d'un patient, les ions primaires sont totalement stoppés dans ce dernier. Le contrôle du parcours des ions est rendu possible par la détection des émissions secondaires. En effet, les réactions nucléaires subies par les ions incidents peuvent avoir lieu de l'entrée de l'ion dans le patient jusqu'à la région du pic de Bragg, quelques millimètres avant la fin du parcours lorsque l'énergie dans le système centre de masse noyau projectile - noyau cible devient inférieure à la barrière coulombienne. Les rayons γ prompts constituent l'une des émissions présentant un intérêt pour le monitoring des faisceaux d'ions. Dans cette section, les propriétés physiques de ces rayonnements sont exposées. Les techniques actuelles développées pour leur détection ainsi que les autres techniques envisagées pour le monitoring des faisceaux d'ions en hadronthérapie sont ensuite détaillées. Enfin, le contexte de ce travail de thèse et les projets dans lesquels il s'inscrit sont présentés.

1.2.1 Propriétés des rayons γ prompts

Les rayons gamma prompts (que nous appellerons par la suite gammas prompts ou PGs) présentent plusieurs propriétés qui peuvent être exploitées pour retrouver la position d'interaction des ions dans le patient. La figure 1.9 présente les distributions longitudinales des points d'émission des gammas prompts, des neutrons et des protons secondaires ainsi que le spectre en énergie des PGs émis pour un faisceau de protons de 160 MeV. Il est à noter que des émetteurs β^+ , générant des gammas d'annihilation, sont également produits lors des réactions nucléaires. Cette figure met en avant la corrélation entre la partie distale du profil en profondeur d'émission des rayonnements secondaires et la position du pic de Bragg.

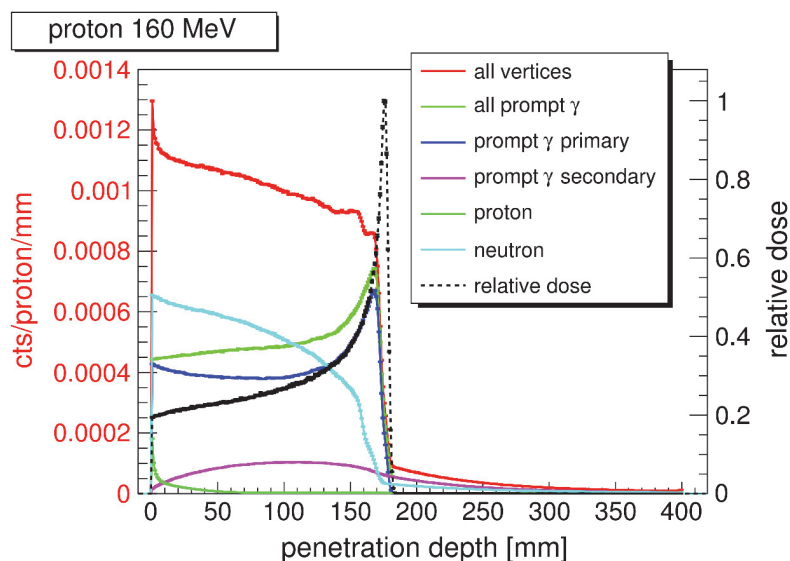


FIGURE 1.9 – Profils en profondeur des points d'émission des rayonnements secondaires ayant une énergie supérieure à 1 MeV sortant d'un cylindre d'eau (longueur = 40 cm, diamètre = 15 cm) pour un faisceau de protons de 160 MeV. Les distributions ont été obtenues par simulation Geant4.10 (KRIMMER et al., 2018).

Les PGs étant émis à des temps très inférieurs à la ps (sauf de très rares exceptions sur lesquelles nous reviendrons au chapitre 4), leur point d'émission est donc confondu avec le lieu de la réaction nucléaire. Comme ils sont par ailleurs très pénétrants, leur probabilité de sortir du patient sans interagir est élevée. En revanche, bien que les émissions des neutrons secondaires soient également promptes, la conservation de l'information sur leur direction initiale lorsqu'ils traversent une cible est peu probable. Les protons secondaires ont quant à eux une faible probabilité de sortir du patient en profondeur. Malgré cet inconvénient, les travaux de HENRIQUET et al., 2012 ont montré que, dans le cas des ions ^{12}C , les protons secondaires ont une probabilité élevée de ressortir

tir du patient contrairement au cas des protons incidents et que les profils de vertex d'interaction reconstruits après détection par trajectométrie aux angles avant fournissent une information sur le parcours des ions. Sur base de ces résultats, un système de détection des particules secondaires a été conçu pour le monitoring en ligne de la dose des faisceaux d'ions par une équipe italienne. Les tests expérimentaux menés sur un fantôme en polyméthylmétacrylate (PMMA) de 2,5 cm de rayon avec un faisceau de ^{12}C de 220 MeV/u ont montré un bon accord entre le profil des protons secondaires reconstruits et le profil de dose (TRAINI et al., 2017). Cette étude ne mentionne cependant pas le nombre d'ions incidents nécessaires pour obtenir ce profil.

Le rendement de production des PGs varie en fonction du type et de l'énergie de l'ion, et de la cible. Afin d'établir un ordre de grandeur du taux de production des PGs, ROBERT et al., 2013 a établi par simulation, à l'aide du code FLUKA (version 2012), de l'interaction du faisceau de protons de 134 MeV dans une cible de PMMA ($60 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$) que le taux de photons supérieurs à 1 MeV sortant de la cible est d'environ 5%. Les résultats de ROBERT et al., 2013 montrent également que le rendement des neutrons en sortie de cible est légèrement supérieur ($\sim 12\%$). Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par SMEETS et al., 2012 en simulant l'interaction d'un faisceau d'ions de 160 MeV dans un fantôme de PMMA cylindrique. En ce qui concerne les faisceaux de ^{12}C , Robert et al. ont obtenu un taux de production des PGs d'environ 44% pour une énergie de 260 MeV/u. Celui des protons et neutrons secondaires augmente également. L'augmentation du rendement de production des neutrons a également été observée par GUNZERT-MARX et al., 2008 lors d'une comparaison de l'interaction d'un faisceau de protons de 177 MeV/u et d'un faisceau de ^{12}C de 200 MeV/u dans l'eau. Des mesures expérimentales de rendement de production des PGs ont également été effectuées par PINTO et al., 2015 avec des faisceaux de protons de 160 MeV et de ^{12}C de 95, 300 et 310 MeV $\cdot\text{u}^{-1}$.

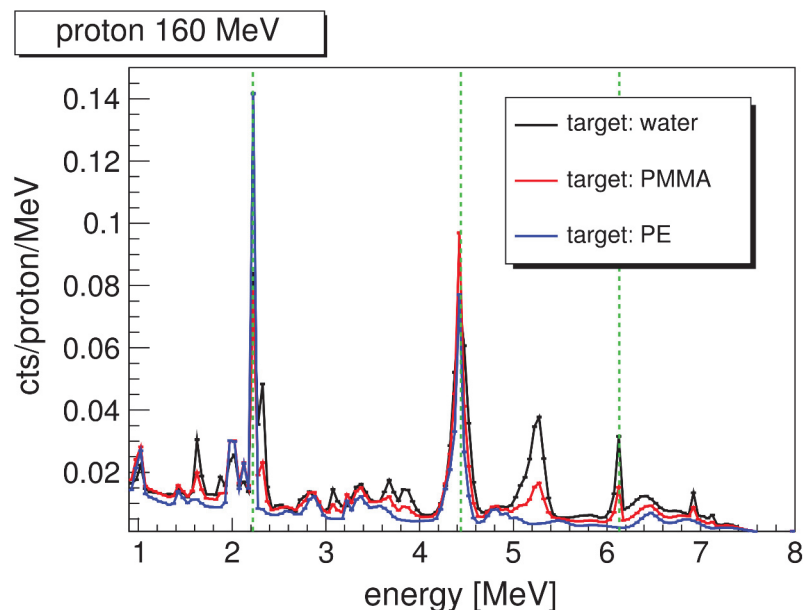


FIGURE 1.10 – Spectres en énergie des PGs émis depuis des cylindres (longueur = 40 cm, diamètre = 15 cm) d'eau, de PMMA et de polyéthylène irradiés par un faisceau de protons de 160 MeV (simulations Geant4 version 10). (KRIMMER et al., 2018).

Les PGs sont émis dans toutes les directions et dans une large gamme d'énergie, allant de la centaine de keV à ~ 8 MeV, comme le montre la figure 1.10. Le spectre en énergie est constitué d'une composante continue accompagnée de raies correspondant à des transitions entre niveaux d'excitation nucléaire (e.g. ^{16}O (6.13 MeV) et ^{12}C (4.44 MeV)) ainsi qu'à la capture neutronique par l'hydrogène (2.2 MeV correspondant à l'énergie de liaison du deutérium). À noter que ces photons de 2,2 MeV ne sont pas corrélés au parcours des ions puisqu'ils sont générés par les neutrons secondaires.

TABLEAU 1.3 – Modalités PG classées en fonction des propriétés des PG utilisées. Les « check marks » entre parenthèses signifient que le temps de vol ou la mesure de l'énergie ne sont pas indispensables. Adapté de (KRIMMER et al., 2018).

Caract.	Systèmes d'imagerie			Systèmes non imageant		
	Collimation physique	Collimation électronique	PG Time Imaging	PG Timing (PGT)	PG Peak Integral (PGPI)	PG Spectroscopy (PGS)
Position	✓	✓				
Énergie	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	✓
TOF	(✓)	(✓)	✓	✓	✓	(✓)

L'information sur le temps de vol (TOF) des PGs est également une caractéristique qui peut être exploitée pour le monitoring des faisceaux d'ions. En effet, la largeur des distributions temporelles permet d'obtenir une information sur le parcours des ions pour des faisceaux d'énergies différentes (KRIMMER et al., 2018). Par ailleurs, il est possible de distinguer deux positions d'interaction d'un même faisceau (PINTO et al., 2015) comme l'illustrent respectivement les figures 1.11a et 1.11b. De plus, Pinto et al. (figure 1.11b) ont vérifié par mesure expérimentale que la fraction du spectre de temps correspondant à l'arrivée des PGs peut être discriminée. La sélection temporelle des évènements constitue ainsi une solution pour faciliter la distinction des PGs parmi les émissions secondaires. Enfin, l'information temporelle peut être exploitée directement pour observer des décalages sur le parcours des ions. Plusieurs approches détaillées dans les paragraphes suivants utilisent cette information en vue de contrôler le parcours des ions.

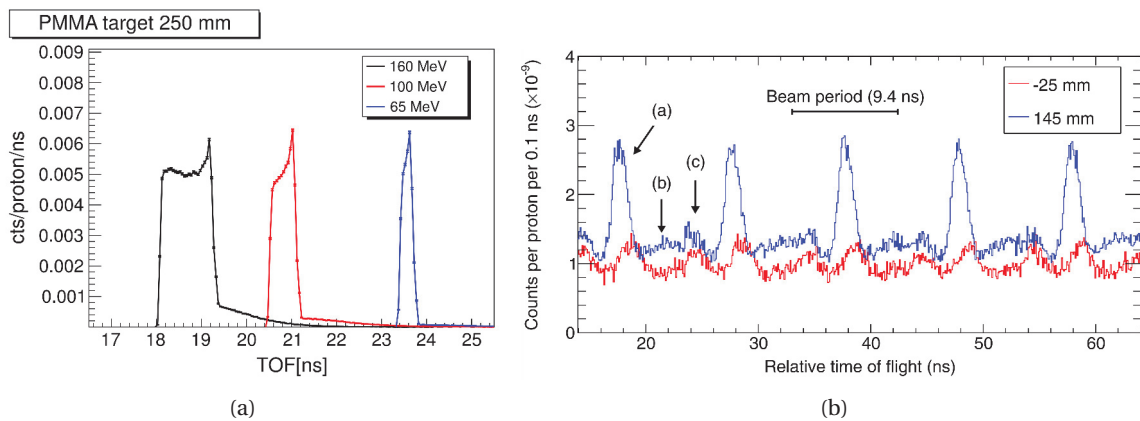


FIGURE 1.11 – 1.11a Spectre de temps de vol des PGs sortant d'une cible en PMMA avec des faisceaux de protons de 65, 100 et 160 MeV obtenu par simulation (KRIMMER et al., 2018). 1.11b Comparaison de deux spectres de temps de vol mesurés à 25 mm en amont de la cible et 145 mm de profondeur dans la cible pour un faisceau de protons de 160 MeV. Les PGs (a), les autres évènements secondaires induits (b) et les évènements de bruit provenant de la sortie du faisceau (c) sont indiqués par des flèches (PINTO et al., 2015).

Les modalités de détection des PGs développées dans le monde exploitent une ou plusieurs de leurs propriétés. Le tableau 1.3 présente les différents systèmes d'imagerie et les propriétés des PGs sur lesquelles repose chaque technique pour leur profil d'émission. Les « check marks » correspondent à une information utile pour la technique mais non indispensable.

1.2.2 Détection des γ prompts

Prompt Gamma Imaging (PGI) :

Le principe de cette technique est d'exploiter la corrélation entre le profil longitudinal des PGs et la distribution de dose pour retrouver la position du pic de Bragg selon une ou plusieurs dimensions, à une position de faisceau et une énergie données. Cependant, la distinction du signal des PGs parmi le bruit de fond induit principalement par les neutrons secondaires représente un réel défi, au même titre que l'absorption des PGs sur une large gamme d'énergie. Les gamma-caméras médicales actuelles ne sont pas adaptées à la détection de tels rayonnements dans un environnement à bruit de fond élevé. Pour cette raison, deux types de caméras ont été développées ces dernières années : les caméras collimatées et Compton.

Les caméras collimatées sont basées sur le principe des caméras Anger utilisées en imagerie médicale. La projection 1D des photons émis selon un certain angle d'acceptance par rapport à la direction du faisceau est mesurée grâce à un détecteur absorbant les PGs. La production de ces derniers étant un processus relativement rare, son efficacité de détection doit être optimale. Cette caractéristique est d'autant plus importante que le détecteur, également appelé absorbeur, est placé en aval d'un système de collimation par rapport à la cible. Celui-ci assure la sélection angulaire des événements mais impacte fortement la sensibilité du système. Un compromis entre résolution spatiale et statistique de comptage doit être trouvé pour atteindre une efficacité de détection permettant de tendre vers une précision millimétrique sur le parcours à l'échelle d'un spot de faisceau d'ions. En effet, les techniques de délivrance active produisent des micro-faisceaux mono-énergétiques indépendants pour effectuer un balayage voxel à voxel de la tumeur. Un contrôle de la position des ions spot par spot est donc la solution idéale pour réduire l'incertitude sur le parcours des ions au cours du traitement. Cependant, l'intensité moyenne des faisceaux de protons est d'environ 2 nA durant l'irradiation d'un spot, soit $1,2 \cdot 10^{10}$ protons \cdot s $^{-1}$ sur 1 à 10 ms. Pour les faisceaux d'ions ^{12}C , 10^5 ions sont nécessaires pour un spot de même durée que celle des protons. Compte tenu de la faible probabilité d'émission des PGs, l'efficacité de détection des PGs émis dans le champ de vue des systèmes collimatés pour une utilisation en conditions clinique doit atteindre $4 \cdot 10^{-4}$ /proton incident afin d'obtenir une statistique de comptage suffisante (PRIEGNITZ et al., 2015). Une technique consistant à regrouper des spots de faisceaux voisins permet d'augmenter la statistique de comptage au détriment de la précision de la localisation des protons dans la tumeur (XIE et al., 2017).

En ce qui concerne la collimation des systèmes, trois géométries ont actuellement été proposées. La configuration *pinhole* proposée par Kim et al. (KIM, 2009) consiste en un collimateur épais et dense percé d'un trou de faible dimension (5 mm). Ce type de collimation couplé à un scintillateur d'iodure de césium dopé au thallium (CsI-Tl) a permis de détecter expérimentalement des variations sur le parcours des ions de ~ 1 mm pendant une irradiation de 30 s avec un faisceau de protons de 40 MeV et d'intensité 1 nA. Cette performance montre une excellente résolution spatiale atteinte au détriment de l'efficacité de détection. Par la suite, une configuration de collimation composée d'une fente simple (KES) a été proposée par Smeets et al. (SMEETS et al., 2012).

Une caméra basée sur ce système de collimation couplé à des absorbeurs en LYSO (Lutetium Yttrium Orthosilicate) lus par des photomultiplicateurs en silicium (SiPM) a été commercialisée par la société IBA. L'étude expérimentale de Perali et al. (PERALI et al., 2014) a montré qu'une précision de 4 mm (2σ) peut être atteinte pour une statistique de comptage de l'ordre de 10^8 protons (160 MeV). En revanche cette précision sur le parcours des ions se dégrade dans le cas de cibles hétérogènes. Des cavités de faible densité électronique inférieures à 7 mm sont difficilement identifiables (PRIEGNITZ et al., 2015).

La troisième géométrie de collimateur est constituée de fentes parallèles multiples (MPS) séparées de plaques denses (tungstène) et permet d'atteindre une précision < 2 mm (MIN et al., 2012; PINTO et al., 2015). Le prototype développé au sein de l'IP2I, détaillé dans la section 2.1, inclut la mesure de temps de vol pour la réjection du bruit de fond. Une étude de comparaison expérimentale

tale des collimateurs KES et MPS pour l'imagerie 1D du parcours des ions, réalisée par SMEETS et al., 2016, a mis en avant que leurs performances sont similaires en termes de précision de reconstruction de la position du pic de Bragg et de résolution spatiale. Bien que les conclusions présentées dans cette étude prêtent à confusion, l'efficacité géométrique d'une caméra équipée d'un collimateur KES ou MPS est comparable. Du point de vue de l'encombrement, les collimateurs KES semblent plus adaptés à une conception de caméra compacte. En revanche, le collimateur MPS présente de meilleures performances pour la mesure à l'entrée du faisceau dans la cible dans le contexte d'une imagerie plus étendue du faisceau avec une mesure de la trace entière des ions (SMEETS et al., 2016).

Plus récemment, une conception de collimation formée de nombreuses fentes de type KES a été développée (READY, 2016). L'agencement de ces fentes permet une imagerie 2D du faisceau. Les PGs sont absorbés dans un détecteur LFS (*Lutetium Fine Silicate*) sensible en position. Les tests de performance de la caméra réalisés avec un faisceau de protons de 50 MeV ont montré qu'une précision sur la position relative du pic de Bragg d'environ 1 mm (2σ) peut être atteinte pour une délivrance de $1,8 \times 10^8$ protons. Enfin, LU et al., 2022 ont étudié par simulation un prototype de caméra double tête équipé d'un collimateur multi-fentes permettant de réaliser une imagerie 3D de la trajectoire des ions. Les résultats ont montré la capacité du système à atteindre une précision de l'ordre de 2 mm sur la position des ions pour un nombre d'évènements détectés relativement faible ($5 \cdot 10^{-4}$), correspondant à 10^8 protons incidents.

À la différence des caméras collimatées, les caméras Compton (CC) offrent une collimation électronique. L'avantage de cette dernière est *a priori* d'augmenter l'efficacité de détection des photons, qui constitue la principale limitation de la collimation mécanique. Le principe des caméras Compton est basé sur la reconstruction d'évènements de diffusion Compton de rayonnements gamma incidents. Une caméra Compton est généralement composée de deux éléments de détection. Le premier est le diffuseur, qui a pour rôle de favoriser la diffusion des photons primaires par interaction Compton. Il est à noter que la section efficace de l'effet Compton est majoritaire sur la gamme d'énergie des PGs. Afin de favoriser davantage les interactions par effet Compton (dépendance selon Z) par rapport à l'effet photoélectrique et à la création de paire (variation respectives en Z^5 et Z^2), un matériau sensible de faible numéro atomique doit être choisi. Lors d'une interaction Compton, le photon incident, d'énergie E_0 va transférer une partie de son énergie au milieu (diffuseur) et être dévié de sa trajectoire initiale selon un angle de diffusion θ_1 . Le photon diffusé avec une énergie E_1 sera totalement ou partiellement absorbé dans l'absorbeur, qui remplit donc la même fonction que les détecteurs des caméras collimatées. La relation entre l'angle, l'énergie du photon incident et diffusé peut s'écrire sous la forme suivante (où l'électron cible est supposé au repos) :

$$E_1 = \frac{E_0}{1 + \frac{E_0}{m_e c^2} (1 - \cos \theta_1)}. \quad (1.9)$$

Cette formule implique une absorption complète du photon diffusé pour connaître son angle d'émission et en déduire sa position d'origine. En revanche, dans le cas où au moins trois interactions du photon ont lieu, une absorption totale n'est pas nécessaire pour reconstruire le cône d'émission Compton (KURFESS, 2000). Dans le cas de deux interactions Compton, l'angle de diffusion de la seconde interaction θ_2 du second photon diffusé d'énergie E_2 peut être calculé grâce à la relation suivante :

$$E = E_1 + \frac{1}{2} \left(E_2 + \sqrt{E_2^2 + \frac{4E_2 m_e c^2}{1 - \cos \theta_2}} \right). \quad (1.10)$$

En plus d'une bonne résolution en énergie, le matériau du diffuseur doit limiter autant que possible l'effet Doppler, dû à l'impulsion de l'électron dans son état lié initial, qui conduit à une incertitude sur l'énergie transférée par le PG à l'électron Compton et par conséquent sur la relation entre l'énergie mesurée et l'angle de diffusion Compton (ORDONEZ, BOLOZDYNIA et CHANG, 1997 ;

MACKIN et al., 2012). Le silicium ($Z=14$) présente aujourd'hui les meilleures caractéristiques pour la diffusion des PGs.

Actuellement, plusieurs prototypes de caméra Compton ont été développés ou sont en cours de développement. Ces derniers diffèrent par l'approche de détection, le type et les combinaisons de détecteurs employés et leur destination qui ne se limite pas au champ médical. En effet ces caméras présentent également un intérêt dans les domaines de la sécurité du territoire, du contrôle industriel et spatial. La suite du paragraphe dresse le panorama des prototypes dédiés aux applications cliniques développés dans le monde, sur la base de la revue récente de Wronska et al. (WRONSKA et DAUVERGNE, 2021), et donne une vue d'ensemble des performances de cette technique.

Le groupe de Dresden propose une CC associant un semiconducteur CZT (Cadium Zinc Tellure) comme diffuseur à un absorbeur fait de trois blocs en BGO (germanate de bismuth) ($52,7 \times 52,7 \times 20,0 \text{ mm}^3$) segmentés en 8×8 pixels, chaque bloc étant lu par 4 tubes photomultiplicateurs (Tube photomultiplicateur (*Photomultiplier tube*) (PMT)). Les tests réalisés avec une source de rayonnements gamma de 4,4 MeV montrent qu'il est possible d'observer l'irradiation et les déplacements relatifs du faisceau par rapport à la caméra. Cependant, l'efficacité de détection de cette CC et le nombre d'événements valides pour la reconstruction Compton sont très insuffisants pour une imagerie à des débits de dose cliniques. Aucune application clinique avec ce prototype n'a été entreprise (GOLNIK et al., 2016).

L'équipe de Baltimore a quant à elle porté un projet d'étude sur un prototype de CC basé uniquement sur des détecteurs semiconducteurs CZT (POLF et al., 2015) disponibles dans le commerce. Bien que ce type de détecteur présente une excellente résolution en énergie, sa résolution temporelle est faible et son temps de réponse est relativement lent en comparaison à des scintillateurs rapides. De nombreux tests de caractérisation ont été réalisés. Les résultats les plus récents ont été obtenus en conditions cliniques mais avec une intensité du faisceau sur la cible mille fois inférieure aux intensités cliniques, avec un modèle réduit composé de 4 étages de détection (DRAEGER et al., 2018). La faisabilité d'une imagerie 3D a pu être démontrée notamment grâce à leur méthode de sélection et de reconstruction. La précision obtenue sur les mesures du parcours des ions se situe entre 2 et 3 mm, pour un nombre respectif de protons primaires de 120 MeV de $6,29 \cdot 10^8$ et $1 \cdot 10^8$.

Un autre prototype nommé MACACO a été développé au sein de l'équipe de Valencia. Ce dernier se compose de 3 cristaux successifs en bromure de lanthane (III) (LaBr_3) couplés à des photomultiplicateurs en silicium (SiPMs). Un premier test avec faisceau de protons de 150 MeV a permis de confirmer la capacité du système à reconstruire un décalage de 10 mm (10^8 primaires) (SOLEVI et al., 2016). Une expérience de caractérisation avec 37 sources ponctuelles de ^{22}Na ($\varnothing = 1 \text{ mm}$) séparées de 10 mm a montré la capacité du système à acquérir des données permettant de reconstruire leur position. Cependant, la précision de reconstruction sur les sources en bordure de champ de la caméra est moins précise (BARRIO et al., 2018). Dernièrement, après des travaux d'optimisation du prototype, des progrès significatifs ont été obtenus en termes de résolution angulaire et en énergie (BARRIENTOS et al., 2021). Cependant, la fenêtre de coïncidence actuelle (50 ns) constitue une importante limitation car elle contribue à dégrader la qualité des images reconstruites par la présence d'événements aléatoires. De futurs tests incluant l'évaluation de différents SiPMs afin d'améliorer davantage la résolution en énergie et l'électronique de lecture sont prévus.

Une autre conception de caméra basée uniquement sur des scintillateurs a été proposée par un groupe japonais (TAYA et al., 2016). Cette CC portable était initialement constituée de cellules de GAGG ($\text{Gd}_3\text{Al}_2\text{Ga}_3\text{O}_{12}$) de petites dimensions ($2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$ pour le diffuseur et $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ pour l'absorbeur) lues par des SiPMs. Les premiers résultats de mesure n'ayant pas été concluants pour la vérification du parcours des ions en raison de la faible résolution spatiale du système, des modifications ont été apportées, notamment la réduction de toutes les cellules à des cubes de 2 mm de côté et le remplacement des SiPMs par des PMTs. Suite à ces modifications, de nouveaux tests ont été réalisés avec un faisceau de protons de 70 MeV en vue d'obtenir une imagerie des PGs de 4,4 MeV. Bien que les résultats aient montré un accord de quelques mm entre la position du pic

de Bragg simulée et le profil des PGs mesuré, l'intensité du faisceau utilisé (3 pA) était très éloignée des conditions cliniques (KOIDE et al., 2018).

Le projet SiFi-CC mené en Pologne a pour objectif de construire une caméra Compton basée sur des fibres scintillantes. Le choix des détecteurs s'est porté sur des fibres de $1 \times 1 \times 100 \text{ mm}^3$ en LYSO suite à des études par simulation et des tests en laboratoire (WROŃSKA et al., 2020). Un détecteur de granularité élevée permet de réduire le problème d'empilement se produisant à fort taux de comptage. Le système d'acquisition des données sera basé sur des cartes FPGA (Field-Programmable Gate Array) développées dans le projet J-PET (NIEDŹWIECKI et al., 2017), compatibles avec les fonctionnalités du convertisseur analogique-numérique (ADC). Sur base de résultats de simulation d'un faisceau de protons de 180 MeV dans du PMMA avec des spots de $3 \cdot 10^8$ protons d'une durée de 10 ms les performances obtenues en termes d'efficacité de détection et de capacité de comptage sont meilleures que celles des prototypes actuels dans les conditions de simulation utilisées (non prise en compte des émissions secondaires notamment). En revanche, la résolution en énergie du système est plus faible en comparaison aux autres approches (KASPER et al., 2020). Un premier prototype de la caméra est actuellement en cours de développement.

L'Université Ludwig-Maximilians de Munich développe également une caméra Compton composée d'un diffuseur fait de six plans de détecteurs Double-Sided Silicon Strip Detector (DSSD) (Double-sided Silicon Strip Detectors) dont la surface active est de $50 \times 50 \text{ mm}^2$ et de $500 \text{ }\mu\text{m}$ d'épaisseur, segmentés en 128 pistes de chaque côté. L'absorbeur est composé d'un bloc monolithique en $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ de dimensions $50 \times 50 \times 30 \text{ mm}$. Actuellement, les propriétés électriques (collection de charge et courant de fuite) des DSSDs ont été étudiées et leur résolution en énergie a été caractérisée avec des sources de ^{239}Pu , ^{241}Am et ^{244}Cm . En ce qui concerne l'absorbeur, sa résolution temporelle, sa résolution en énergie et spatiale ont été caractérisées. Une campagne de mesures réalisée avec une source de ^{137}Cs a permis de montrer la capacité de la caméra à détecter un décalage de la source de 2 mm (THIROLF et al., 2016; LIPRANDI, 2018). Cependant, aucun test de mesure de profil PGs sur faisceau n'a actuellement été reporté.

Enfin, le prototype CLaRyS développé au sein de la collaboration du même nom (IP2I Lyon, LPSC Grenoble, CPPM Marseille, CREATIS) est constitué d'un diffuseur composé de détecteurs silicium double face (DSSD) et d'un absorbeur constitué de blocs BGO. Les composants de ce prototype et ses performances seront largement détaillés dans les chapitres 2 et 3.

D'autres CC dédiées à des applications en imagerie médicale ont été développées. C'est le cas de la caméra XEMIS qui fonctionne sur le principe de l'imagerie 3 photons permettant de faire de la reconstruction directe en 3D de la position d'émetteurs radioactifs particuliers comme le ^{44}Sc (β, γ). Ce système a la particularité d'utiliser un détecteur monolithique homogène au xénon liquide. L'augmentation du champ de vue et la possibilité d'effectuer des mesures de temps de vol et de profondeur d'interaction dans le détecteur permettront d'améliorer la résolution de l'imagerie TEP tout en réduisant l'activité administrée au patient. Cette caméra est toujours en cours de développement et de test. Une autre méthode couplant une TEP à une caméra Compton a été développée par des équipes japonaises pour réaliser une imagerie 3 photons (YOSHIDA et al., 2020) ou pour se substituer à la tomographie par émission monophotonique (TEMP) pour les diagnostics nécessitant une combinaison TEP-TEMP (UENOMACHI et al., 2021). Enfin, des développements de CC pour les contrôles intra-opératoires (NAKAMURA et al., 2016) ou la BNCT (GONG et al., 2017) ont été proposés ainsi que des adaptations à la radiothérapie *in vivo* (NAGAO et al., 2018).

En parallèle du développement des dispositifs, les méthodes de sélection des événements et les algorithmes de reconstruction d'image ont évolué. Les approches de reconstruction peuvent être classées en méthodes analytiques, qui visent à obtenir l'image de la source en inversant directement les projections (HIRASAWA et TOMITANI, 2003; SMITH, 2005; MAXIM, 2014), ou itératives, basées sur des techniques telles que *Maximum Likelihood Expectation Maximization* (MLEM) ou *Ordered Subset Expectation Maximization* (OSEM). La reconstruction analytique de type ligne-cône est basée sur l'information de la direction du faisceau, ce qui renvoie à un profil monodimensionnel tandis que les méthodes itératives permettent de reconstruire la distribution des points d'émission des PGs dans les 3 dimensions (FONTANA et al., 2020). Des algorithmes itéra-

tifs sophistiqués ont été étudiés, notamment une approche développée à partir d'un algorithme MLEM en mode liste (LM-MLEM). Celle-ci permet de prendre en compte la probabilité d'un dépôt d'énergie incomplet dans le détecteur du PG primaire. Cette approche se base sur la reconstruction spatiale et spectrale des photons émis (MUÑOZ et al., 2020). Dernièrement, l'intégration d'un réseau de neurones pour la sélection des événements à reconstruire et la réduction du bruit a été étudiée (MUÑOZ et al., 2021). Cet algorithme itératif a été utilisé avec succès dans le cadre de reconstructions à partir de mesures en faisceau obtenues avec le système MACACO.

De manière générale les méthodes itératives permettent une reconstruction significativement plus précise de la position des événements en raison de l'impossibilité de reconstruire précisément la position d'émission dans le cas d'une absorption partielle de l'énergie des PGs dans les détecteurs. Par ailleurs, sans traitement particulier des données, les deux points de l'intersection entre la ligne et le cône sont systématiquement reconstruits. Malgré ces inconvénients, la reconstruction ligne-cône reste une option envisagée pour les applications de monitoring en ligne de faisceaux cliniques en raison de la complexité des algorithmes itératifs se traduisant par des temps de calcul élevés. Pour cette raison, les algorithmes analytiques de type reconstruction ligne-cône restent une solution encore étudiée.

Un moyen de restreindre l'origine des PGs à un point unique et améliorer la précision de la méthode analytique est d'utiliser l'information TOF. Une étude sur l'intérêt de la prise en compte des données TOF pour la discrimination du point d'émission des PGs le plus vraisemblable parmi la paire de solutions proposée par la technique de reconstruction ligne-cône a récemment été conduite par simulation MC (LIVINGSTONE et al., 2021). La figure 1.12 montre les résultats de reconstruction de profils PGs obtenus après sélection du point le plus vraisemblable pour des systèmes d'imagerie Compton ayant différentes résolutions temporelles. Ces résultats ont été obtenus en centrant la CC sur le fantôme en PMMA (a) et sur le pic de Bragg (b). Il apparaît que des systèmes ayant une résolution temporelle inférieure à 200 ps (RMS) peuvent permettre une reconstruction plus précise du point d'émission des PGs, et donc du parcours des ions, par une sélection correcte du point le plus vraisemblable.

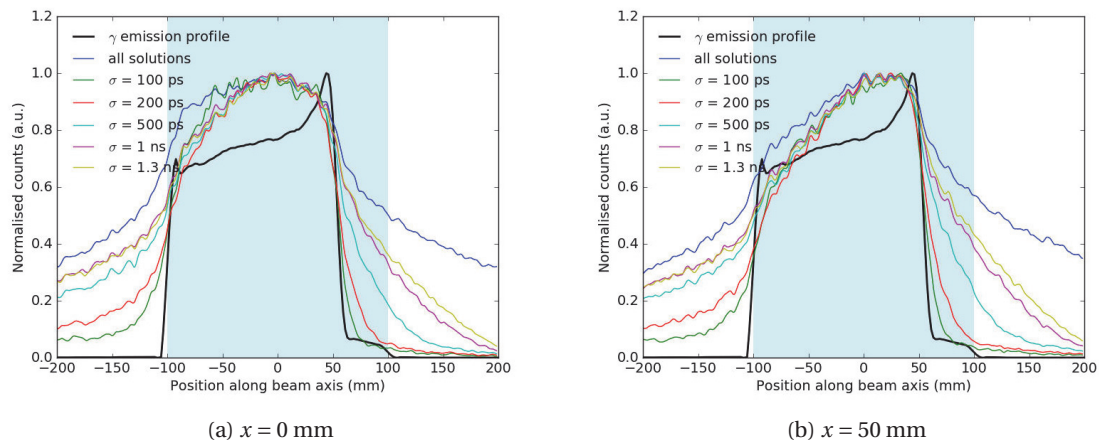


FIGURE 1.12 – Reconstruction ligne-cône des profils des émissions γ pour une faisceau de protons de 160 MeV (10^7 protons pour le profil d'émission (noir) et 10^{10} pour les profils reconstruits) avec une caméra Compton ayant différentes résolutions temporelles centrée sur le milieu du fantôme en PMMA (a) et sur la position du pic de Bragg attendue (b). La région en bleue représente la longueur du fantôme dans la direction du faisceau (LIVINGSTONE et al., 2021).

Cette étude confirme l'intérêt d'étudier des systèmes d'imagerie hautement résolus en temps.

L'information TOF peut être obtenue à partir de la différence temporelle entre le passage des ions en un point donné et la détection des photons dans le détecteur. Les systèmes de monitoring des faisceaux d'ions actuellement implémentés en clinique (basés sur des chambres d'ionisation) ne sont pas conçus pour fournir un étiquetage temporel des ions. La solution consistant à utiliser le signal de radiofréquence (RF) de l'accélérateur comme temps de référence aurait l'avantage

de la simplicité dans le cas où leur périodicité serait parfaite avec une largeur des paquets d'ions courte (cyclotrons). Cependant, une corrélation précise entre la RF et l'arrivée de l'ion ou du paquet ne peut être obtenue que dans des conditions d'irradiation mono-énergétique. De plus, les faibles variations du champ magnétique du cyclotron affectent légèrement la fréquence orbitale des trajectoires des ions. Par conséquent, un petit décalage de phase entre la trajectoire de l'ion et le signal HF peut se produire à chaque tour, conduisant à un décalage mesurable variant dans le temps (PETZOLDT et al., 2016). Plusieurs solutions alternatives à l'utilisation de la HF de l'accélérateur sont actuellement étudiées. Parmi les solutions de monitoring de courant de faisceau, des prototypes basés sur des fibres scintillantes permettant un suivi des particules avec des modes d'acquisition par intégration (LEVERINGTON et al., 2018) ou particule par particule (HORIKAWA et al., 2004; ACHENBACH et al., 2008; BRACCINI et al., 2012), pour différents champs d'application incluant la radiographie proton (LO PRESTI et al., 2016) et l'hadronthérapie (PAPA et al., 2016; ALLEGRI et al., 2021) sont étudiés. Mais ces derniers présentent des résolutions temporelles supérieures à celle souhaitée pour améliorer significativement la reconstruction ligne-cône. Plus récemment, l'utilisation d'un hodoscope diamant, ayant une résolution temporelle inférieure à 200 ps (RMS), comme moniteur de courant a été étudié et est toujours en cours de développement (COLLOT et al., 2018; CURTONI, 2020; CURTONI et al., 2021). Le système TEMPORAL, dont le fonctionnement et les premiers tests de caractérisation sont reportés dans la suite de ce manuscrit (cf. 2.2 et 3.2) fait partie des systèmes envisagés pour la mesure *Ultra Fast Timing* (UFT) au moyen d'un détecteur en faisceau composé de diamant.

Prompt Gamma Spectroscopy (PGS)

La technique *Prompt Gamma Spectroscopy* (PGS) exploite les caractéristiques du spectre énergétique et ses variations en fonction de la position dans la cible pour identifier des déviations. Cette technique alternative moins directe pour la mesure du parcours des ions a été proposée par Verburg et al. (VERBURG et al., 2013; VERBURG et SECO, 2014). Elle est basée sur l'identification des raies caractéristiques du spectre en énergie des PGs. Ces mesures requièrent un détecteur spectroscopique collimaté et placé relativement proche du pic de Bragg. L'étude menée par l'équipe américaine avec un détecteur LaBr₃ protégé par un bouclier anti-Compton (ACS) en BGO et collimaté par des briques de plomb de 15 cm d'épaisseur a montré que l'analyse du spectre en énergie fournit des informations sur la composition du matériau traversé et sur le parcours restant des protons grâce à la dépendance en énergie des sections efficaces des collisions inélastiques des ions. En effet, l'intensité des pics correspondant aux PGs émis lors des transitions discrètes des noyaux suite aux interactions nucléaires à une position donnée varie en fonction de l'énergie des ions, comme le montre la figure 1.13. Cependant, les premières mesures ont révélé des problèmes liés à la faible statistique de comptage par raie d'émission du spectre PGs. Par la suite, un nouveau prototype clinique composé de 8 détecteurs LaBr₃ et d'un collimateur en tungstène a été construit pour améliorer la statistique de comptage (HUESO-GONZÁLEZ et al., 2018). Les mesures sur faisceaux de protons à intensité et dose proches des conditions cliniques (2 nA; 0,9 Gy) avec un fantôme d'eau et l'emploi d'un algorithme évolué de réjection du bruit ont permis d'obtenir une précision de 1,1 mm (2σ) sur le parcours des ions (pour $1,6 \cdot 10^9$ protons). L'application de cette technique à des faisceaux d'ions plus lourds a été étudiée récemment (DAL BELLO et al., 2020). Les tests ont été réalisés sur faisceaux d'ions ⁴He, ¹²C et ¹⁶O avec un système comprenant des détecteurs CeBr₃, un ACS en BGO et un collimateur en tungstène. Le signal des détecteurs et de l'ACS est collecté par des PMTs lus par des ADCs rapides. Les résultats reportés avec le faisceau d'ions ¹²C délivré à intensité et énergie cliniques montrent que suite à l'analyse des données, une précision infra-millimétrique a pu être obtenue avec 8×10^9 ions, ce qui est largement supérieur aux conditions de traitement. Pour qu'un monitoring d'un spot unique à une dose absorbée de 2 Gy avec 2 mm de précision puisse être envisagé, l'efficacité du système PGS doit être amélioré d'un facteur d'ordre 15 à 40, dépendant de l'espèce d'ion. Enfin, un système de marquage temporel des ions uniques a été étudié pour la réjection du bruit de fond sur les systèmes PGS (MAGALHAES MARTINS et al., 2020). Le dispositif complet se compose de détecteurs CeBr₃ couplés au moniteur

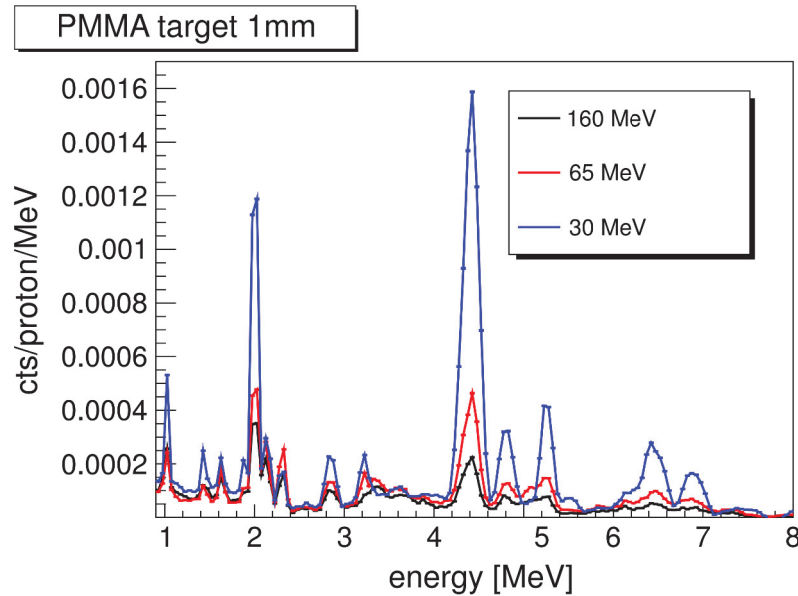


FIGURE 1.13 – Spectre des PGs d'énergie supérieure à 1 MeV émergeant d'une cible en PMMA d'épaisseur 1 mm irradiée par un faisceau de protons de 30, 65 et 160 MeV, obtenu par simulation (KRIMMER et al., 2018).

de faisceau constitué d'un plan simple de fibres scintillantes BCF-12 de $500\ \mu\text{m}$ pour une surface active de $4 \times 3\ \text{cm}^2$. Les premières mesures ont mis en avant la capacité du système de traçage à suivre une particule unique pour des faisceaux de ^{12}C . En revanche la résolution temporelle du système est insuffisante pour marquer des protons uniques produits par un cyclotron. Comme expliqué précédemment, ce type de système de mesure temporelle présente également un intérêt pour la technique PGI.

Prompt Gamma Timing (PGT)

Une autre approche proposée par GOLNIK et al., 2014 exploite la corrélation entre la largeur des distributions de temps de vol des PGs et le parcours des ions. En effet, la production des PGs ne se fait que sur la période correspondant au temps de transit des ions dans la cible, qui dépend de leur parcours. La première étude expérimentale menée par l'équipe allemande a été réalisée avec un faisceau de protons de 150 MeV entrant en collision avec une cible en graphite placée à 3 positions différentes. La mesure des spectres TOF après chaque changement de position, qui est reportée dans la figure 1.14, met en évidence une variation de la valeur moyenne des distributions.

L'implémentation la plus simple de la technique PGT consiste à utiliser un détecteur ayant une haute résolution temporelle synchronisé au signal RF du cyclotron pour effectuer la mesure TOF. Cependant, comme évoqué précédemment, l'utilisation de dégradeurs pour changer l'énergie du faisceau dans les cyclotrons introduit une dispersion temporelle et un décalage des paquets, entraînant la perte d'une corrélation précise entre la RF et l'arrivée de l'ion ou du paquet d'ions. Plusieurs solutions alternatives à l'utilisation de la HF de l'accélérateur sont actuellement étudiées (cf. paragraphe 1.2.2 - *Prompt Gamma Imaging*). La distribution de temps écoulé entre les deux signaux (distribution PGT) permet d'estimer le parcours des ions par comparaison avec des distributions PGT obtenues par simulation. La simplicité de ce type de système constitue un avantage indéniable de cette approche.

Par la suite, des mesures de caractérisation sur fantôme de PMMA d'un système PGT composé de scintillateurs monolithiques BaF_2 et LaBr_3 ont été réalisées dans un service clinique mais dans des conditions d'irradiation (entre 10 et 100 pA) éloignées de celles utilisées lors des traitements ($\sim 2\ \text{nA}$) (HUESO-GONZÁLEZ et al., 2015b). Plus récemment, une solution pour la mesure de spectres d'énergie et de temps dans des conditions cliniques a été développée (PAUSCH et al., 2016)

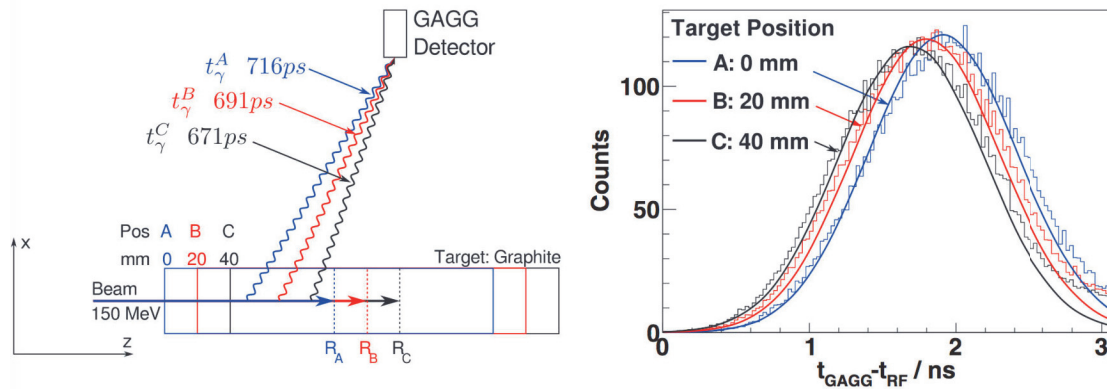


FIGURE 1.14 – Schéma de principe du dispositif de mesure PGT (gauche). R_A , R_B , R_C correspondent au parcours des ions dans la cible placée respectivement aux positions A, B et C. Le temps de vol des PGs émis à mi-parcours des ions est indiqué. Les distributions PGT pour les 3 positions de la cible sont représentées dans l’histogramme (droite). Le décalage de la position moyenne des distribution en fonction de la position de la cible y est clairement visible. (GOLNIK et al., 2014).

et de nouveaux tests à intensité de faisceau clinique ont été effectués (WERNER et al., 2019). L’unité de détection du système est composée d’un cristal $CeBr_3$, sélectionné pour son excellente résolution énergétique et son faible temps de décroissance, lu par des PMTs. Un spectromètre compact Target U100 est associé aux PMTs pour traiter le signal et effectuer son analyse pour un spot unique de faisceau ou pour un signal correspondant à un certain nombre de spots consécutifs de même énergie. Les résultats de l’expérience montrent que la statistique de comptage du dispositif est insuffisante pour une analyse en spot unique et que des cellules de détection supplémentaires sont nécessaires. En revanche, l’analyse du signal correspondant à environ 100 spots iso-énergétiques a mis en avant qu’il est possible d’obtenir une précision de 2-3 mm avec 8 unités de détection. Le groupe prévoit le développement de nouvelles unités de détection afin d’améliorer la statistique de comptage et de nouveaux tests pour des cas d’irradiation plus complexes.

Enfin, MARCATILI et al., 2020 ont étudié la possibilité de réaliser des mesures PGT avec des résolutions temporelles élevées à des intensités de faisceau réduites en utilisant un détecteur en diamant comme moniteur de courant de faisceau en mode de comptage par proton unique et des détecteurs BaF_2 et $LaBr_3$. La résolution expérimentale de 100 ps (RMS) obtenue sur un faisceau de protons de 65 MeV a permis de conclure, par comparaison à des simulations (10^8 primaires), qu’un tel système est capable de détecter une cavité d’air de 3 mm (2σ) à environ 1 cm en amont du pic de Bragg.

Prompt Gamma Peak Integral (PGPI)

La technique PGPI, proposée par KRIMMER et al., 2017 est basée sur le comptage des PGs dans différents détecteurs placés autour d’une cible. Les distributions TOF des PGs sont également exploitées pour différencier les PGs provenant de la cible de ceux produits dans les éléments de la ligne d’irradiation et ainsi réduire le bruit de fond. Cette technique mesure les variations de comptage dans les détecteurs, dépendent du parcours des ions dans la cible. La combinaison de l’information récupérée dans plusieurs détecteurs placés à des positions différentes permet de détecter un mauvais positionnement de la cible ou encore de fournir une information précise sur le nombre de PGs enregistrés, qui est indépendant de la position de la cible.

Dans l’étude publiée dans KRIMMER et al., 2017, un faisceau de protons de 65 MeV réglé à une intensité de 10^9 p·s⁻¹ a été utilisé pour irradier une cible homogène en PMMA. Les PGs ont été collectés par un détecteur $LaBr_3:Ce$ ($25,4 \times 25,4 \times 72,2$ mm³) lu par une carte d’acquisition dédiée. Des acquisitions de données ont été réalisées pour différentes positions angulaires de la roue de modulation du système passif. Cette expérience a permis de mesurer des variations de l’intégrale des pics des PGs en fonction de la position de la roue de modulation, et donc de l’énergie des

protons. La comparaison de ces résultats à des simulations avec 10^8 primaires et un détecteur de 25 msr d'angle solide a permis de conclure sur la capacité du système à détecter des variations du parcours des ions avec une précision de 3 mm (1σ). La combinaison de signaux de plusieurs détecteurs a également été étudiée par simulation. Alors que la moyenne de comptage dans chaque détecteur (arithmétique ou géométrique) est indépendante de la position réelle de la cible, les rapports des signaux cumulés de plusieurs détecteurs arrangés en différents groupes permettent d'obtenir une information sur la position 3D de la cible.

Prompt Gamma Time Imaging (PGTI)

Cette dernière technique proposée récemment par JACQUET et al., 2021 est une alternative de monitoring en temps réel issue d'une combinaison des approches PGT et PGI. Cette méthode permet d'obtenir des distributions 3D des points d'émission des PGs en mesurant exclusivement le temps de vol des PGs. Le système développé pour ce projet, nommé TIARA (*Time-of-flight Imaging ARrAy*), mesure les coïncidences temporelles entre un moniteur de faisceau ion par ion et différents pixels de détection de photons placés tout autour de la cible à imager avec une résolution temporelle en coïncidence (CTR) de 100 ps (RMS). Chaque pixel est composé d'un radiateur Cherenkov (PbF_2) qui présente une meilleure résolution temporelle, inhérente au processus Cherenkov, et une atténuation plus élevée pour un même volume en comparaison à des scintillateurs (MARCATILI et al., 2019). Chaque pixel est lu par un SiPM. Deux méthodes d'analyse des événements non-itératives ont été étudiées : par calcul du centre de gravité des comptages des pixels, dont l'approche est confondue avec la technique PGPI, afin d'étudier les performances du système à intensité clinique, ou en reconstruisant les événements par résolution de la formule analytique décrivant la distribution des points d'émission des PGs. Cette première étude par simulation a mis en avant la capacité du système (100 ps RMS de résolution temporelle) à identifier des décalages millimétriques, sous un régime de proton unique (intensité réduite). Par ailleurs, la méthode de reconstruction par calcul des centres de gravité a montré une excellente capacité à détecter des déplacements latéraux avec une sensibilité de 2 mm. Le détecteur TIARA est actuellement en cours de développement au LPSC de Grenoble dans le cadre d'une collaboration avec le CPPM qui est en charge du développement d'une partie de l'électronique.

1.2.3 Tomographie par émission de positons

Outre l'émission de PGs, les réactions nucléaires peuvent conduire à la production d'émetteurs β^+ qui peuvent également être considérés pour la vérification du parcours des ions par tomographie d'émission de positons (TEP), notamment les noyaux de ^{15}O et de ^{11}C ayant respectivement une période de décroissance radioactive d'environ 2 et 20 minutes. Actuellement, l'imagerie TEP est la seule méthode disponible en clinique permettant de réaliser un monitoring 3D du traitement, *in-vivo*, de manière non invasive. Dans cette technique, le signal exploité correspond à celui obtenu par la détection des photons émis lors de l'annihilation des positons. Cette information permet de reconstruire la distribution d'activité. Bien que l'activité mesurée ne soit pas directement reliée à la distribution de la dose absorbée, elle permet d'apprécier la cohérence entre l'irradiation et la planification. Les techniques qui consistent à effectuer l'acquisition après l'irradiation du patient sont les premières à avoir été développées. Les essais cliniques d'irradiation avec des faisceaux d'ions carbone et de protons, suivie d'une acquisition TEP réalisée peu après l'irradiation dans un pièce à proximité, ont permis de montrer l'intérêt de la modalité pour la vérification du parcours des ions (HISHIKAWA et al., 2002 ; PARODI et al., 2007). En revanche, cette technique dite *off-line* ne permet pas d'effectuer un contrôle en temps réel nécessaire à l'implémentation de procédures d'urgence contre les dommages indésirables pour le patient. De plus, ces modalités sont sensibles au brassage métabolique entraînant une dispersion des noyaux excités dans l'organisme. Par la suite, l'intérêt d'installer une modalité TEP mobile à anneau plein directement dans la salle de traitement a été démontré. En effet, une acquisition TEP réalisée immédiatement après l'irradiation permet un gain de sensibilité important. Cela est notamment dû

à la courte période radioactive de l' ^{15}O qui contribue fortement au signal mesuré immédiatement après l'irradiation. En s'affranchissant du temps de mise en place du patient (~ 15 minutes) dans la salle d'acquisition d'imagerie TEP, le temps d'acquisition des données TEP peut ainsi passer de 30 à moins de 5 minutes (ZHU et al., 2011; NISHIO et al., 2010) pour obtenir une précision sur le parcours des ions similaire. Bien que l'information sur le parcours des ions au cours du traitement pour vérifier la cohérence avec le plan de traitement soit extraite plus rapidement, la mise en place de procédures d'urgence reste impossible. De plus, la précision sur le parcours obtenue lors d'une acquisition courte (< 5 min) est dégradée, passant de $\sim 0,8$ mm (30 min d'acquisition) à ~ 4.4 mm par rapport aux prédictions calculées par simulation MC. Parallèlement à l'utilisation clinique des techniques d'acquisition *off-line*, des dispositifs de TEP dédiés à une vérification du parcours des ions dans des temps réduits, allant de quelques secondes à quelques dizaines de millisecondes, ont été étudiés.

Les premières études ont permis de mettre en avant l'intérêt de réaliser les acquisitions TEP lors de l'irradiation du patient sur la statistique de comptage. En effet, ce type d'acquisition permet d'exploiter pleinement le signal des désintégrations de l' ^{15}O et du ^{10}C (période physique (T_ϕ) = 19 s) mais également de s'affranchir du lessivage métabolique (période biologique (T_{bio}) ~ 4 min). Le premier système de ce type, doté de deux têtes de détection en BGO de surface active 42×21 cm² disposées de part et d'autre du patient (ENGHARDT et al., 2004), est sensible aux artefacts causés par la couverture angulaire incomplète. Par la suite d'autres prototypes avec une géométrie de détection en anneau plein (TASHIMA et al., 2012; TASHIMA et al., 2016) ou utilisant des photodétecteurs à semi-conducteurs couplés à une électronique frontale optimisée pour le cas du prototype INSIDE (FERRERO et al., 2018) ont été proposés. Ces derniers développements permettent d'obtenir des premières images de la distribution d'activité quelques secondes après le début de l'irradiation, suffisantes à la mise en place de procédures d'urgence dans le cas de décalages importants. En revanche, une acquisition inférieure à 120 s ne permet pas une localisation suffisamment précise du parcours des ions pour observer de faibles déviations. Le dispositif INSIDE est actuellement en phase d'essai clinique au CNAO. Dernièrement, un dispositif de mesure TEP quasi-prompente, basée sur les isotopes à durée de vie très courte de quelques millisecondes (^{12}N et ^8B notamment), a été étudié (OZOEMELAM et al., 2020). Les premières mesures ont montré la capacité du système à obtenir une précision sur le parcours des ions de 2,5 mm, à l'échelle d'un spot de faisceau de 10^8 protons, pour une mesure intégrée sur les 50 ms après la délivrance.

Enfin, une expérience originale portant sur la détection des gammas d'annihilation avec une caméra Compton Si/CdTe a montré un fort potentiel pour le monitoring des faisceaux d'ions. Les valeurs expérimentales des décalages du parcours dans un fantôme en PMMA mesurées (28,70 mm, 52,49 mm et 76,77 mm), avec un faisceau d'ions ^{12}C (290 MeV/u) d'intensité $6 \cdot 10^{10}$ particule·s⁻¹ pendant 3 minutes, sont en accord avec les positions du pic de Bragg calculé par simulation MC (25,50 mm, 51,30 mm and 76,70 mm respectivement) (PARAJULI et al., 2019). Plus récemment, une expérience d'irradiation d'une souris avec un faisceau de ^{12}C à une intensité de 10^9 ions·s⁻¹ pendant 20 secondes a permis de montrer qu'il est possible d'identifier le site irradié après l'irradiation en collectant les gammas d'annihilation pendant une durée de 20 minutes avec la caméra (SHIBA et al., 2020).

Les autres moyens de détection envisagés

D'autres équipes ont orienté leurs recherches sur l'exploitation d'autres phénomènes physiques pour repérer d'éventuelles variations du parcours des ions. Un groupe s'est intéressé à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (GENSHEIMER et al., 2010). Leur étude s'est portée sur les changements de l'IRM du rachis après un traitement complet par un faisceau de protons, avec des doses totales comprises entre 23,4 et 50,4 Gy RBE. Cette vérification ne peut être effectuée qu'*a posteriori*, plusieurs semaines après le traitement complet du patient. Une précision sur le décalage du parcours des ions d'environ 2 mm a pu être vérifiée. Cependant cette technique n'a actuellement été étudiée que pour des cas d'irradiation du rachis.

D'autres laboratoires ont concentré leur travail sur l'utilisation des ondes ultrasonores pour

déterminer la position du pic de Bragg (LEHRACK et al., 2017; TAKAYANAGI et al., 2019; CARLIER et al., 2020; WIESER et al., 2021). Une précision infra-millimétrique sur le parcours de protons de 200 MeV en temps quasi-réel peut être atteinte dans des conditions cliniques d'irradiation avec une acquisition d'environ 1000 impulsions de 2 pC, mais le rapport signal/bruit de cette technologie reste actuellement trop faible pour un transfert dans les centres de thérapie. Par ailleurs, les techniques de détection des ondes ultrasonores sont sensibles à la réflectivité du milieu et ne sont donc pas adaptées à toutes les localisations des tumeurs. Enfin, elles nécessitent des impulsions de faisceaux brèves (de l'ordre de la μs) et intenses, afin que l'onde de choc associée à l'échauffement du milieu puisse fournir une information au transducteur. Les faisceaux de protons issus de synchro-cyclotron peuvent répondre à ce critère.

Enfin, le rayonnement de freinage des électrons secondaires (*Bremsstrahlung*) a également été exploré par YAMAGUCHI et al., 2018 en utilisant un faisceau de ^{12}C ($218 \text{ MeV}\cdot\text{u}^{-1}$, $5\cdot 10^7 \text{ ions}\cdot\text{s}^{-1}$) pour irradier une cible d'eau. Un détecteur GAGG protégé par un collimateur *pinhole* en tungstène a permis de collecter les rayonnements X de freinage et une précision de 4 mm sur la position de la cible a été obtenue (pour $4,7\cdot 10^{11}$ ions). Suite à ces travaux, une caméra constituée d'un scintillateur YAP(Ce) de dimensions $2\times 2\times 0,05 \text{ cm}$ couplé à un PMT sensible à la position et protégé par une collimation *pinhole* de 1,5 mm a été développée (YAMAMOTO et al., 2020). Une précision sur le parcours des ions de 2 mm pour une irradiation de $7,5\cdot 10^{10}$ ions ^{12}C de 241,5 MeV a été obtenue (YAMAGUCHI et al., 2020). Enfin, une équipe nantaise basée à ARRONAX s'est récemment intéressée à la détection des rayonnements de freinage au moyen d'un détecteur de dérive en silicium pour le monitoring des faisceaux d'ions dans le cadre d'expériences en radiobiologie pour des faisceaux de protons (30, 40 et 50 MeV) et d'ions He^{2-} (68 MeV). Bien qu'il existe un bon accord (<6%) entre les mesures et les simulations pour une charge variant de 3,5 à 7,7 nC dans la cible, le dispositif ne permet actuellement pas de distinguer des différences d'énergie de faisceau inférieures à 10 MeV (RALITE et al., 2021).

1.3 Les projets CLaRyS-GaMedi et CLaRyS-UFT : l'imagerie PG améliorée par l'information temporelle

Ce travail de thèse s'inscrit au sein de deux projets issus d'une collaboration entre les laboratoires IP2I, LPSC, CREATIS et CPPM, nommée CLaRyS. Depuis plus de dix ans, le groupe étudie le contrôle du parcours des ions dans la matière par détection des rayonnements gamma-prompts (PGs) issus des réactions nucléaires subies par une fraction des ions incidents.

1.3.1 Sélection des événements détectés par filtrage temporel

Dans son projet GaMedi (pour *Gamma cameras for Medical applications*), la collaboration CLaRyS s'est orientée vers l'exploitation de la technique PGI et a opté pour la construction d'un système de détection pouvant fonctionner comme une caméra collimatée ou Compton. Dans ce système la caméra est couplée à un hodoscope de faisceau afin d'améliorer la résolution temporelle du système (cf. 2.1). En effet, une résolution sur le temps de vol de 1 à 3 ns permet de discriminer les photons gamma issus du patient, des neutrons ou des gammas diffusés dans les éléments de la ligne d'irradiation, en plaçant les détecteurs à une distance suffisante. De nombreux développements ont été réalisés depuis le démarrage du projet. Les premières études de faisabilité par simulation et mesures expérimentales réalisées par RICHARD, 2012 ont confirmé la possibilité de combiner un hodoscope de faisceau à une caméra Compton. Les études par simulation de la caméra CLaRyS ont été poursuivies par PINTO, 2014 dont les travaux se sont principalement concentrés sur la conception et l'optimisation de la caméra collimatée. La conception et l'optimisation de la caméra par simulation a donné suite au développement des détecteurs composant la caméra et de l'électronique de lecture associée. Les travaux menés par LEY, 2015 ont porté sur la caractérisation des détecteurs du diffuseur avec une électronique de lecture adaptée pour des expériences en laboratoire et un premier test sur faisceau de la caméra Compton miniaturisée avec

un détecteur silicium de taille réduite et un bloc BGO comme absorbeur a été réalisé. FONTANA, 2018a a poursuivi la caractérisation de la caméra en étudiant principalement les blocs BGO de l'absorbeur avec une électronique d'acquisition temporaire et en réalisant les premiers tests en faisceau avec l'hodoscope. Au début de cette thèse, l'ensemble des détecteurs de la caméra CLaRyS étaient caractérisés mais leur couplage avec l'électronique d'acquisition finale et l'optimisation de leur réponse n'était pas effective. En parallèle de l'élaboration de la caméra, les travaux de simulation associés aux performances attendues en conditions cliniques incluent notamment le développement d'un module de l'outil GATE(*GEANT4 Application for Tomographic Emission*) visant à accélérer les simulations nécessitant des taux de production de PGs élevés (cf. chapitre 4).

1.3.2 Vers un étiquetage temporel ultra-rapide particule par particule

Un second projet PCSI « Physique Cancer » financé par l'INCA 2017-2021 est porté par la collaboration. Ce projet nommé CLaRyS-UFT (pour *Ultra Fast Timing*), vise à étudier l'exploitation de la radiographie proton pour l'amélioration de la planification des traitements et le contrôle en ligne et l'apport d'une mesure hautement résolue en temps sur la précision de reconstruction des points d'émission des rayonnements prompts. En effet, les études par simulation ont montré que lorsque cette résolution atteint des valeurs proches de 100 ps, la précision de la reconstruction du profil PGs peut être améliorée par une sélection suffisamment précise de l'intersection la plus probable entre la ligne directrice des ions et le cône Compton (LIVINGSTONE et al., 2021). Dans le cadre de ce projet, un système de très haute résolution temporelle est développé. Un hodoscope de faisceau composé de détecteurs diamants de grande surface ainsi que des moniteurs de faisceau en diamant ponctuels sont développés au LPSC pour assurer le marquage temporel et spatial des ions. La seconde partie du dispositif est une caméra gamma à haute résolution temporelle (TEMPORAL) développée en partenariat avec la société DAMAVAN Imaging. Les objectifs de cette thèse relatifs au projet CLaRyS-UFT sont de contribuer à la fin du développement de la caméra TEMPORAL afin de permettre une association entre le système de détection gamma et un moniteur de faisceau, puis d'effectuer la caractérisation complète du système dans le but de mettre en évidence l'apport d'une excellente résolution temporelle de manière expérimentale. Le système TEMPORAL est décrit dans le chapitre 2 et ses performances actuelles sont rapportées dans le chapitre 3.

Chapitre 2

Les caméras CLaRyS et TEMPORAL

Sommaire

2.1 Le système CLaRyS	38
2.1.1 L'hodoscope de faisceau	38
2.1.2 Le collimateur	39
2.1.3 Le diffuseur	42
2.1.4 L'absorbeur	44
2.1.5 Architecture de la chaîne d'acquisition et logique de déclenchement	46
2.2 Le système TEMPORAL	48
2.2.1 Les modules de détection de rayons γ	49
2.2.2 Chaîne d'acquisition et étiquetage temporel des ions	51

2.1 Le système CLaRyS

Le système CLaRyS est un système de détection gamma prompts à temps de vol pour l'hadronthérapie. Il peut être utilisé comme une caméra collimatée ou Compton. Cette dernière est composée de trois éléments principaux : un hodoscope de faisceau, un diffuseur ou un collimateur et un absorbeur. Les modules de détection sont interconnectés grâce à une chaîne d'acquisition dédiée.

2.1.1 L'hodoscope de faisceau

L'hodoscope couplé à la caméra CLaRyS est un moniteur de faisceau destiné à effectuer un marquage spatial et temporel du passage des ions ou des paquets d'ions. La figure 2.1a présente une photographie de la version finale de l'hodoscope. Celui-ci est composé de fibres scintillantes en polystyrène BCF-12 produites par la société Saint-Gobain. Les fibres possèdent une section carrée de surface 1 mm^2 et leur longueur est de 140 mm. Leur disposition perpendiculaire sur deux plans permet d'obtenir une information spatiale planaire au passage d'une particule. Chaque plan est composé de 128 fibres donnant ainsi une surface active de $128 \times 128 \text{ mm}^2$. Les fibres scintillantes sont maintenues entre elles par une colle transparente et la précision de leur positionnement dans le plan est assurée par un cadre percé d'œilletons au niveau desquels elles sont couplées à des fibres optiques permettant le transport du signal lumineux (cf. Figure 2.1b). La partie sensible des fibres scintillantes est isolée de la lumière externe par un film opaque noir.

Les fibres sont lues de chaque côté afin d'améliorer l'efficacité de détection et la précision de l'information temporelle. Ainsi 512 voies de lecture sont nécessaires. Huit tubes photomultiplicateurs (PMTs) Hamamatsu H8500C assurent la collection du signal lumineux. Ces PMTs sont segmentés en 64 pixels de $5,8 \times 5,8 \text{ mm}^2$ (cf. Figure 2.1c). Les fibres optiques sont reliées à la surface de l'anode des PMTs grâce à un masque en plastique permettant de guider la lumière sur le pixel qui doit la recevoir tout en limitant une diffusion parasite de cette dernière vers les pixels voisins (cf. Figure 2.1d). La connexion des fibres aux PMTs est faite de telle sorte que chaque fibre est connectée à deux voies voisines d'un même PMT et que deux fibres adjacentes sont lues par deux PMTs différents. Les plans X et Y sont lus par des PMTs différents. Ainsi cette configuration permet à la fois de limiter la transmission des signaux de bruit d'un pixel à ses voisins (diaphonie ou *cross-talk*) et d'optimiser l'efficacité de détection et la résolution temporelle en limitant le taux de comptage par PMT dans le cas d'un faisceau de petite taille (un même PMT compte deux fibres séparées de 4 mm centre à centre).

L'efficacité de détection de l'hodoscope souhaitée est de l'ordre de 90% sur les mesures de coïncidence entre les deux plans de fibres du détecteur afin d'assurer un marquage spatio-temporel d'un maximum d'ions incidents et ainsi minimiser les pertes de statistiques. Cette valeur de 90% peut être limitée par l'espace entre deux parties actives de fibres adjacentes (enrobage ou *cladding*). La résolution temporelle de l'hodoscope doit, quant à elle, rester inférieure à 2 ns (FWHM), ce qui correspond à l'ordre de grandeur de largeur des paquets des cyclotrons utilisés dans les centres d'hadronthérapie. De plus, le détecteur doit pouvoir atteindre un taux de comptage pouvant aller jusqu'à 100 MHz afin d'être en accord avec la période typique (10 ns) de la microstructure des faisceaux d'ions produits par les cyclotrons dans les centres d'hadronthérapie (cf. 1.1.3.2). Enfin, l'appareil doit présenter une résistance aux radiations suffisante pour assurer un fonctionnement pendant au moins 1000 traitements de patients (en considérant une dose moyenne délivrée aux tumeurs de 60 Gy par traitement).

Il est à noter que le bruit intrinsèque des PMTs a été évalué lors de travaux de caractérisation antérieurs (FONTANA, 2018b). Les mesures ont été réalisées au moyen d'une diode électroluminescente (DEL) bleue. Cette dernière était montée sur un support métallique positionné sur une table à deux axes motorisés de $20 \mu\text{m}$ de résolution. Les impulsions lumineuses ont été dédoublées par un miroir puis envoyées respectivement au PMT H8500C et à un PMT R5600 (Hamamatsu) de référence utilisé pour la correction des fluctuations de température. L'ensemble du montage a été placé dans une boîte noire afin d'isoler les PMTs de la lumière extérieure. Ce banc de test a permis

de conclure que les signaux de bruit enregistrés sur les pixels voisins restent toujours inférieurs à 3% du signal reçu par le pixel irradié.

Chaque PMT est connecté à une carte de lecture frontale (cf. Figure 2.2) par des connecteurs à 64 voies d'entrée. Les composants principaux de cette carte sont :

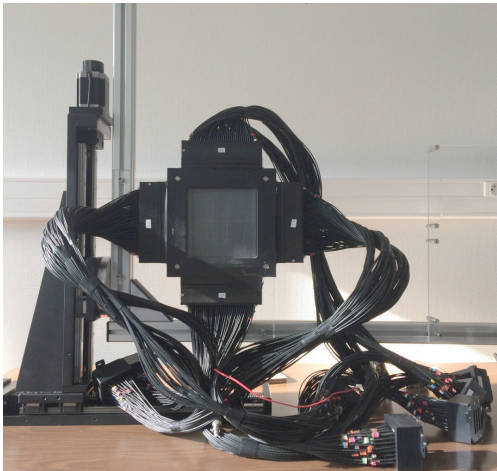
- deux circuits intégrés propres à une application (Application-Specific Integrated Circuit (ASIC)) « Hodopic » de 32 voies chacun,
- un circuit logique programmable (FPGA) de traitement du signal,
- un émetteur-récepteur optique monocanal,
- un connecteur RJ45 (CHEN et al., 2019).

La figure 2.3 présente un schéma simplifié du traitement des données dans la carte frontale. Les ASICs récupèrent les signaux analogiques des fibres et les transforment en signaux logiques au moyen de discriminateurs après les avoir amplifiés. Le niveau d'amplification (gain) de chacune des voies ainsi que le seuil en amplitude (THR), commun à l'ensemble des voies d'un même ASIC, ont été définis en laboratoire (voir chapitre 3). Un signal « OU » logique de ces signaux est également généré afin de déclencher un ordre d'écriture de l'état des voies dans un registre. Lorsque le signal « OU » logique est produit, la durée des signaux logiques correspond au temps durant lequel le signal analogique a dépassé le seuil. Le temps nécessaire aux ASICs pour générer le « OU » logique est d'environ 1,5 ns. Il est donc nécessaire que la durée des signaux logiques de chacune des voies touchées soit supérieure à cette valeur. Dans le cas contraire, les fibres seront considérées comme non touchées.

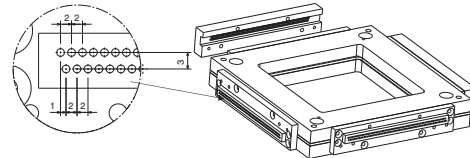
En plus de traiter les données transmises par les ASICs, le FPGA a pour rôle de calculer la différence de temps entre le signal de déclenchement de la caméra gamma (« external trigger ») et l'étiquetage en temps fourni par les fibres touchées. Le marquage en temps des deux signaux est assuré par trois convertisseurs numériques de temps (TDC), l'un pour le signal de déclenchement et les deux autres pour les signaux issus de chaque ASIC. La résolution temporelle (LSB, Less Significant Bit) est respectivement de 0,3125 ns et 0,625 ns pour les TDCs des ASICs et du signal de déclenchement. La valeur de temps associée à l'hodoscope correspond au temps le plus faible mesuré dans les TDCs associés aux ASICs. Ainsi, une valeur de différence de temps est fournie par ASIC à partir du moment où au moins une fibre est touchée. Lorsque la différence de temps est comprise dans la fenêtre de coïncidence, les données sont transmises à la carte principale par une fibre optique acceptant des débits de $3 \text{ Gbit}\cdot\text{s}^{-1}$ (CACHEMICHE et al., 2010) avec un protocole spécifique (CHEN et al., 2017; CHEN et al., 2019; CAPLAN et al., 2019; DENG et al., 2013), puis à l'ordinateur d'acquisition par une liaison ethernet ($1 \text{ Gbit}\cdot\text{s}^{-1}$) où les données sont traitées et stockées (cf. section 2.1.5).

2.1.2 Le collimateur

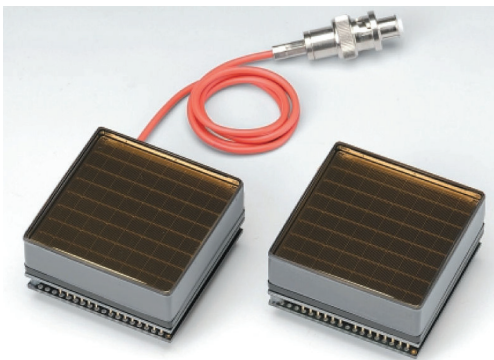
Le collimateur est le premier élément de la caméra collimatée rencontré par les PGs et plus généralement par l'ensemble des rayonnements secondaires issus du patient lors du traitement. Comme mentionné précédemment dans la section 1.2.2, il a pour rôle de sélectionner les PGs émis selon un certain angle (proche de 90°) par rapport à la direction du faisceau. Contrairement au collimateur à fente simple (KES) produit par la société IBA (cf. figure 2.4a, la collaboration CLaRyS a opté pour un collimateur à fentes parallèles multiples (MPS) (cf. figure 2.4b) qui présente l'avantage de pouvoir étendre le champ de vue et d'imager l'ensemble de la trajectoire des ions en incluant l'entrée dans la cible (ROEHLINGHOFF, 2014). Il est composé de plaques en alliage tungstène (tungstène (97%), nickel, fer) de masse volumique $18,5 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ et de dimensions $170 \times 100 \times 15 \text{ mm}^3$. Les plaques sont disposées de manière parallèle sur une distance de 30 cm et écartées d'un pas réglé à 5 mm. La conception du collimateur a été accompagnée de travaux d'optimisation par simulation afin d'obtenir une précision millimétrique sur l'estimation du parcours des ions pour un faisceau fin (*pencil beam*) (PINTO et al., 2014). Ce collimateur offre la possibilité d'ajuster la largeur des fentes de manière à favoriser plus ou moins l'efficacité de détection au détriment de



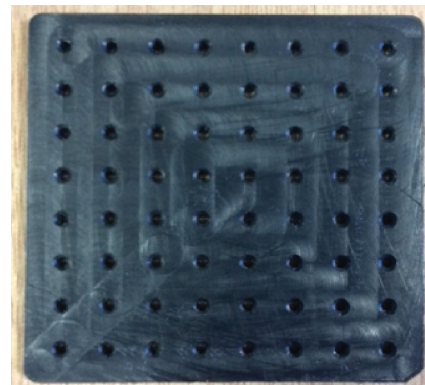
(a) Version finale de l'hodoscope à fibres scintillantes.



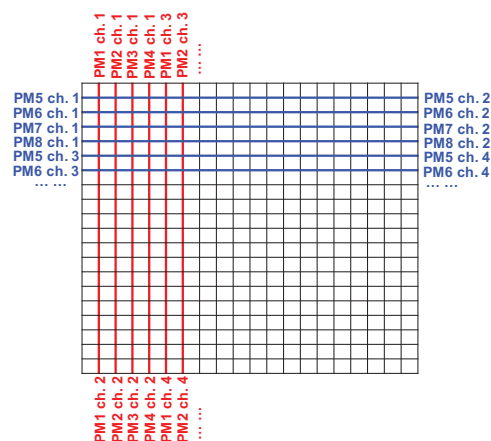
(b) Schéma du cadre de l'hodoscope présentant la disposition des œillets de maintien des fibres dans l'encart.



(c) PMT Hamamatsu H8500.



(d) Masque dédié assurant la connexion des fibres à l'anode des PMTs.



(e) Disposition et connexion des fibres scintillantes.

FIGURE 2.1 – Principaux composants de l'hodoscope et configuration spatiale des fibres scintillantes.

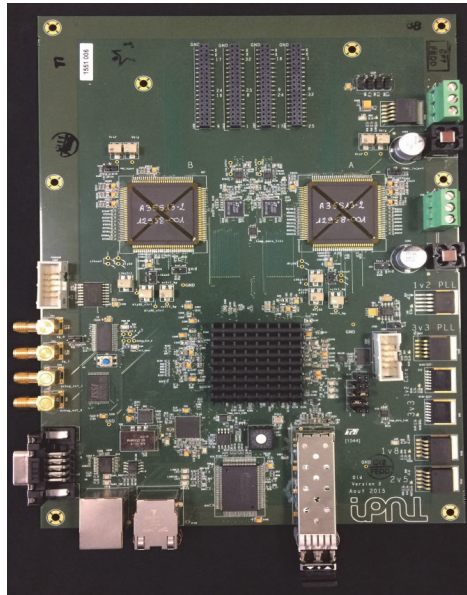


FIGURE 2.2 – Carte frontale de l’hodoscope permettant la lecture des données d’un PMT.

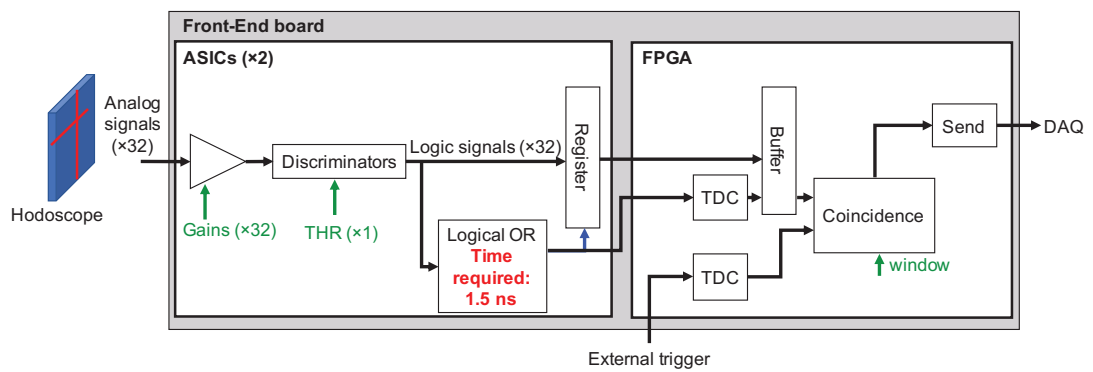


FIGURE 2.3 – Schéma simplifié du traitement des signaux des fibres dans la carte frontale. Le flux des données est représenté par les flèches noires tandis que les flèches vertes et bleues indiquent respectivement les entrées de configuration et les ordres d’écriture (ALLEGRIINI et al., 2021).

la résolution spatiale. Un second collimateur a été produit à l'identique afin d'augmenter éventuellement l'angle solide de détection.

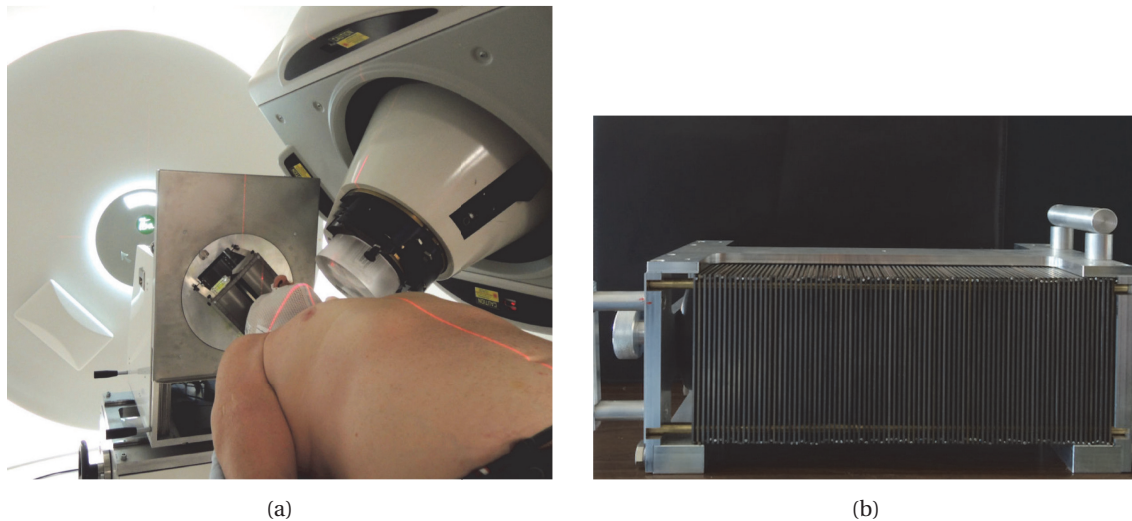


FIGURE 2.4 – a) Caméra équipée d'un collimateur KES durant le traitement d'un patient (RICHTER et al., 2016). b) Collimateur MPS développé par la collaboration CLaRyS.

2.1.3 Le diffuseur

Lorsque la caméra CLaRyS est en configuration Compton, le collimateur est remplacé par une série de détecteurs appelée diffuseur. Ces détecteurs ont pour fonction de détecter les PGs émis depuis la cible tout en favorisant les interactions Compton. L'objectif est donc que les photons interagissent dans le diffuseur avec une ou plusieurs diffusions Compton avant d'être partiellement ou totalement absorbés dans l'absorbeur (cf. section suivante). Le choix du matériau du diffuseur s'est porté sur le silicium en raison de son excellente résolution en énergie et de son faible numéro atomique qui conduit à un effet Doppler relativement limité. La solution technologique employée est l'utilisation de détecteurs DSSDs (Double-sided Silicon Strip Detectors) produits par la société Sintef (cf. figure 2.5a). Chaque plan de détection possède un volume actif de $96 \times 96 \times 2 \text{ mm}^3$ et 64 pistes de lecture sur chaque face. Les pistes de chaque face sont orientées de manière orthogonale entre elles afin de récupérer les coordonnées cartésiennes de l'interaction dans le plan. La largeur et la longueur d'une piste sont respectivement de 1,31 et 90 mm et l'espacement centre à centre de deux pistes adjacentes (*pitch*) est de 1,41 mm. Une tension de polarisation de -750 V doit être appliquée afin de « dépléter » entièrement les 2 mm de silicium et de pouvoir utiliser la jonction PN du semi-conducteur comme détecteur. Un ensemble de 23 pistes, servant à établir une tension homogène entre le potentiel nul (partie extérieure au volume sensible du détecteur) et les -750 V (intérieur du volume sensible), entoure les 64 pistes du côté P, formant ainsi un anneau de garde (*guard ring*). La piste la plus interne de l'anneau est reliée à la haute tension. Le champ électrique au niveau des pistes extrêmes n'est donc pas perturbé. Le côté N possède également un anneau de garde dont la piste en position périphérique est reliée à la masse. Lors du passage d'une particule dans le volume sensible, les signaux générés par la charge des trous et des électrons seront collectés respectivement du côté P et N mais à des temps différents car la mobilité des électrons dans le silicium à 300 K est environ trois fois supérieure à celle des trous.

Bien que des simulations Monte Carlo aient montré que l'utilisation de dix DSSDs montés à la suite permettent un bon équilibre entre efficacité de détection et coût de production (RICHARD, 2012), seuls sept détecteurs ayant une qualité suffisante ont pu être délivrés. En effet, afin de reconstruire au mieux le point d'émission des PGs, les spécifications de chaque détecteur sont les suivantes :

- une résolution en énergie de 1 keV (FWHM) pour des photons de 100 keV,

- une résolution spatiale correspondant au pitch des pistes, soit 1,41 mm,
- une résolution temporelle de 15 ns.

La précision requise sur ces grandeurs nécessite que le courant d'obscurité soit maintenu le plus bas possible. Des tests sur la réponse des détecteurs en fonction de la température ont montré la nécessité de refroidir les DSSDs pour limiter son impact (LEY, 2015). La température doit être inférieure à 0 °C et idéalement être maintenue aux alentours de -20 °C. Pour cela, une enceinte de refroidissement, exposée dans la figure 2.5b a été conçue pour accueillir les sept étages de DSSDs. Ses dimensions sont de 490×490×300 mm et elle se compose d'une couche d'aluminium de 2 mm d'épaisseur recouvrant 3 couches isolante d'aérogel en silice Spaceloft® de 10 mm, ayant une épaisseur équivalente à 2 mm de silicium (0,7% de probabilité d'interaction avec des photons de 1 MeV).

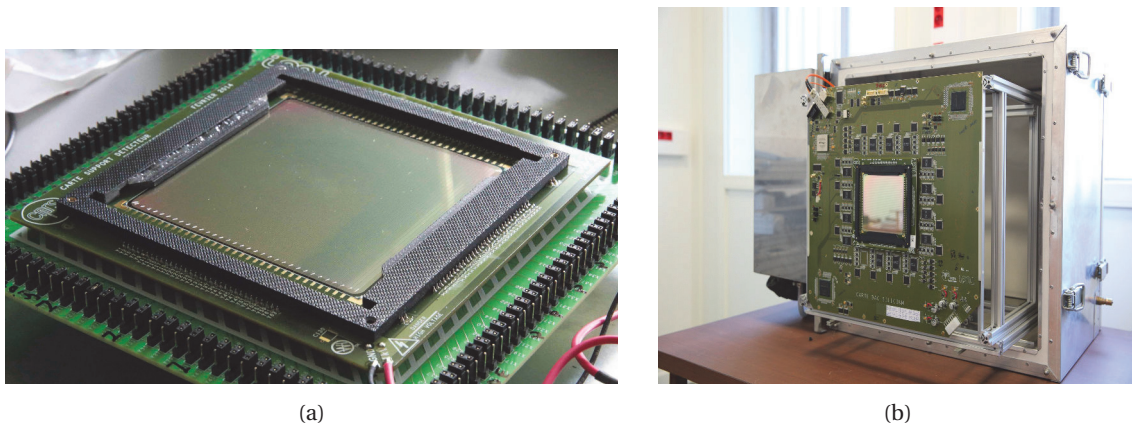


FIGURE 2.5 – (a) Détecteur silicium DSSD (Double-sided Silicon Strip Detector). (b) Enceinte réfrigérante accueillant les DSSDs.

Afin de récupérer les signaux produits par les pistes des semi-conducteurs, ces dernières sont reliées à une électronique dédiée par des liens individuels fins appelés *bondings* (cf. 2.6a). La carte frontale, présentée dans la figure 2.6b, comprend des parties analogiques et numériques distinctes, afin de réduire la contribution du bruit électronique lors du traitement des signaux analogiques (DAHOUMANE et al., 2014; CHEN et al., 2017). Les signaux des 128 pistes sont lus par des ASICs (*Application-Specific Integrated Circuit*), chacun d'eux traitant 8 voies de détecteur. Leur conception et leur test ont été réalisés dans l'optique d'atteindre une charge équivalente de bruit (ENC pour *Equivalent noise charge*) inférieure à 118 électrons (RMS) pour atteindre la résolution en énergie de 1% à 100 keV recherchée et permettre de fixer des niveaux de seuil de détection faibles, ce qui aura pour effet d'améliorer l'efficacité de détection. Le signal analogique en sortie du DSSD passe par un préamplificateur sensible à la charge (CSA). Il est à noter que le temps de montée des signaux analogiques est de l'ordre de 150 ns. Le signal préamplifié peut être transmis directement au reste de la chaîne de traitement en passant par un amplificateur rapide (temps de mise en forme de 15 ns) ou passer par un circuit CR-RC (filtre passe-haut et passe-bas) pour être amplifié et mis en forme. Le temps de mise en forme du signal par le circuit CR-RC étant de 1 μ s, cette solution peut être employée pour les travaux de caractérisation des détecteurs, mais la transmission des signaux passant par l'amplificateur rapide sera exploitée en fonctionnement normal. Enfin, les signaux amplifiés passent par un discriminateur pour obtenir une sortie numérique des signaux.

La partie numérique de l'électronique est quant à elle constituée de 16 ADCs appairés associés chacun à un ASIC, de 2 FPGAs de traitement et d'un FPGA de communication. Les ADCs ont pour rôle de convertir les signaux analogiques provenant de l'amplificateur rapide ou du circuit CR-RC des ASICs en signaux numériques. Un ADC possède 8 voies en entrée sur lesquelles les signaux sont codés sur 12 bits avec une fréquence d'échantillonnage de 100 MHz. La dynamique du comparateur s'adapte automatiquement à celle de l'ASIC qui est de 1,7 V. Le seuil de chaque ADC est

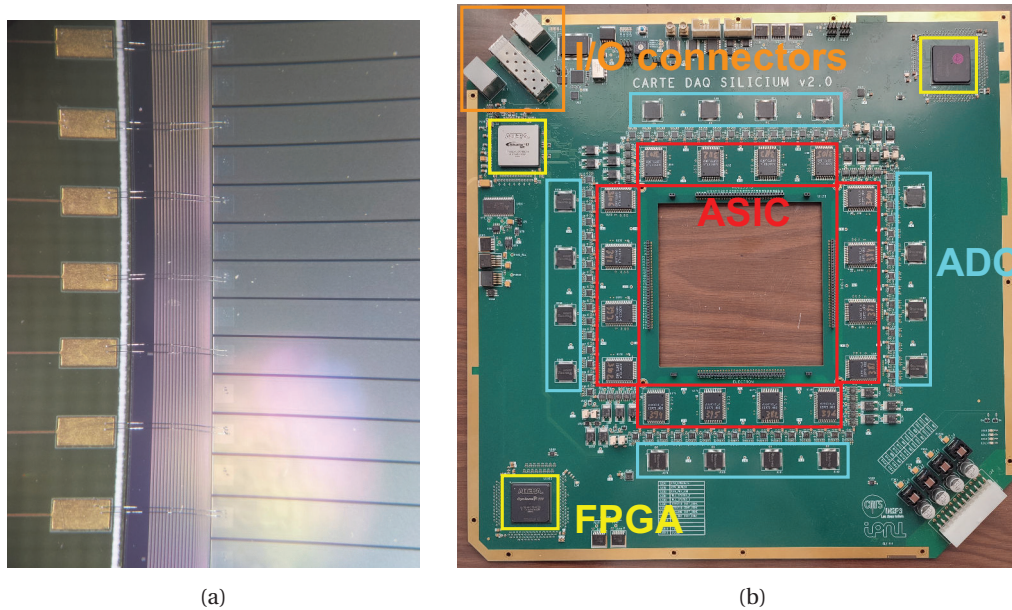


FIGURE 2.6 – (a) Photographie des *bondings* faisant le lien entre les semi-conducteurs et l'électronique d'acquisition. (b) Carte frontale d'un DSSD.

réglable par *slow control* sur une plage allant de +0,60 V à +2,198 V par pas de 3 mV.

Afin de pouvoir traiter l'ensemble des signaux ainsi numérisés, leur transmission est répartie sur deux FPGAs de traitement Altera Cyclone III. Les signaux numériques envoyés à un FPGA pour le traitement d'un seul ASIC sont les suivants :

- 16 paires de signaux LVDS provenant de l'ADC,
- 8 signaux numériques correspondant aux 8 sorties de l'ASIC (redondance avec les signaux fournis par l'ADC),
- 2 signaux d'horloge (2 paires de signaux LVDS).

Les deux FPGAs sont équipés de TDC, qui permettent d'effectuer une mesure temporelle entre le temps d'arrivée de la particule dans le silicium et la détection d'un évènement dans l'absorbeur.

Enfin, un troisième FPGA (ALTERA STRATIX GX II) assure la communication avec le système μ -TCA. Il réceptionne le signal « prétrigger » émis lors de la détection d'un évènement dans l'absorbeur et effectue la recherche de coïncidence d'un signal des DSSDs dans la fenêtre temporelle. La logique de déclenchement de l'acquisition et de transmission des données est détaillée dans la section 2.1.5.

2.1.4 L'absorbeur

L'absorbeur est le dernier élément de la caméra rencontré par les rayonnements secondaires. Il a pour objectif d'absorber totalement l'énergie des PGs qui ont passé le collimateur ou qui ont interagis dans le diffuseur. L'absorbeur doit fournir une information spatiale et temporelle sur le point d'interaction des PGs ainsi que sur l'énergie déposée afin de permettre de reconstruire les évènements dans les deux configurations (collimatée ou Compton). Les PGs ayant des énergies relativement élevées, la collaboration CLaRyS s'est orientée vers des cristaux scintillants présentant un fort pouvoir d'absorption. Le tableau 2.1 présente une comparaison des caractéristiques de différents scintillateurs.

Le LYSO et le BGO présentent les meilleures caractéristiques en termes d'absorption. En effet, leur numéro atomique effectif (Z_{eff}) et leur densité sont bien supérieurs à ceux des autres cristaux. Bien que de nombreuses équipes aient favorisé le LYSO pour son rendement lumineux plus important, sa meilleure résolution en énergie (à 662 keV) et son temps de décroissance beaucoup plus faible, ce dernier présente un bruit intrinsèque élevé. Les cristaux BGO ont ainsi été retenus

TABLEAU 2.1 – Caractéristiques intrinsèques de cristaux scintillants inorganiques d'intérêt pour la détection des photons (informations issues des données constructeurs et d'études de performances (MOSZYŃSKI et al., 1998; HUMM, ROSENFELD et DEL GUERRA, 2003; ALZIMAMI et al., 2008; LECOQ, GEK TIN et KORZHIK, 2017; MATERIALS, 2014; TERÁN et al., 2020; SAINT GOBAIN, 2021)).

	NaI(Tl)	LYSO	BGO	LaBr ₃	CeBr ₃	YAP
Longueur d'onde d'émission (nm)	415	420	480	380	380	347
Résolution en énergie (662 keV)	7%	8%	12%	2,6%	3,8%	7,5%
Rendement lumineux (photons/MeV)	41000	33000	9000	63000	60000	17000
Temps de décroissance (ns)	240	36	300	16	19	28
Z_{eff}	50	62	75	48,3	45,9	33,5
Indice de réfraction	1,85	1,81	2,15	1,9	2,09	1,95
Densité	3,67	7,1	7,13	5,08	5,1	5,5
Bruit intrinsèque (Bq.cm ⁻¹)	0	~300	0	~1	<0,002	0
Propriétés hygroscopiques	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non

car ils semblent mieux adaptés pour assurer la fonction d'absorption par effet photoélectrique pour un système de détection à faible bruit, nécessaire pour une caméra Compton afin de réduire les coïncidences aléatoires. Il est également à noter que les énergies élevées des PGs conduisent à des résolutions en énergie relative et une résolution temporelle meilleures que celles observées à 511 et 662 keV (FONTANA et al., 2018; HUESO-GONZÁLEZ et al., 2015a).

Dans sa version complète, l'absorbeur est composé de 30 blocs BGO de dimensions 35×38×30 mm, issus du démantèlement d'un système TEP HR+ de Siemens (cf. figure 2.8b). Un bloc est divisé en 8×8 pseudo-pixels séparés par un matériau réfléchissant permettant d'améliorer la collection de lumière dans les pixels et l'information spatiale (cf. figure 2.7a). L'utilisation du terme pseudo-pixel provient du fait que la longueur des stries varie en fonction de leur position dans le bloc. En effet, leur longueur diminue lorsque leur position se rapproche du centre. Il est important de mentionner qu'à l'origine, la structure de ce quadrillage a été optimisée pour la détection des rayons gamma de 511 keV exploités en TEP. Chaque bloc est lu par 4 PMTs assurant la collection des photons lumineux d'un quart de bloc chacun selon les zones A, B, C et D identifiées dans la figure 2.7b. La logique de reconstruction de la position événements dans les blocs est basée sur la méthode de reconstruction de centres de gravité.

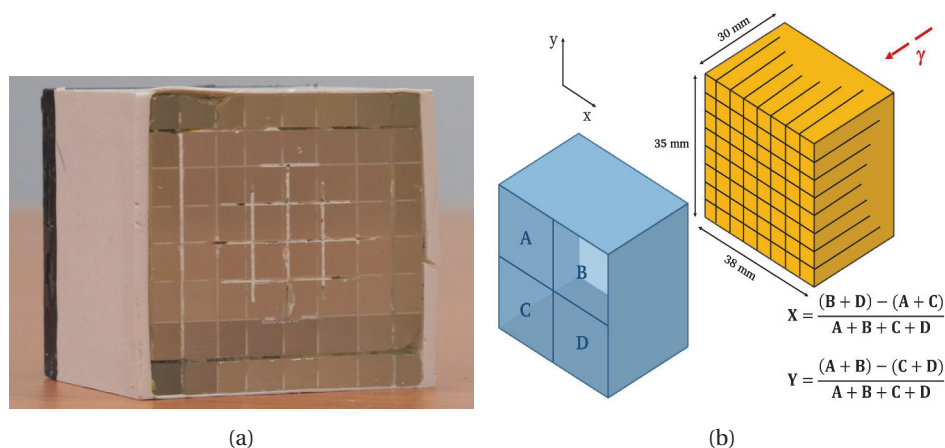


FIGURE 2.7 – (a) Bloc BGO divisé en 8×8 pseudo-pixels séparées de stries de matériau réfléchissant de largeur variable. (b) Schéma de la couverture des PMTs et de la logique de reconstruction des événements.

Un reconditionnement de l'ensemble des blocs a été effectué, durant lequel les PMTs ont été déposés puis recollés après un polissage de la surface arrière des blocs. L'ensemble a ensuite été enveloppé dans une paroi mince en aluminium d'épaisseur 1 mm (FONTANA, 2018b) (cf. figure 2.8a). Cependant, ces opérations ont rendu les blocs inutilisables. Les blocs d'origine restants ont

donc été conservés dans leur état pour être utilisés. Afin de disposer les blocs de manière à former une large surface de détection modulable, un support mécanique, présenté dans la figure 2.8b, a été mis au point. Celui-ci est composé de deux rebords en PMMA joints par des barres métalliques. De fines plaques métalliques sont disposées de manière à former cinq rangées tout en minimisant la séparation entre les blocs. L'orientation générale des blocs, guidée par ces plaques, est légèrement incurvée de façon à maximiser l'angle solide de chaque bloc par rapport à une source centrée sur l'absorbeur. Les modules BGO placés sur une même ligne sont compactés par des vis de pression placées au contact des deux faces latérales. Avec ce système de serrage, il est possible de placer entre 3 et 7 blocs par rangée. De multiples géométries d'absorption peuvent ainsi être constituées.

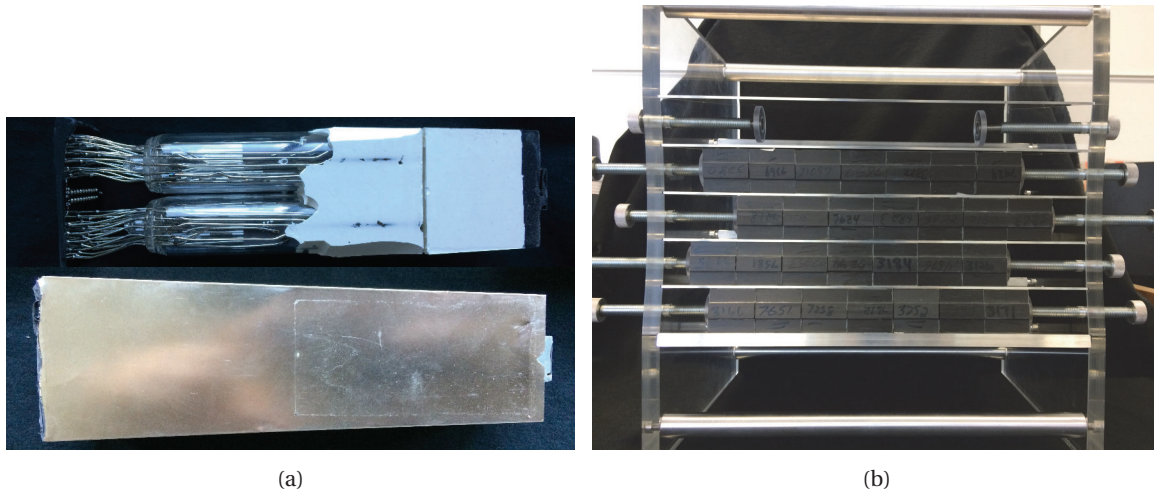


FIGURE 2.8 – (a) Bloc BGO reconditionné (b) Chassis de maintien des blocs.

Afin d'assurer la lecture des collections de charges des PMTs, une électronique de lecture à deux étages a été confectionnée. Une première carte frontale est reliée aux PMTs. Cette carte est composée de quatre modulateurs de tension qui permettent de répartir la haute tension fournie aux différents PMTs. Ces modulateurs, qui correspondent aux blocs bleus de la figure 2.9a permettent d'ajuster le gain sur chaque PMT manuellement. Ces modules sont alimentés par une basse tension de ± 5 V. Des voies de sortie différentielles permettent de récupérer les signaux produits par chaque PMT lors d'une interaction dans le bloc BGO et de les transmettre à une carte de lecture appelée *Analog Sampling Module* (ASM) (cf. 2.9b), qui constitue le deuxième étage du système électronique. Une carte ASM a la capacité de lire les données provenant de 6 blocs BGO différents grâce à 24 entrées différentielles. Un total de cinq cartes ASM est donc nécessaire pour traiter toutes les données de l'absorbeur. Les signaux différentiels entrant sont traités par groupes de 2 blocs dans des mezzanines composées d'une puce *Domino Ring Sampler* (DRS4) et d'un module ADC 12 bits de 8 voies fonctionnant à 20 MHz. L'échantillonnage est réalisé à 5 GHz offrant ainsi la possibilité de stocker jusqu'à 1 024 échantillons. Les signaux logiques obtenus sont envoyés à un FPGA Cyclone IV Gx d'ALTERA qui effectue leur traitement.

Les données ainsi traitées seront envoyées au système d'acquisition (cf. section 2.1.5) par une fibre optique de $3 \text{ Gbits}\cdot\text{s}^{-1}$. Parallèlement à leur numérisation, les signaux de chaque PMT passent par un comparateur de seuils haut et bas permettant au FPGA de générer un signal de validation (« pre-trigger »). Les seuils hauts et bas affectés à chaque voie de lecture sont configurables par un programme développé sous LabView. Le *pre-trigger* est ensuite transmis à une carte auxiliaire appelée THOR (*Trigger HORloge*) dont les fonctions sont détaillées dans la section 2.1.5.

2.1.5 Architecture de la chaîne d'acquisition et logique de déclenchement

Le système d'acquisition est basé sur une architecture standard μ -TCA gouvernée par une carte AMC40 (*Advanced Mezzanine Card*) (PIMENTA CHEBLE CAPLAN, 2020). Cette carte com-

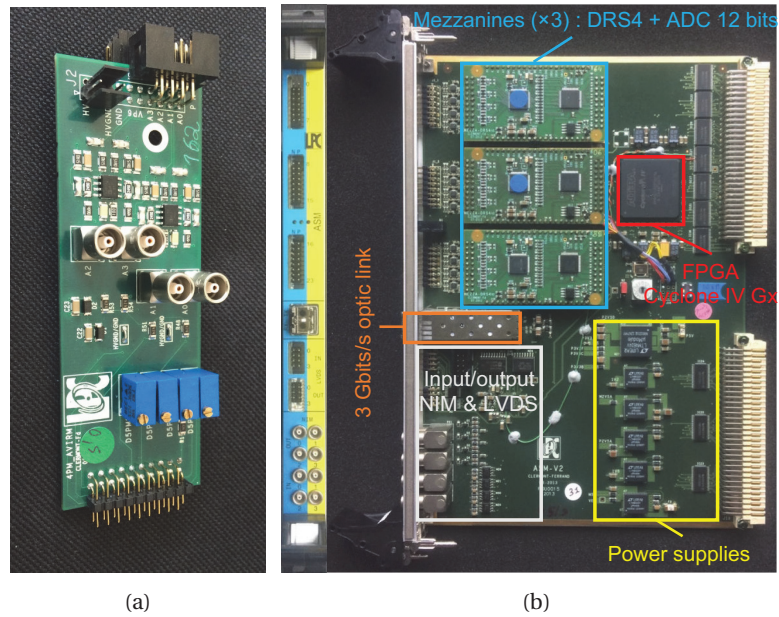


FIGURE 2.9 – (a) Carte frontale d'un bloc BGO (b) Carte ASM avec ses principaux composants.

prend un FPGA Altera Stratix V, 24 entrées optiques de $4,8 \text{ Gbits}\cdot\text{s}^{-1}$, 12 de $9,6 \text{ Gbits}\cdot\text{s}^{-1}$ et une sortie ethernet de $1 \text{ Gbits}\cdot\text{s}^{-1}$. Cette carte assure les fonctions de collection des données, d'empaquetage et de transmission à l'ordinateur d'acquisition. La figure 2.10 représente la chaîne d'acquisition générale de la caméra CLaRyS en configuration Compton. Comme mentionné précé-

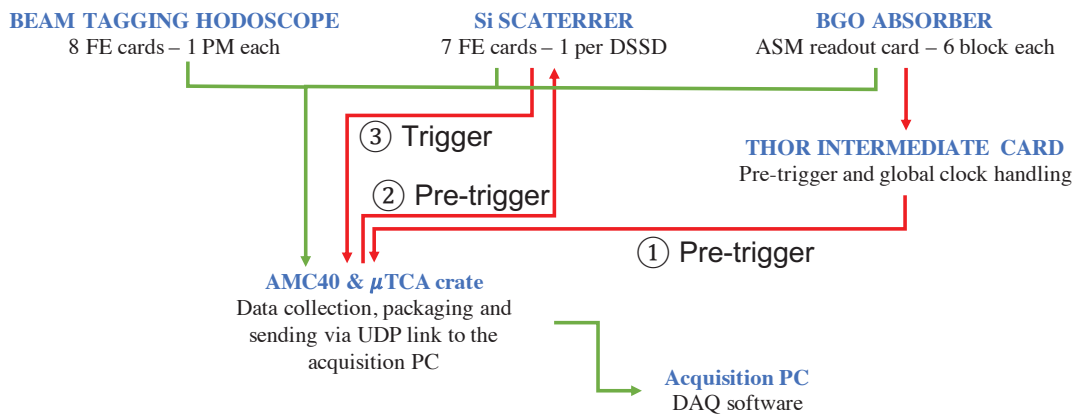


FIGURE 2.10 – Schéma simplifié de la logique d'acquisition. Les flux de données sont représentés en vert tandis que les signaux logiques de déclenchement apparaissent en rouge.

demment, le déclenchement de l'acquisition s'effectue lors de la détection d'un évènement dans l'absorbeur. Le FPGA de la carte ASM concernée transmet alors un signal de déclenchement (*pre-trigger*) à la carte THOR (cf. figure 2.11a). Cette carte intermédiaire a pour rôle de générer et de partager des signaux d'horloge communs à l'ensemble des cartes électroniques afin de les synchroniser. La fréquence de l'horloge est de 40 MHz. La carte THOR permet de commander l'envoi du *pre-trigger* à la carte AMC40 (cf. figure 2.11b), indépendamment des flux de données afin d'éviter les conflits lors du traitement des signaux par la carte AMC40. Dans le cas de la caméra Compton, l'AMC40 retransmet le *pre-trigger* pour interroger les cartes frontales des détecteurs silicium, qui recherchent alors la présence de données dans la fenêtre de coïncidence fournie par le *pre-trigger*. Lorsqu'une coïncidence est trouvée, un signal de déclenchement (*trigger*) est envoyé à l'AMC40 qui interroge alors simultanément toutes les cartes frontales pour collecter les données. Le fonctionnement du système en configuration collimatée est simplifié. En effet, le *pre-trigger*

agit directement comme signal de *trigger* en validant la collection des données à sa réception dans l'AMC40.

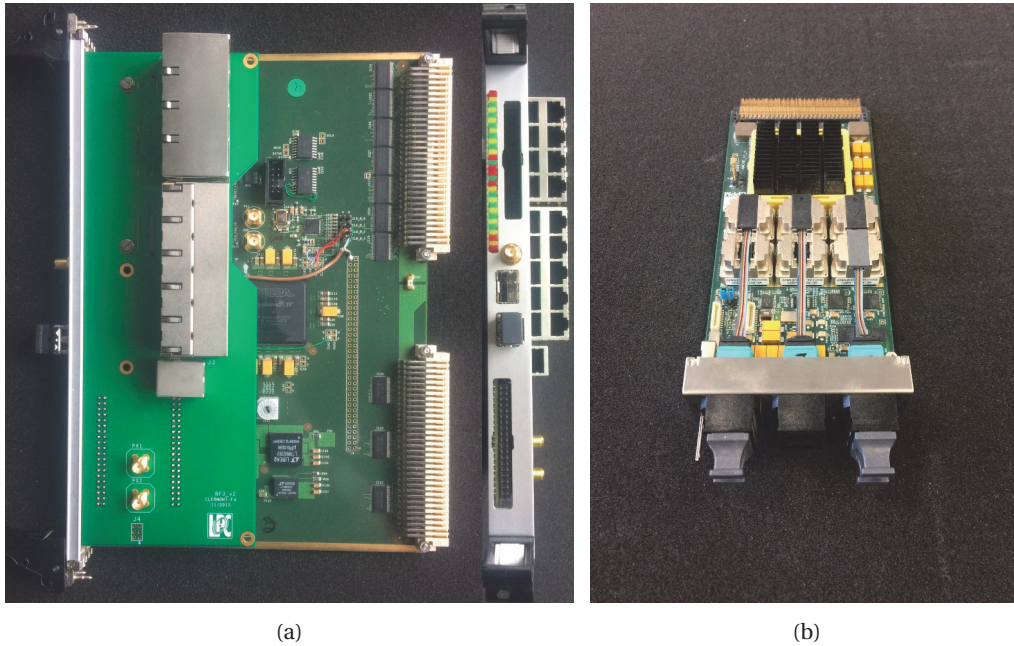


FIGURE 2.11 – (a) Carte intermédiaire *Trigger HORloge* (THOR) (b) Carte *Advanced Mezzanine Card* (AMC40).

Différents formats de données relatifs à chaque type de détecteurs ont été définis et sont présentés en annexe A.3. Certaines structures de données permettent d'obtenir un plus grand nombre d'informations destinées au développement et à la caractérisation des détecteurs tandis que d'autres ont été optimisées en vue de produire des acquisitions contenant uniquement les informations nécessaires et permettant ainsi de réduire le volume des fichiers de sortie.

2.2 Le système TEMPORAL

Comme mentionné à la fin du premier chapitre, l'un des objectifs du projet CLaRyS-UFT est d'étudier l'apport de mesures à haute résolution temporelle sur la mesure de la distribution spatiales des PGs avec une caméra Compton couplée à un hodoscope de faisceau. L'étude expérimentale dans laquelle s'inscrit cette thèse consiste à tester un modèle réduit de ce système d'imagerie constitué de détecteurs gamma « TEMPORAL » de la société DAMAVAN Imaging et d'un détecteur diamant. La société DAMAVAN Imaging commercialise une caméra Compton constituée de détecteurs « TEMPORAL » et destinée aux activités de démantèlement des installations nucléaires et de gestion des déchets radioactifs (ILTIS et SNOUSSI, 2015). Le principe du système « TEMPORAL » repose sur la disponibilité de cristaux et de circuits intégrés rapides ainsi que de détecteurs efficaces, segmentés et rapides permettant une lecture et un déclenchement de 16 voies en moins de 100 ps. Cette technologie de pointe offre la possibilité de reconstruire les positions d'interaction des photons dans le cristal monolithique en combinant la distribution de lumière aux temps d'arrivée des premiers photons lumineux dans le photodétecteur pixélisé pour trouver le centre et le diamètre du cercle de localisation des photons non diffusés. Les photons diffusés peuvent être détectés plus tardivement hors du cercle défini par les photons non diffusés, qui reste la zone la plus dense de l'ensemble du plan de détection. En attribuant un poids statistique élevé aux premiers photons lumineux, il est possible de mieux contraindre la localisation spatiale et temporelle de l'évènement considéré et ainsi reconstruire l'image des positions d'interaction. Cette technique est appelée imagerie temporelle (*temporal imaging*) (ILTIS et al., 2016).

De manière générale, la caméra TEMPORAL est composée de deux modules de détection gamma

placés l'un derrière l'autre par rapport à une source, le premier agissant comme diffuseur et le second comme absorbeur. Pour l'étude menée dans le cadre du projet CLaRyS-UFT, ces deux modules ont été rendus amovibles de manière à pouvoir les utiliser selon une configuration de caméra Compton ou une configuration autonome (*standalone*). Ces modules sont reliés à un boîtier d'acquisition appelé TEK.

2.2.1 Les modules de détection de rayons γ

Chaque module de détection est composé d'un cristal scintillant monolithique couplé à une matrice de photomultiplicateurs digitaux en silicium (SiPM).

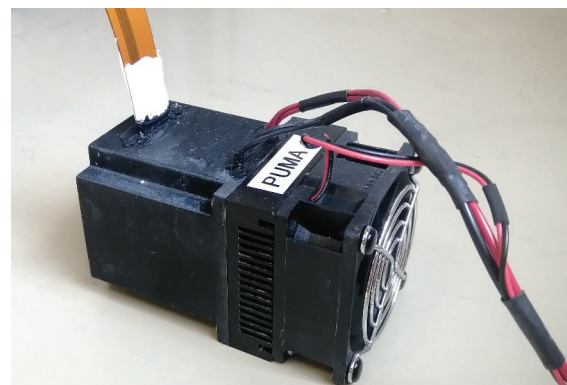
2.2.1.1 Les cristaux monolithiques CeBr_3

Une des particularités du système réside dans l'utilisation de cristaux monolithiques inorganiques. Ce type de scintillateurs est composé de cristaux ioniques avec une forte concentration d'atomes à Z élevé, ce qui leur confère un pouvoir d'arrêt important. Le cristal choisi pour le développement de cette caméra est le bromure de cérium (CeBr_3). Bien que le LaBr_3 présente des performances légèrement supérieures en termes de résolution en énergie, de rendement lumineux et de temps de décroissance (cf. tableau 2.1), le CeBr_3 produit un bruit intrinsèque 375 fois plus faible que celui du LaBr_3 . Par conséquent, l'utilisation de ce cristal permet d'augmenter le rapport signal sur bruit de la caméra.

Les cristaux CeBr_3 de chaque module se présentent sous la forme d'un bloc de dimensions $31 \times 31 \times 20$ mm (cf. figure 2.12a). Afin de les protéger de la lumière ambiante et d'assurer une bonne régulation thermique, ils sont encastrés dans un boîtier en aluminium de 0,5 mm d'épaisseur, lui-même inséré dans un boîtier en polychlorure de vinyle noir (cf. figure 2.12b). Afin d'assurer une bonne transmission des photons lumineux, une graisse optique est appliquée entre le bloc scintillant et le photo-détecteur (photomultiplicateurs digitaux en silicium, cf. section 2.2.1.2). En raison des imperfections liées aux processus de polissage, d'application de la graisse et de séchage, les caractéristiques des deux blocs ne sont pas tout à fait identiques (cf. 3.2.1 et annexe A.2). Néanmoins, suite aux premiers tests de caractérisation en laboratoire, ces différences ont été jugées acceptables pour nos applications.



(a) Cristal CeBr_3 de la caméra TEMPORAL.



(b) Module de détection contenant le cristal CeBr_3 et la matrice SiPM.

FIGURE 2.12 – Module de détection TEMPORAL. Le boîtier noir en PVC assure une protection contre la lumière ambiante et le ventilateur permet de réduire l'effet de condensation des modules Peltier utilisés pour refroidir les dSiPM et l'électronique frontale.

2.2.1.2 Les photomultiplicateurs digitaux en silicium (dSiPM)

La lumière de scintillation produite par les CeBr_3 est collectée par des photodétecteurs SiPM, qui sont une alternative au système classique des tubes photomultiplicateurs (PMTs). Les SiPMs

étant des semi-conducteurs, ils génèrent spontanément des paires électrons-trous par agitation thermique et créent ainsi un courant appelé courant d'obscurité (DCR). Ce courant a un effet direct sur le rapport signal sur bruit des SiPMs, qui est inférieur à celui des PMTs lorsqu'ils sont utilisés à température ambiante ($\sim 20^\circ\text{C}$). En refroidissant les SiPMs à des températures inférieures à 3°C , l'agitation thermique dans le détecteur est suffisamment réduite pour que le rapport signal sur bruit des SiPMs devienne comparable à celui des PMTs (ADAMO et al., 2014). Par ailleurs, il existe une forte dépendance entre le gain d'un SiPM et sa température (MARROCCHESSI et al., 2009). En revanche, les SiPMs présentent un temps de réponse beaucoup plus faible que celui des PMTs, ce qui permet d'obtenir d'excellentes résolutions temporelles. Suite aux progrès de la technologie, un SiPM digital (dSiPM), appelé DPC 3200, a été mis au point par Philips Digital Photon Counting (FRACH et al., 2009; FRACH et al., 2010). Les SiPMs conventionnels ont une structure pixelisée dans laquelle chaque cellule est un ensemble de photodiodes à avalanche monophotonique (Photodiode à avalanche monophotonique (*Single-Photon Avalanche Diode*) (SPAD)) montées en série avec une résistance de *quenching* (R_Q) (cf. figure 2.13a). Tous les couples SPAD- R_Q (micro-cellule) sont connectés en parallèle de manière à former le côté anode et le côté cathode. Un SiPM est polarisé en externe de sorte que la tension sur chaque SPAD soit supérieure à sa tension de claquage. Ainsi, chaque SPAD fonctionne sous un régime Geiger. La différence entre la tension de polarisation et la tension de claquage est connue sous le nom de « surtension » (*over-voltage*), qui est le principal paramètre réglable pour contrôler le fonctionnement de l'appareil. Lors de l'interaction d'un photon dans le substrat, une avalanche peut se produire dans la région de gain (entre les structures p^+ et p^- de la figure 2.13b). Les SiPMs transmettent un signal analogique correspondant au nombre de décharges des micro-cellules. La résistance de *quenching* a pour rôle de recharger la photodiode à laquelle elle est associée, c'est à dire de réinstaurer le régime Geiger. Dans le cas des dSiPMs, un circuit est intégré dans le même substrat que les SPADs. Celui-ci indique directement le nombre de SPADs activés sous forme numérique. Grâce à cette numérisation de la réponse des SPADs, la sensibilité au bruit et aux petites variations de température est réduite.

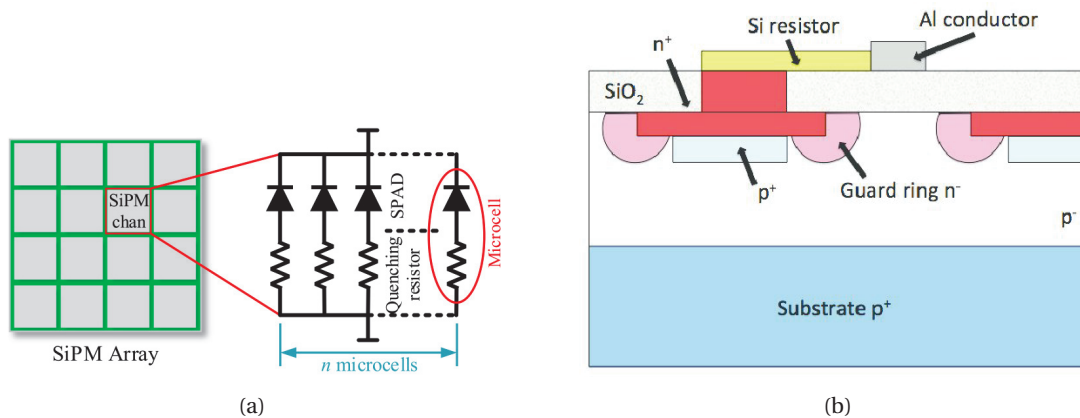


FIGURE 2.13 – (a) Schéma électrique équivalent simplifié d'un ensemble de couples SPADs- R^Q (micro-cellule) formant une cellule de la matrice d'un SiPM, (LIN et al., 2019). (b) Schéma de la structure d'une microcellule d'un SiPM (BARBARINO et al., 2012).

Comme l'illustre la figure 2.14a, les DPC 3200 sont composés d'une matrice de 4×4 groupements de 4 pixels appelés *dies*. La surface active d'un pixel est de $3,2 \times 3,8016 \text{ mm}^2$ et chaque pixel est lui-même divisé en 4 sous-pixels contenant 800 SPADs (25 lignes et 32 colonnes), soit un total de 3200 SPADs par pixel connectés à un circuit de contrôle. Chaque *die* est relié à un TDC commun permettant d'effectuer un marquage temporel précis. Avec cette configuration, les pixels d'un même *die* partagent la même valeur de temps. Afin de limiter l'effet du courant d'obscurité, les DPC 3200 sont placés dans le même insert métallique que les CeBr_3 et l'ensemble est refroidi par des modules Peltier (MARDINI-BOVEA et al., 2019) placés au contact de la boîte en aluminium. Un ventilateur est également ajouté à l'arrière du boîtier en plastique afin d'éviter le phénomène

de condensation.

La carte frontale de chaque dSiPM est dotée d'une mémoire flash, d'un capteur de température et d'un FPGA qui permet de configurer et de synchroniser les *dies* mais également d'effectuer un prétraitement des données (combinaison de l'étiquetage temporel des *dies* (temps relatif à l'évènement) et du compteur d'horloge du système (temps absolu), corrections de biais notamment). Les DPC 3200 ont une résolution temporelle intrinsèque de 44 ps (mesurée avec des impulsions laser d'une picoseconde) et une réponse spectrale située entre 380 et 700 nm avec un pic de sensibilité à 420 nm. Cette gamme de réponse concorde avec la longueur d'onde d'émission de 380 nm des CeBr₃.

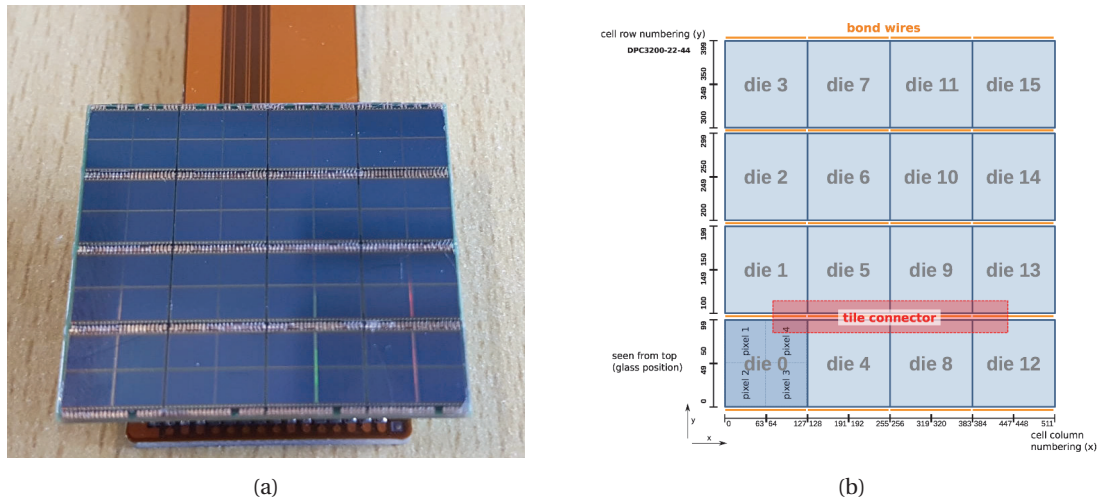


FIGURE 2.14 – Photographie (a) et schéma (b) du photodétecteur SiPM digital DPC 3200 produit par PHILIPS DIGITAL PHOTON COUNTING, 2016.

2.2.2 Chaîne d'acquisition et étiquetage temporel des ions

Les évènements détectés par les DPC 3200 sont traités selon la séquence d'acquisition décrite dans la figure 2.15.

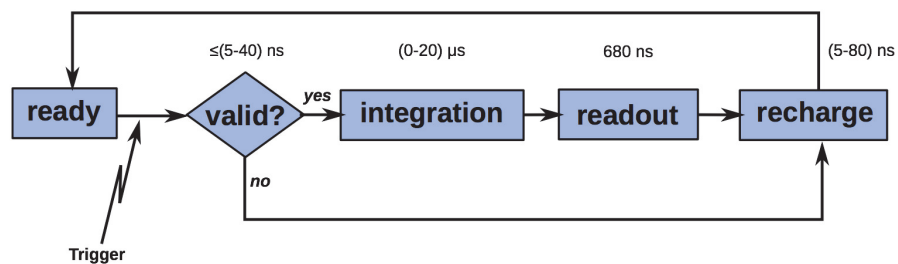
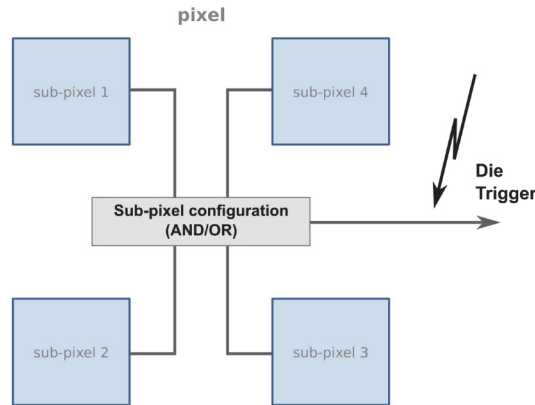


FIGURE 2.15 – Séquence d'acquisition des photodétecteurs DPC 3200, à l'échelle d'un die (PHILIPS DIGITAL PHOTON COUNTING, 2016).

Le déclenchement de la séquence d'acquisition d'un *die* s'opère lorsque ses pixels remplissent le schéma logique de déclenchement prédéfini. La condition de déclenchement est configurée au niveau du pixel par combinaison booléenne entre les différents sous-pixels (cf. figure 2.16a). Il existe quatre configurations de déclenchement possibles qui sont reportées dans le tableau 2.16b. Initialement, l'ensemble des SPADs sont rechargés et les *dies* se trouvent dans un état d'attente des photons (*ready*), qui se maintient jusqu'à ce que la logique de déclenchement soit atteinte. Chaque sous-pixel transmet un signal logique lors de la première décharge d'un SPAD lui appartenant. En raison de la nature du schéma de déclenchement, il n'y a aucun seuil de comptage de photons fixe pour remplir le schéma de déclenchement, à l'exception de la configuration n°1 du ta-

bleau 2.16b qui déclenche l’acquisition dès le premier photon détecté. Les décharges de plusieurs micro-cellules dans le même sous-pixel ne seront comptées qu’une seule fois par la logique de déclenchement. Cela signifie qu’il n’y a qu’un nombre minimum de décharges cellulaires requises et un nombre moyen de décharges cellulaires (réparties de manière homogène) qui généreront un signal de déclenchement (*trigger*). Afin de maximiser la sensibilité des modules de détection aux premiers photons et ne pas retarder le déclenchement de l’acquisition, la configuration choisie correspond à une porte OU à 4 entrées (configuration n°1). Lorsque le *trigger* est généré, le *die* capture alors la valeur de l’horloge du système qui servira à étiqueter temporellement la détection des photons. Le marquage en temps du premier pixel remplissant les conditions de déclenchement est appliqué sur l’ensemble du *die*.



(a)

Configuration	Logique d’inter-connexion des sous-pixels (sp)	Nombre moyen de SPADs allumées dans un pixel et écart-type
1	$sp1 \vee sp2 \vee sp3 \vee sp4$	1,0(±0,0)
2	$[(sp1 \vee sp2) \wedge (sp3 \vee sp4)] \vee [(sp1 \vee sp4) \wedge (sp2 \vee sp3)]$	2,33(±0,67)
3	$(sp1 \vee sp2) \wedge (sp3 \vee sp4)$	3,0(±1,4)
4	$sp1 \wedge sp2 \wedge sp3 \wedge sp4$	8,33(±3,8)

(b)

FIGURE 2.16 – (a) Schéma de la logique de déclenchement au sein d’un pixel. (b) Tableau récapitulatif des quatre configurations de déclenchement de la séquence d’acquisition d’un *die* présentant le nombre moyen de SPADs allumées et l’écart-type pour chaque configuration. Les informations sont extraites des travaux de TABACCHINI et al., 2014.

Lorsque le signal de *trigger* est généré, la séquence d’acquisition au sein d’un *die* se poursuit par une étape de validation qui consiste à vérifier que l’évènement détecté est significatif pour être enregistré ou si ce dernier doit être considéré comme du bruit. Le processus de validation est basé sur le remplissage d’une condition logique, qui permet de vérifier la distribution spatiale des décharges des SPADs dans les pixels. Pour cela, les diodes sont regroupées par lignes dans chaque sous-pixel formant ainsi 25 lignes appelées *Row Trigger Lines* (RTLs). Ces RTLs sont regroupées par 3 ou 4 et les groupes sont connectés 2 à 2 à un réseau booléen configurable (cf. figure 2.17). Les portes logiques du réseau sont également connectées par paires jusqu’à ce que le sous-pixel ne puisse renvoyer qu’une valeur. Il existe donc 7 portes dans un sous-pixel et une porte d’interconnexion entre les sous-pixels. La configuration des différentes portes du réseau définit la logique de validation. Ainsi 256 configurations différentes peuvent être programmées. Si la condition logique définie est vérifiée dans l’intervalle de temps configuré (40 ns dans le système étudié), l’évènement sera validé et son enregistrement se poursuivra. Dans le cas contraire, les SPADs du *die* seront toutes rechargées. Il est à noter que les SPADs déjà déchargés lors de la génération du

trigger contribuent à la validation. La configuration de validation choisie pour notre application est celle correspondant au seuil le plus permissif (OU logique sur toutes les portes).

Lorsque l'évènement est validé, l'intégration des données du *die* débute. Pendant cette période, le *die* attend l'arrivée d'autres photons afin que des décharges de SPADs supplémentaires se produisent. La durée d'intégration d'un évènement a été configurée à 165 ns afin de maximiser le taux de comptage. Une fois la période d'intégration achevée, les SPADs déchargées dans chaque pixel sont lues. Le nombre de micro-cellules déchargées et l'étiquette temporelle du premier seuil de déclenchement de chaque pixel sont envoyés à la carte frontale. Les SPADs du *die* sont ensuite rechargés pour préparer ce dernier à la réception d'un nouvel évènement (état « *ready* »).

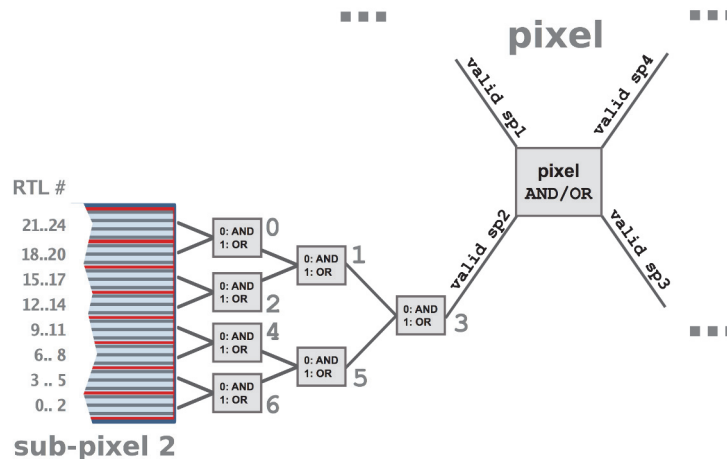


FIGURE 2.17

FIGURE 2.18 – Schéma de principe de la logique de validation des évènements dans un pixel montrant les 7 portes logiques agissant sur les RTLs d'un sous-pixel et une porte logique de connexion entre les quatre sous-pixels d'un pixel (PHILIPS DIGITAL PHOTON COUNTING, 2016).

Les évènements sont transmis des *dies* vers le FPGA de la carte frontale pour être traités en trames. Une trame correspond à l'échantillonnage à 200 MHz des signaux envoyés par les *dies* pendant une durée de 327,68 μ s (16 bits de cycles d'horloge). L'étiquetage temporel utilise l'information temporelle brute du TDC codée sur 9 bits et échantillonnée à une fréquence de 100 MHz, soit une largeur de bin d'environ 19,5 ps, pour fournir un marquage en temps. Une carte d'étalonnage des biais temporels (*skew*) entre les *dies* est appliquée. Un dernier filtre est appliqué sur les évènements transmis au FPGA. Celui-ci sélectionne les évènements pour lesquels le nombre de *dies* contenant une information valide est supérieur à la valeur configurée par l'utilisateur.

Une fois les données traitées par le FPGA, celles-ci sont envoyées au boîtier d'acquisition (TEK) et stockées dans une mémoire tampon (*buffer*). En parallèle, les dSiPM transmettent un signal logique à un module de retard qui est ensuite renvoyé vers un module de coïncidence. Dans une caméra TEMPORAL, une fenêtre est alors générée lorsque les conditions de coïncidence sont remplies. La logique de génération de la fenêtre de coïncidence se base sur un nombre paramétrable de paires de *dies* retournant un signal valide. Ainsi 8 niveaux de validation des signaux entrants dans le module de coïncidence sont possibles, une paire de *dies* retournant un signal valide étant la condition la plus permissive et huit paires la plus restrictive. Les données stockées dans le *buffer* se trouvant dans la fenêtre de coïncidence sont transmises à la carte Raspberry Pi puis envoyées à l'ordinateur d'acquisition après leur encapsulation.

Au cours de cette thèse, le système d'acquisition a été modifié par la société DAMAVAN Imaging dans le cadre du projet CLaRyS-UFT, afin de permettre l'intégration d'un détecteur externe pour effectuer des mesures en coïncidence temporelle entre ce dernier et les modules de détection CeBr₃. La recherche de coïncidence entre le signal du détecteur externe (« sync in ») et la fenêtre (« Gate out ») est réalisée dans la carte d'injection de signal externe. La chaîne d'acquisition proposée est décrite dans la figure 2.19. Le signal « Gate out », généré par le module de coïncidence

du boîtier TEK, est envoyé vers la carte d'injection du signal externe. Cette carte requiert un signal d'entrée TTL d'au moins 1,4 V pour que la fenêtre de coïncidence soit activée (signal « Gate out » positif). Un signal logique (« sync out ») est généré pour chaque évènement se trouvant dans la fenêtre de coïncidence. Ces signaux logiques sont envoyés à une carte frontale passive, identique à celle des modules CeBr₃ et déclenchent le processus d'étiquetage temporel. Pour qu'un signal « sync-out » soit détecté par la carte frontale passive, le front montant de son impulsion doit avoir une durée minimale de 10 ns et son envoi doit être effectué lorsque le signal « Gate-out » est positif (fenêtre active). Les informations temporelles ainsi produites sont envoyées dans le *buffer* en attente de leur récupération et de leur traitement par la carte Raspberry PI.

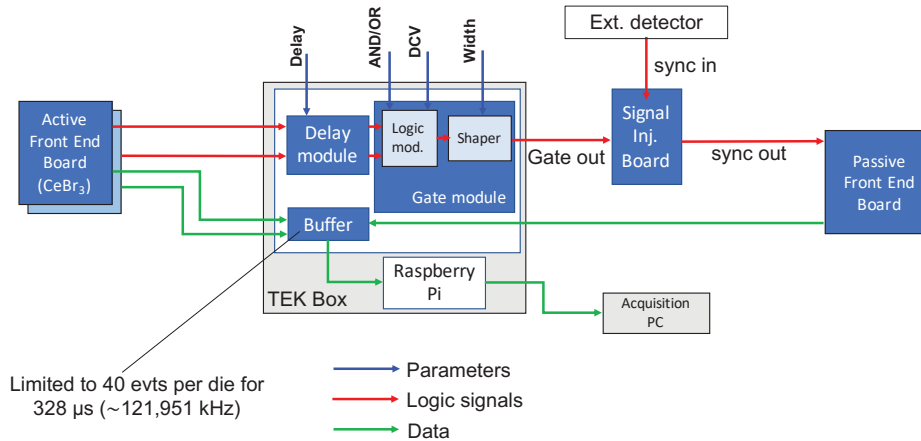


FIGURE 2.19 – Schéma simplifié du traitement des signaux et de la recherche des coïncidences du système Temporal modifié pour intégrer un signal externe. Les flux de données sont représentés par les flèches vertes tandis que les flèches rouges et bleues indiquent respectivement les flux de signaux logiques et les entrées de configuration (retard, ET/OU, largeur de fenêtre et DCV : Nombre de paires de *dies* valides).

Les données d'acquisition sont encapsulées selon le format de données décrit dans la figure 2.20 avant d'être transmises à l'ordinateur d'acquisition. Bien que le format des données transmises reste le même, les trames correspondant aux informations de la carte frontale passive contiennent uniquement l'information temporelle. En ce qui concerne les trames contenant les données des modules CeBr₃, les coordonnées spatiales des évènements ne sont pas reconstruites afin de minimiser le temps de traitement des informations. Les coordonnées spatiales transmises contiennent donc une valeur nulle. Pour rappel, la détermination du point d'interaction des rayonnements γ dans le cristal est réalisée en utilisant le principe de l'imagerie temporelle. La position des évènements dans les blocs est donc obtenue *a posteriori* par analyse de l'information temporelle des premiers photons lumineux détectés et des distributions de lumière dans les pixels au moyen d'un algorithme de type K-Nearest Neighbors (ALTMAN, 1992).

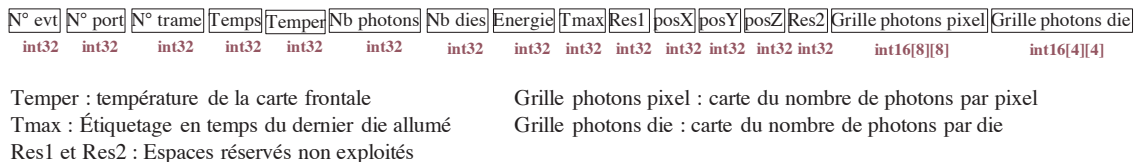


FIGURE 2.20 – Format des données du système TEMPORAL.

Dans ce chapitre les deux systèmes de détection étudiés ont été décrits dans leur ensemble. Le chapitre suivant aborde les travaux de caractérisation en laboratoire et en faisceau qui ont été effectués au cours de cette thèse.

Chapitre 3

Caractérisation des systèmes de détection

3.1 Le système CLaRyS

Comme évoqué dans la section 1.3.1, les travaux réalisés au cours de cette thèse s'inscrivent dans la continuité du développement et de la caractérisation du système CLaRyS. Cette section présente la poursuite de l'étude de caractérisation des blocs BGO initiée par FONTANA, 2018b ainsi que celle menée sur l'hodoscope à fibres scintillantes.

3.1.1 Équilibrage et caractérisation des blocs BGO couplés à leur chaîne d'acquisition finale

Les premières étapes de caractérisation des blocs BGO ont été réalisées grâce à une chaîne d'acquisition temporaire composée de modules électroniques conventionnels (modules NIM) et d'un système d'acquisition PXIe. Ce système permettait à la fois d'enregistrer les signaux des 4 PMTs des blocs BGO et le signal « somme » obtenu *via* un module NIM *linear fan-in/fan-out*. Le *trigger* du système d'acquisition était fourni par un module discriminateur à seuil appliqué sur le signal « somme » des PMTs. Les travaux menés au cours de cette thèse ont eu pour objectif de vérifier les performances de l'absorbeur en couplant les scintillateurs avec le système d'acquisition final de la caméra CLaRyS.

3.1.1.1 Homogénéisation de réponse des tubes photomultiplicateurs en laboratoire

Comme décrit dans la section 2.1.4, les signaux analogiques de chacune des voies sont transmis à la carte ASM dans laquelle ils sont échantillonnés, numérisés puis traités. Cependant, l'architecture de ces cartes ASM n'offre pas la possibilité de sommer les signaux analogiques des différents PMTs de manière à appliquer un seuil de déclenchement sur le signal « somme » comme cela était effectué avec l'électronique temporaire utilisée par FONTANA, 2018b. L'envoi du signal de « pre-trigger » (ou « trigger » dans le cas de la caméra collimatée) est donc gouverné par le basculement des comparateurs de seuils haut et bas associés à chaque PMT. Afin d'optimiser la génération du « trigger », plusieurs logiques de validation au niveau d'un bloc BGO ont été testées. La configuration finale évaluée comme la plus adaptée consiste en un « OU » logique sur les deux conditions suivantes :

- au moins un signal au-dessus d'un seuil haut,
- au moins deux signaux au-dessus d'un seuil bas.

La figure 3.1a illustre un exemple de positionnement des seuils hauts et bas par rapport à un signal analogique produit en sortie d'un PMT. La condition de déclenchement sur les comparateurs de seuil haut permet de tenir compte des événements localisés dans les coins du bloc (zones

noires de la figure 3.1b), déposant une large majorité de leur énergie dans un seul PMT. La condition de déclenchement sur les seuils bas est quant à elle dédiée à la validation d'évènements pour lesquels les dépôts d'énergie sont répartis sur plusieurs blocs sans prédominance particulière de la charge collectée dans un PMT. La localisation de ce type d'évènement est représentée par la zone grise de la figure 3.1b.

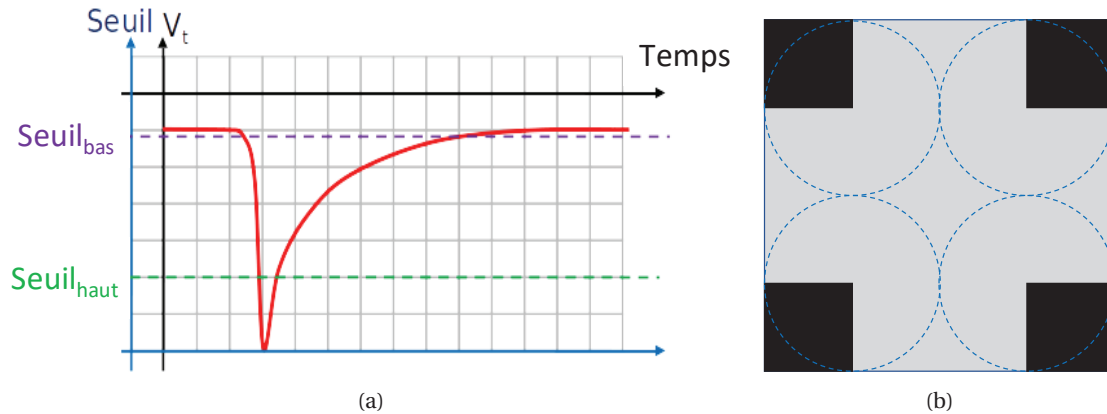


FIGURE 3.1 – (a) Exemple de positionnement des seuils haut et bas sur un signal analogique en sortie d'un PMT. (b) Identification des zones du bloc sensibles aux conditions de déclenchement des comparateurs de seuil haut (noir) et bas (gris). Les cercles bleus représentent l'emplacement physique des PMTs sur le scintillateur.

Après avoir défini les conditions de déclenchement de l'acquisition, les blocs BGO ont été réglés en laboratoire. Au cours de cette thèse, une méthode d'équilibrage de la réponse des scintillateurs a été définie et huit blocs ont été réglés à partir de cette dernière.

La première étape de la méthode consiste à associer les BGO aux cartes frontales, vérifier leur fonctionnement et régler les modulateurs de tension de manière à équilibrer la charge collectée en sortie des PMTs. Pour cette opération, les blocs sont placés face à une source de ^{60}Co , à une distance suffisante pour que l'irradiation du bloc soit homogène. Les spectres de charges de chaque PMT sont analysés à partir de courtes acquisitions pour ajuster les gains de chacune des voies. Cette étape s'est révélée être particulièrement délicate et chronophage en raison de l'impossibilité d'automatiser l'ajustement des gains en fonction des différences des spectres de charge, le réglage des modulateurs de tension ne pouvant être réalisé que de manière manuelle.

La figure 3.2 illustre la réponse d'un bloc BGO avant et après réglage des gains et des seuils de chaque voie pour une tension de 1300 V. Celle-ci met en évidence l'effet que peut avoir un réglage inadéquat des gains sur les charges collectées et la reconstruction spatiale des évènements dans les blocs.

Une fois les gains ajustés pour que les spectres de charge de chaque PMT soient équivalents, les seuils de déclenchement des comparateurs doivent être réglés. Pour cela, un protocole en deux étapes a été défini. Celui-ci nécessite l'utilisation d'une source radioactive ayant au moins deux pics caractéristiques facilement distinguables. Pour cela, une source de ^{22}Na a été utilisée. Les différentes étapes sont :

1. la recherche de la tension de saturation, qui consiste à augmenter la tension d'alimentation des PMTs des blocs jusqu'à atteindre un taux de saturation des évènements collectés entre 1 et 5%. Un évènement est considéré comme saturé lorsqu'au moins deux échantillons dépassent la gamme du convertisseur -charge-numérique. L'objectif de cette étape est d'obtenir un jeu de seuils et de tension reproduisant la saturation maximale acceptable sur faisceau avec une source de γ d'énergie plus faible (1,275 MeV au maximum). Les valeurs seront ajustées dans les étapes suivantes de manière à prévoir un taux de saturation sur faisceau inférieur à 5%, pour des rayons γ allant jusqu'à 6 MeV. Un module du programme de « slow-control » développé sous LabView et basé sur la lecture des échantillons de charge permet d'obtenir le taux d'évènements non saturés par PMT (E_{ns}). Le taux global de saturation (G_S)

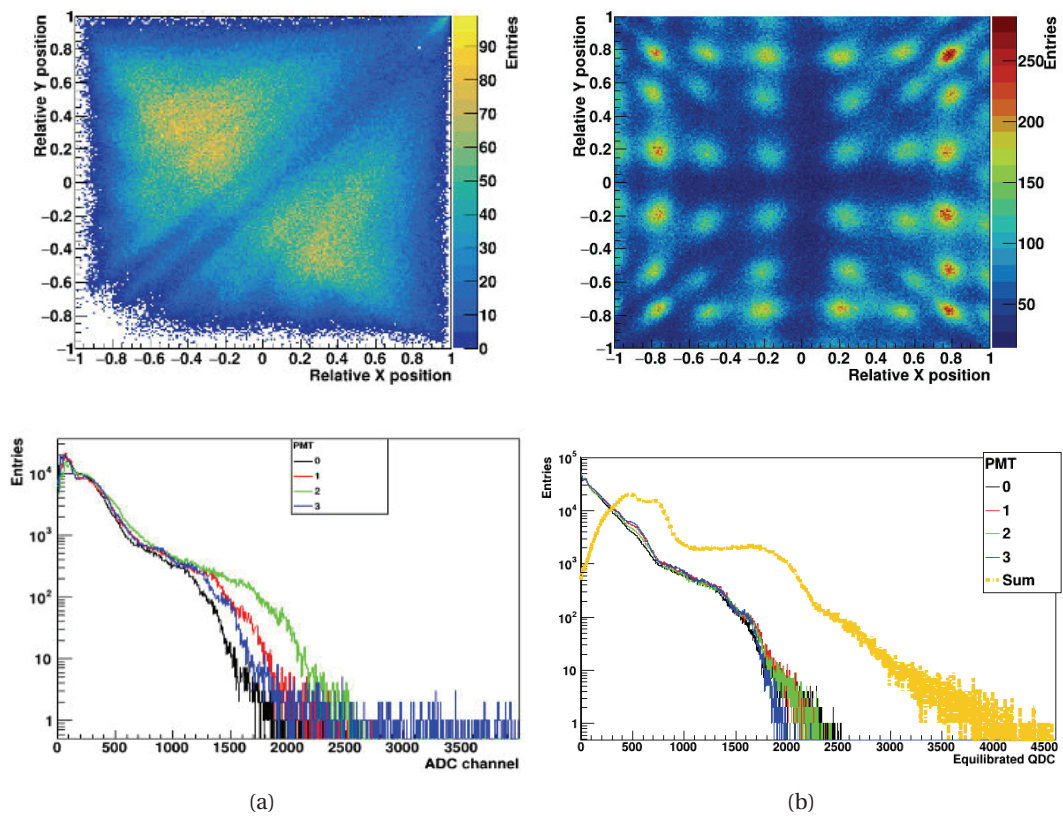


FIGURE 3.2 – Spectres de charge en bas et carte 2D de la position des évènements reconstruits en haut, avant (a) et après (b) équilibrage des gains des PMTs d'un bloc BGO alimenté par une haute tension de 1300 V.

est ensuite récupéré à partir de la formule suivante :

$$G_S = \sum_{i=1}^4 (1 - E_{ns}) \quad (3.1)$$

Les valeurs de conversion charge-numérique (QDC) des pics caractéristiques de la source de ^{22}Na (0,511 et 1,275 MeV) sont obtenues sur le spectre de charge somme.

- la diminution de la tension et le réglage fin des gains et des seuils en parallèle. L'objectif est de réduire la tension pour que la valeur QDC des pics en énergie diminue d'un facteur suffisant pour que le G_S soit inférieur à la saturation souhaitée (5%) lors de la détection des PGs sur faisceau. La réduction de la tension est réalisée progressivement de façon à obtenir différents jeux de seuils et de positions des pics en fonction de la tension appliquée pour ainsi obtenir des courbes de tendance. La haute tension à appliquer sur faisceau étant trop faible pour pouvoir distinguer nettement les pics de la source de ^{22}Na sur le spectre somme, ces courbes permettent de déduire la tension et les seuils à appliquer sur faisceau par extrapolation. Le réglage fin des seuils est réalisé de sorte à conserver une homogénéité de réponse au sein des blocs et d'éviter les coupures de certaines valeurs de charge dans le spectre QDC.

La figure 3.3 montre les spectres de charge après réglage de la tension pour une utilisation de bloc en faisceau.

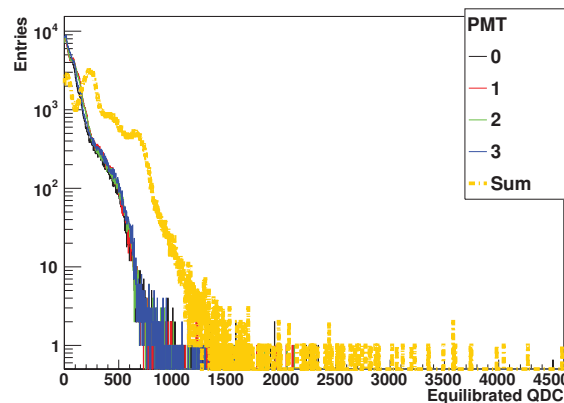


FIGURE 3.3 – Spectre de charge d'un bloc BGO alimenté par une haute tension de 1150 V et des seuils haut et bas configurés pour la détection de γ d'énergie allant jusqu'à 6 MeV et permettant de maintenir son taux de saturation inférieur à 5%.

Une fois les valeurs de gains, de tension et de seuils réglées en laboratoire, les performances de la caméra collimatée ont été évaluées lors d'un test en faisceau.

3.1.1.2 Évaluation des performances de l'absorbeur en faisceau

Les performances de l'absorbeur ont été évaluées en utilisant la configuration collimatée de la caméra. Les irradiations ont été réalisées sur la ligne de recherche MEDICYC du Centre Antoine Lacassagne de Nice. Cette ligne délivre des faisceaux de protons d'une énergie maximale de 64,5 MeV. Une description plus détaillée des caractéristiques du cyclotron et de la ligne d'irradiation est donnée dans la section 3.1.3.2. Pour cette expérience, les quatre blocs ayant montré la meilleure homogénéité de réponse suite à leur réglage en laboratoire ont été utilisés comme zone active de l'absorbeur. D'autres blocs BGO non reliés au système d'acquisition ont été placés de part et d'autre des blocs actifs pour se rapprocher autant que possible des conditions d'acquisitions du prototype final. La figure 3.4 présente le dispositif expérimental utilisé pour les mesures. Une cible cubique de PMMA de 10 cm de côté a été placée dans la trajectoire du faisceau de protons. La caméra collimatée composée de l'absorbeur et du collimateur (cf. section 2.1.2) a été placée face à

la cible, perpendiculairement à l'axe du faisceau. L'intensité du faisceau lors des irradiations a été évaluée à $\sim 3,5 \text{ nA} \pm 10\%$ à partir d'une mesure sur cage de Faraday.

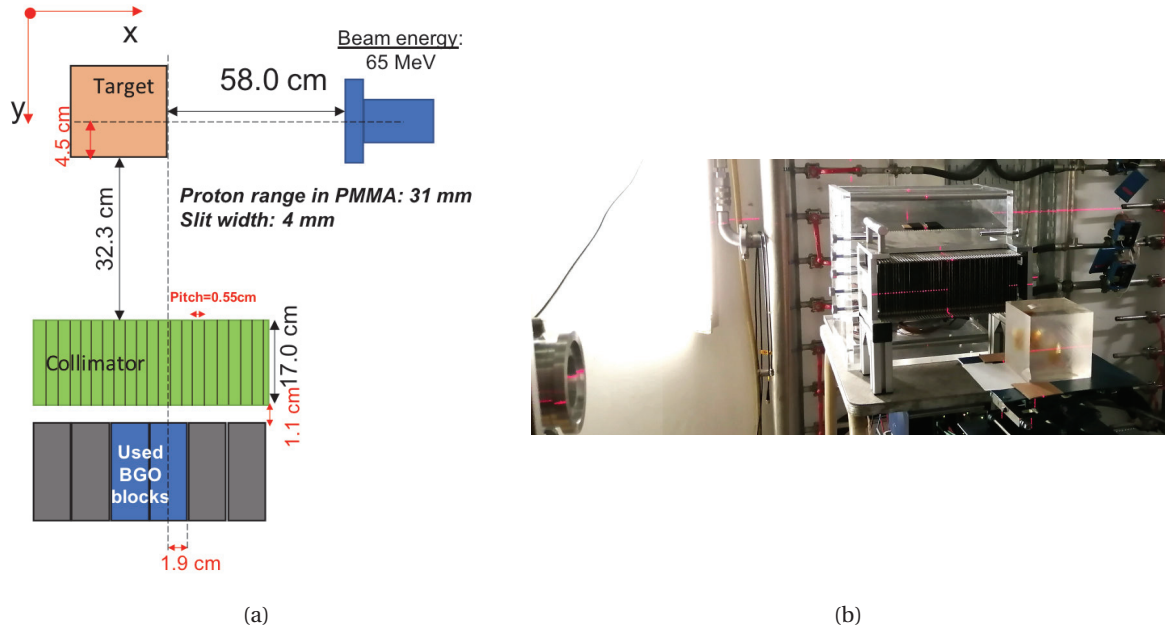


FIGURE 3.4 – Représentation vue de dessus (a) et photographie (b) du dispositif expérimental utilisé pour l'évaluation des performances de la caméra collimatée lors du test en faisceau. Les blocs BGO actifs marqués en bleu sont empilés deux à deux

Une mesure a consisté à irradier l'ensemble des blocs BGO de façon homogène. Celle-ci a permis à la fois d'acquérir des cartes de correction d'homogénéité et de vérifier que les réglages des seuils et des hautes tensions d'alimentation des PMTs réalisés en laboratoire étaient adaptés. Cette mesure a confirmé l'efficacité de la procédure de réglage bien que de légers ajustements des seuils aient été nécessaires. Afin de reconstruire les cartes de position 2D de l'interaction des événements dans les pixels, une première étape consiste à attribuer à chaque événement un pseudo-pixel. Pour cela, les pseudo-pixels ont été délimités en se basant sur la méthode développée par FONTANA, 2018b, consistant à repérer les pics et les vallées des projections monodimensionnelles de l'histogramme bidimensionnel de position des événements reconstruits par la méthode des centres de gravité (cf. 2.1.4). Les événements sont ensuite attribués à une position dans une carte de pixels de mêmes dimensions. La figure 3.5 illustre la conversion de la carte obtenue à partir des données brutes mesurées dans un bloc BGO à la carte reconstruite après la délimitation des pseudo-pixels représentée par les lignes jaunes ainsi que la carte 2D pixelisée finale obtenue.

Suite à cette mesure sans collimateur, une première mesure de référence a été réalisée en plaçant la caméra (absorbeur et collimateur) de manière à centrer la colonne de blocs BGO la plus en amont de la sortie du faisceau sur l'interface d'entrée de la cible, tel qu'illustré sur la figure 3.4a. Dans cette configuration, il est attendu que le profil des PGs mesuré soit réparti sur les deux colonnes de blocs. Les cartes de pixels de chaque bloc ont été obtenues en utilisant la même méthode que celle employée sur l'acquisition réalisée sans collimateur.

Afin de reconstruire le profil des PGs, une correction de l'homogénéité des blocs doit être appliquée. Étant donné que la variation de réponse entre les quatre blocs est importante, il a été nécessaire d'appliquer une correction permettant de tenir compte des variabilités intra- et inter-bloc. Pour cela, une normalisation des valeurs de chaque pixel (N_{norm}) a été appliquée à partir des acquisitions effectuées avec et sans collimateur grâce à la formule suivante :

$$N_{norm} = \frac{N_C}{\frac{N_{NC}}{M} \times N_{protons}} \quad (3.2)$$

avec

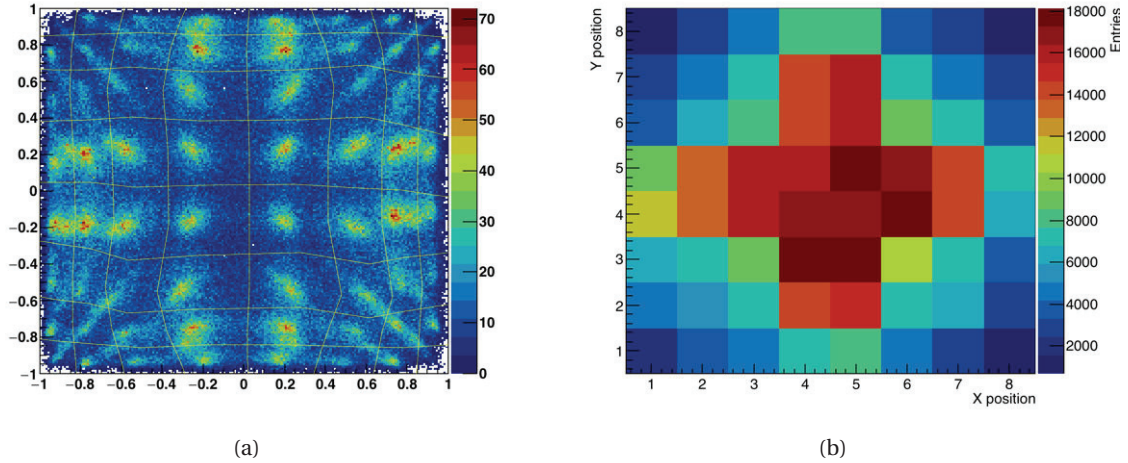


FIGURE 3.5 – (a) Délimitation des pseudo-pixels à partir de la carte 2D des données brutes reconstruites d'un bloc BGO (b) Carte 2D de pixels obtenue après attribution des événements aux pixels correspondants.

- N_C , la valeur du pixel obtenue lors de l'acquisition collimatée
- N_{NC} , la valeur du pixel obtenue lors de l'acquisition non collimatée,
- $N_{protons}$, le nombre de protons incidents
- $M = \frac{1}{N_B} \sum_{i=1}^{N_B} C_i$, où
 - N_B = Nombre de blocs
 - C_i = Valeur moyenne des quatre pixels du centre du bloc i sans collimation.

N_{norm} correspond donc à un nombre de PGs détectés par proton incident après normalisation de l'efficacité de détection de chaque pseudo-pixel à l'efficacité moyenne des 4 pixels au centre des blocs.

Les cartes ainsi corrigées des variations de réponse intra- et inter-bloc sont présentées dans la figure 3.7a.

La perte d'efficacité de détection des PGs du système liée au temps mort (τ) a été évaluée à partir d'une série de mesures effectuées à différentes intensités de faisceau. Les taux de comptage enregistrés par le système ont permis d'obtenir la courbe de réponse de la caméra collimatée en fonction de l'intensité du faisceau tracée en noir sur la figure 3.6. La fonction d'ajustement, représentée en rouge, a été établie à partir de l'équation suivante, correspondant au modèle des détecteurs non-paralysables en considérant :

$$n = \frac{m}{1 - m\tau} \quad (3.3)$$

avec

- n le nombre réel d'événements se produisant dans le détecteur et correspondant à l'intensité du faisceau I à un facteur α de proportionnalité près,
- m le nombre d'événements mesurés,
- τ le temps mort du détecteur.

Grâce à cette expression, le temps mort a été estimé à 90,2% pour une intensité de faisceau de 3,5 nA. Ce temps mort dû à la carte ASM dégrade donc significativement la sensibilité de la caméra à intensités cliniques.

Le profil résultant de cette mesure (courbe rouge de la figure 3.7b) corrigé du temps mort est comparé à des données issues d'une simulation GATE (version 8.2)/Geant4 (version 10.05.p01) reprenant le dispositif expérimental (courbe bleue). La *physics list* QGSP_BIC_HP a été utilisée pour cette simulation. Malgré la correction du temps mort du système CLaRyS, une différence

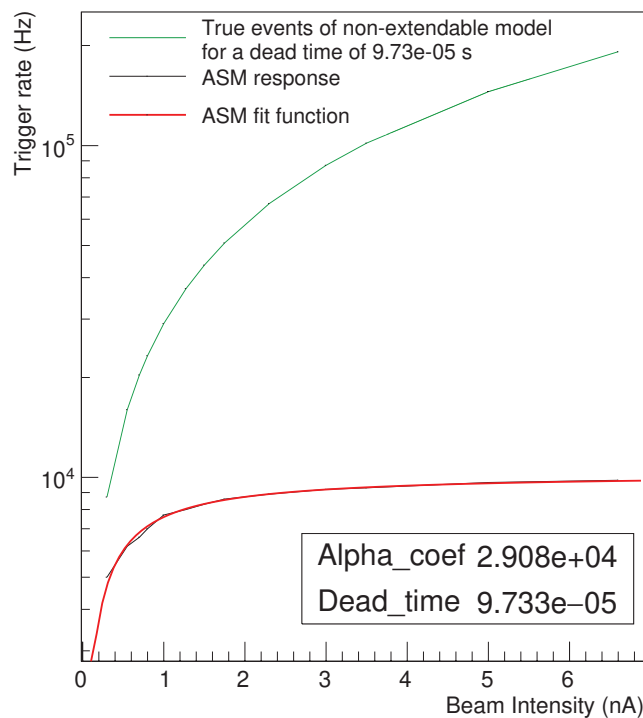
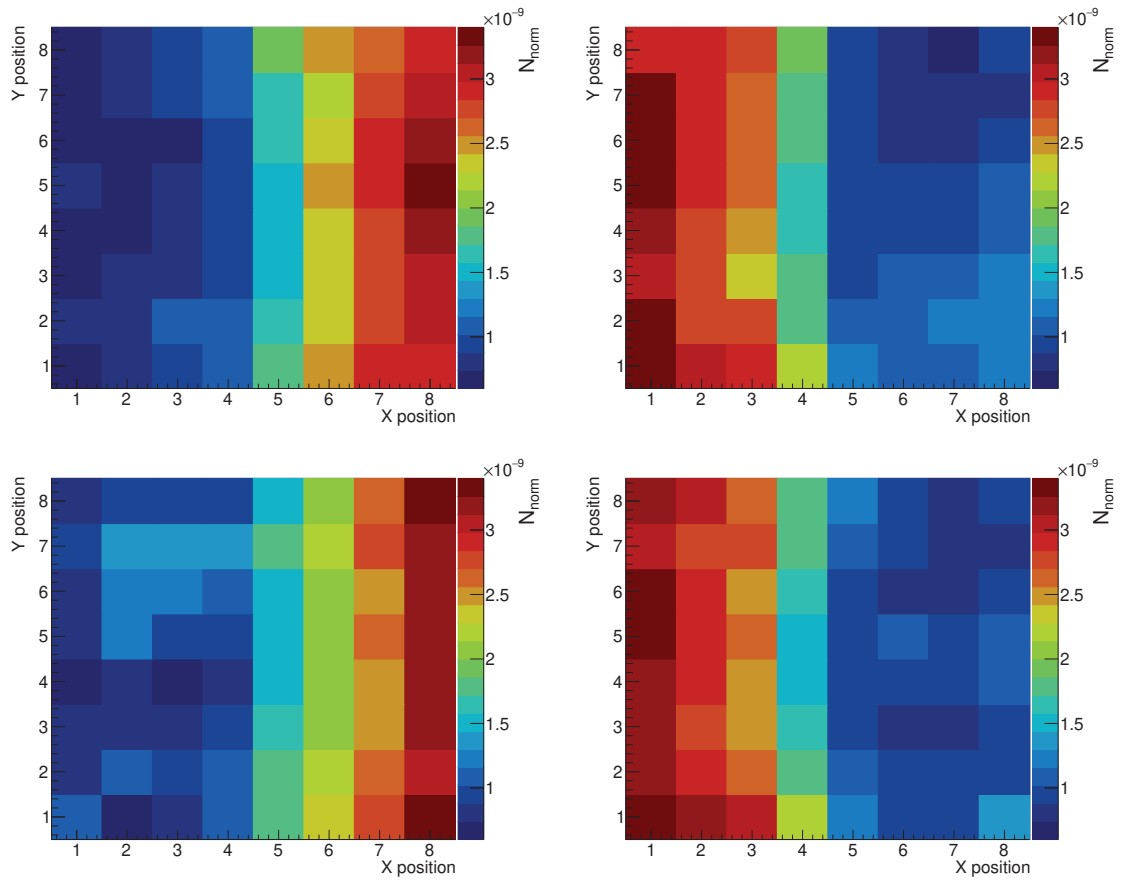


FIGURE 3.6 – Taux de comptage mesuré (courbe noire) et théorique (sans temps mort) (courbe verte) en fonction de l'intensité du faisceau.

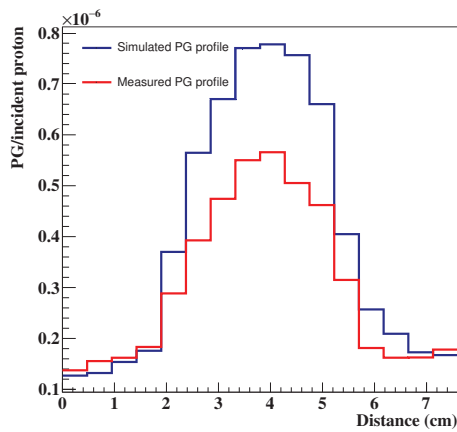
significative peut être constatée sur le nombre de PGs détectés par proton incident. Celle-ci peut être due à l'importante incertitude liée au seuil de déclenchement sur chacun des détecteurs et dans une moindre mesure à l'incertitude sur l'intensité fournie par la cage de Faraday. Afin de mieux comparer les décalages des profils PGs mesuré et simulé, ces derniers ont été normalisés et corrigés de leur ligne de base. Les deux profils représentés dans la figure 3.7c) sont comparés au profil de dose relatif du faisceau de protons dans le PMMA (courbe verte). Cette figure montre à la fois un bon accord entre les profils des PGs simulé et mesuré, après normalisation et correction de la ligne de base, et leur bonne corrélation avec la position du pic de Bragg.

Une série de huit mesures a ensuite été effectuée en rapprochant et en éloignant la cible de la sortie du faisceau par pas de 5 mm. Ces mesures ont eu pour objectif d'évaluer la capacité de la caméra collimatée à détecter des décalages. La figure 3.8 présente les profils PGs obtenus à chaque position pour les deux sens de déplacement. La position correspondant à la valeur centrale entre la position du maximum du profil et celle du retour au niveau du bruit de fond, appelée *fall-off*, est comparée au déplacement physique de la cible. Les décalages de la cible peuvent être distingués et les positions des profils sont cohérentes avec le déplacement réel de la cible comme le montre la figure 3.9 qui présente les écarts entre le décalage du *fall-off* et celui de la cible par rapport à la position de référence pour chaque déplacement effectué. Il existe cependant une légère sur-réponse dans la colonne de pixels située entre 6,56 et 7 cm qui peut être due à un réglage inadéquat des seuils d'un des PMTs.

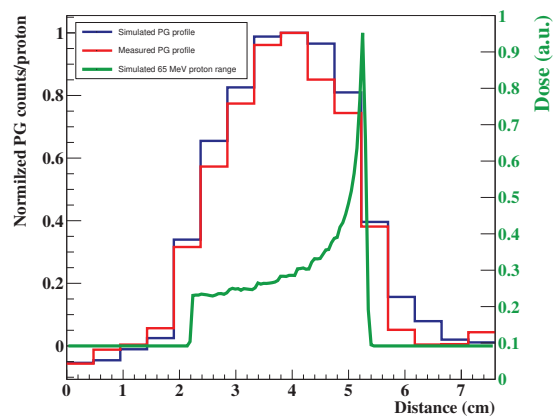
Les réglages des tensions, des seuils et des gains des PMTs en laboratoire ont permis de constituer un absorbeur de taille réduite, composé de 4 blocs BGO connectés au système d'acquisition CLaRyS et de réaliser des mesures sur faisceau montrant la capacité de la caméra collimatée à mesurer un profil PGs corrélé au parcours de protons de 65 MeV dans du PMMA. Les travaux en laboratoire ont cependant mis en avant la complexité de réglage des modules de l'absorbeur et l'impossibilité d'utiliser le spectre de charge « somme » d'un bloc BGO pour fixer des seuils de sélection en énergie des événements. Par ailleurs, le test en faisceau a mis en avant un temps mort



(a)



(b)



(c)

FIGURE 3.7 – (a) Cartes 2D de position des évènements après normalisation (b) Profils PGs mesuré (avec correction du temps mort) et simulé (c) Comparaison entre les profils PGs mesuré et simulé et le profil de dose du faisceau de protons simulé après correction et normalisation.

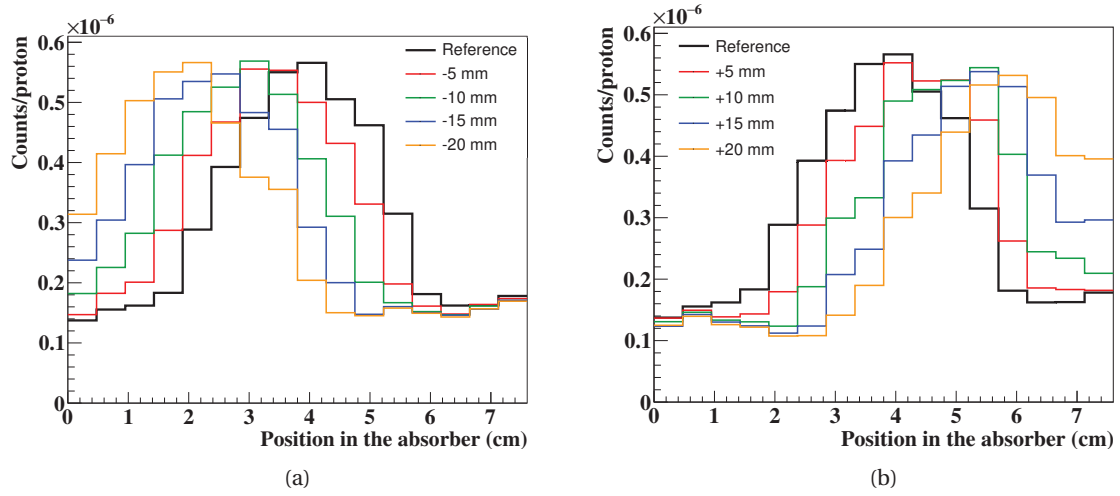


FIGURE 3.8 – Profils PGs reconstruits pour des déplacements de la cible en la rapprochant (a) et en l'éloignant (b) de la sortie du faisceau par pas de 5 mm.

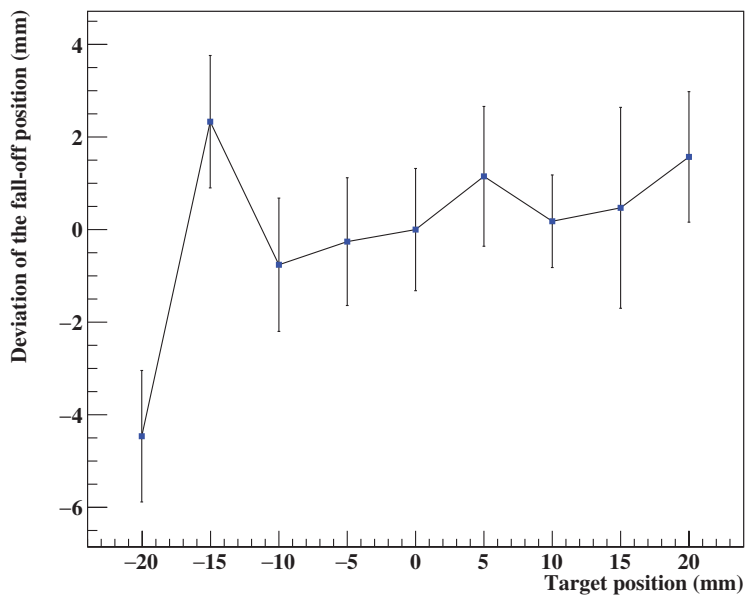


FIGURE 3.9 – Écarts entre le décalage du *fall-off* et celui de la cible par rapport à la position de référence.

élevé (~90%) de la caméra collimatée qui est dû au temps de lecture relativement important des cartes ASM.

3.1.2 Caractérisation des détecteurs DSSDs en laboratoire

Le travail de caractérisation des détecteurs DSSDs du diffuseur et de leur cartes électroniques s'est déroulé tardivement en raison de complications liées au développement du programme de lecture et de traitement des données des FPGAs. Une campagne de tests préliminaires a été menée en deux étapes afin de vérifier le fonctionnement de la carte frontale et la réponse d'un DSSD lorsqu'il est connecté à cette dernière.

3.1.2.1 Matériel et méthodes

Injection d'impulsions produites par un générateur : Cette première phase de test a eu pour objectifs d'évaluer la résolution de la carte en fonction de l'amplitude de signaux injectés et d'identifier la tension de saturation une fois les signaux amplifiés par le CSA ou le circuit CR-RC. Ces premières séries de mesures ont consisté à injecter des signaux continus créés par un générateur d'impulsions Agilent 81104A. La figure 3.10a montre la carte développée pour émuler la connexion d'un détecteur à la carte frontale et permettant d'injecter un signal sur une ou plusieurs voies. À l'origine, des sélecteurs de voie associés à chaque ASIC ont été installés sur la carte (modules rouges). Afin d'éviter la dégradation du signal par la capacité des sélecteurs, deux d'entre eux ont été retirés sur deux ASICs assurant la lecture de 8 voies sur les côtés N et P. Ainsi des mesures ont pu être réalisées sur une des voies de chaque côté du détecteur. Les gains des deux ASICs ont été fixés à 1 et le seuil de déclenchement de la voie de la face P et N à 2,173 V et 1,13 V respectivement, grâce à un programme LabView. La fréquence des signaux a été réglée à 10 kHz pour un rapport cyclique de 50%. Le rapport cyclique se définit, pour un phénomène périodique à deux états, comme le rapport entre la durée du signal actif et la période. L'amplitude des signaux a été augmentée de 50 à 550 mV sur la voie du côté P et de 50 à 700 mV pour celle sur le côté N. La charge produite en sortie des amplificateurs est échantillonnée en 247 bins et les informations sont transmises par les cartes frontales à la chaîne d'acquisition selon la structure des données correspondant à la troisième possibilité indiquée dans l'annexe A.3.

Acquisitions avec un DSSD connecté à la carte frontale : La seconde partie des tests effectués a été dédiée à l'étude de la réponse d'un DSSD. Tout d'abord, des mesures ont été réalisées dans un mode de déclenchement autonome de l'acquisition. Une source de ^{133}Ba (147 kBq), produisant majoritairement des rayons X de 61 et 356 keV, a été placée au centre du détecteur. Les seuils de toutes les voies ont été réglés de manière à les placer juste au dessus du bruit de fond. Pour ces acquisitions, le gain des ASICs a été augmenté à 7 dans le but de maximiser la détection des raies caractéristiques de faible énergie du ^{133}Ba . Pour ces mesures, le déclenchement de l'acquisition a été gouverné par la détection d'un événement dans la voie étudiée. Les signaux des autres voies n'ont pas été transmis à la chaîne d'acquisition.

Afin de s'affranchir du réglage relativement complexe des seuils, une mesure supplémentaire consistant à déclencher l'acquisition sur le « ET » logique de deux scintillateurs plastiques, lors du passage de rayonnements cosmiques, a été réalisée. Ces détecteurs externes, de 4 cm de côté, ont été disposés l'un sur l'autre et placés au dessus du DSSD. L'énergie déposée dans 2 mm de silicium par des muons de faible énergie (entre l'énergie du minimum d'ionisation et 1 GeV) est de l'ordre de $\sim 0,8$ MeV et leur flux est d'environ 1 particule \cdot s $^{-1}$ pour une surface 10 cm 2 . Cette surface correspond à peu près à la surface de recouvrement des deux scintillateurs plastiques. Les seuils de déclenchement des scintillateurs ont donc été réglés de manière à ce que le taux de comptage sur le « ET » logique soit d'environ 1 c \cdot s $^{-1}$. Une photographie du dispositif utilisé pour cette dernière mesure est présentée dans la figure 3.10b. Cette configuration présente également l'intérêt de tester le DSSD dans des conditions plus proches de son utilisation finale. Pour cette acquisition le gain a été réglé à 4. Afin d'assurer un refroidissement du DSSD pour réduire les courants de fuite, l'ensemble des détecteurs a été placé dans une enceinte de refroidissement Weiss WTL 64/70. Un effet de condensation de l'humidité de l'air sur les parois de l'enceinte ayant été identifié lorsque

la température atteint $\sim -5^{\circ}\text{C}$, cette dernière a été réglée à 3°C afin d'éviter la dégradation des composants électroniques de la carte frontale.

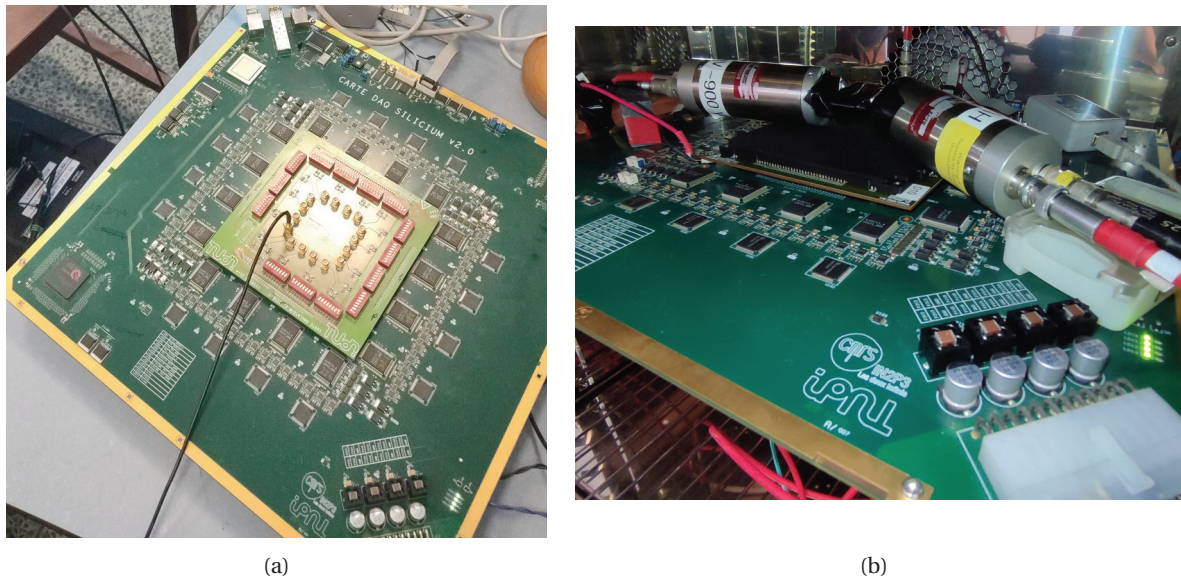


FIGURE 3.10 – Montages expérimentaux utilisés pour les tests de fonctionnement des cartes frontales du diffuseur (a) et l'évaluation de la réponse d'un DSSD conditionnée par un signal de déclenchement externe (b).

3.1.2.2 Résultats

Injection d'impulsions produites par un générateur : La figure 3.11 montre les distributions de charges obtenues en sortie du CSA pour des amplitudes de signaux injectés de 50 mV et 200 mV sur la voie du côté P (gauche) et N (droite). Il est possible de constater un décalage des distributions vers des valeurs de canal plus élevées lorsque la tension du signal injecté augmente. Cependant la distribution de charges de la voie située sur le côté P s'élargit avec la tension du signal et laisse apparaître plusieurs pics dans la distribution dont un nettement décalé (canal 1200) par rapport au reste de la distribution. Les distributions de charges de la voie du côté N ont quant à elles une forme similaire pour les deux valeurs de tension.

L'évolution de la charge moyenne collectée (en unité arbitraire (a.u.)) en sortie du CSA et du circuit CR-RC en fonction de l'amplitude des impulsions injectées une voie de la face P (a) et N (b) est présentée dans la figure 3.12. Le premier constat est que le comportement de la charge collectée en sortie des deux types d'amplificateurs en fonction de la tension appliquée est similaire. Cependant, une importante différence de la réponse entre les deux côtés du DSSD peut être constatée. En effet, la voie du côté P montre des valeurs de charges collectées plus élevée à tension égale. De plus, lorsque la tension de l'impulsion dépasse 200 mV, la charge collectée tend vers une valeur constante située autour de 730 mV et 850 mV respectivement pour les sorties du CSA et du circuit CR-RC. Sur la voie du côté N, la charge évolue de manière quasi-linéaire avec l'amplitude du signal dans la gamme de tensions testée.

Une autre information relevée au cours de ce test, et présentée dans la figure 3.13 est l'évolution des écart-types (1σ) en fonction de la valeur moyenne des charges mesurées. Cette donnée reflète la résolution en énergie de la carte frontale des DSSDs. Les résultats obtenus indiquent que l'écart-type rest à peu près constant lorsque la charge augmente sur la voie N, conduisant à une résolution allant de $\sim 10\%$ (signal d'amplitude 50 mV) à $\sim 1,2\%$ (signal d'amplitude 700 mV). Concernant la dispersion des distributions de charge dans la voie du côté P, celle-ci ne reste pas constante avec la charge collectée, contrairement à la voie coté N mais la résolution des distribution mesurées n'excède pas 7% sur la gamme de tension injectée.

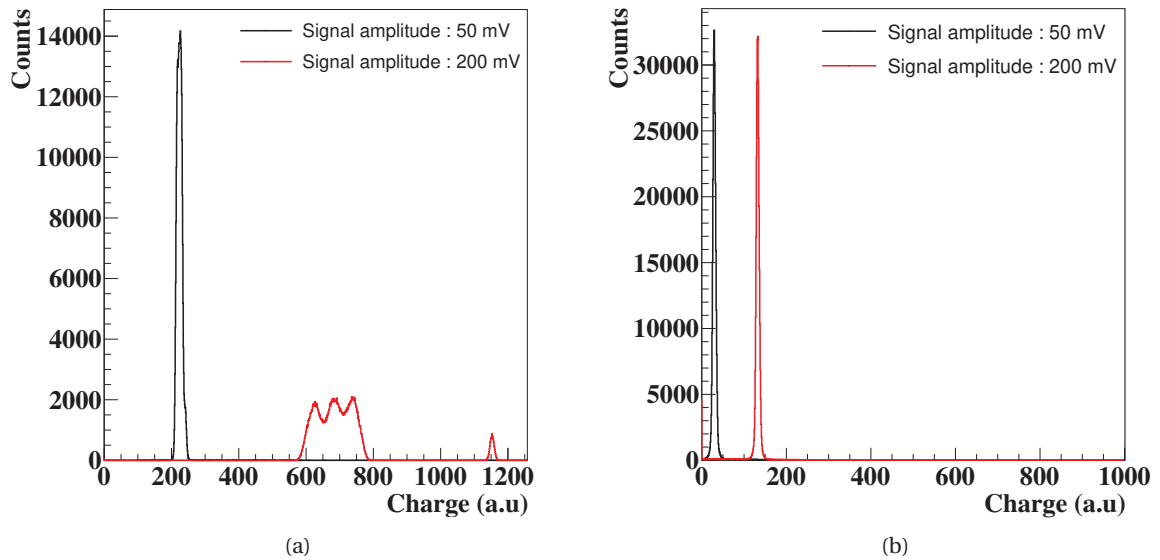


FIGURE 3.11 – Distributions des charges collectées (CSA) sur la voie du côté P (a) et N (b) pour des amplitudes de signaux injectés de 50 mV (noir) et 200 mV (rouge) avec un gain égal à 1.

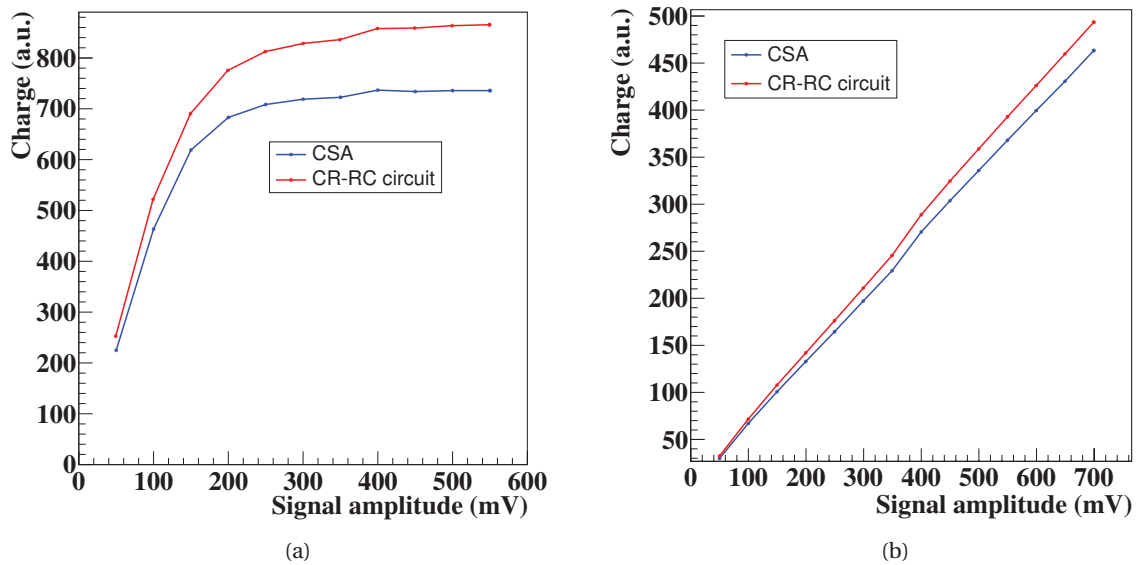


FIGURE 3.12 – Évolution de la charge collectée en sortie du CSA (bleu) et du circuit CR-RC (rouge) en fonction de la tension du signal injecté dans une voie coté P (a) et coté N (b), pour un gain égal à 1.

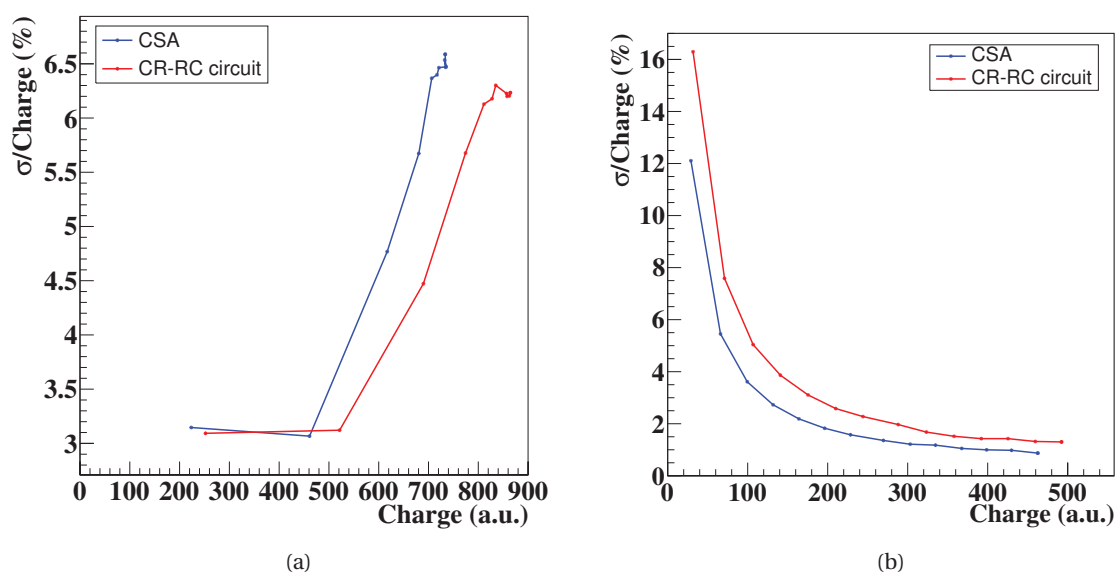


FIGURE 3.13 – Évolution de la largeur des distribution de charge (1σ) en fonction de la charge moyenne mesurée en sortie du CSA (bleu) et du circuit CR-RC (rouge) dans une voie coté P (a) et coté N (b), pour un gain égal à 1.

De manière plus générale, ces premiers résultats montrent des différences de réponse importantes entre les voies N et P. Cela peut être dû aux amplificateurs de charge dont la conception est mieux adaptée à la lecture des voies N. Pour rappel, les ASICs ont été conçus pour fonctionner sur une gamme de charge allant de $3 \cdot 10^3$ à $3 \cdot 10^6$ électrons. Cependant, il est important de mentionner qu'il n'a pas été possible d'établir de correspondance entre la tension appliquée et la valeur de charge en raison de la présence de plusieurs éléments générant des capacités de valeur inconnue.

Acquisitions de données avec un DSSD connecté à la carte frontale : Les spectres de charges des acquisitions basées sur le déclenchement autonome des voies du DSSD ont été obtenus pour une intégration de 10^5 événements par voie. La figure 3.14 présente les spectres obtenus pour 5 voies de chacun des côtés du détecteur (côté P à gauche et N à droite). Les charges mesurées sur les voies d'un même côté sont situées dans la même gamme et ont des formes similaires. Cependant, les spectres obtenus ne permettent pas d'identifier les raies caractéristiques de la source. Des acquisitions sans la source de ^{133}Ba réalisées dans les mêmes conditions ont révélé un taux de comptage similaire. Cela semble indiquer que les événements collectés en présence de la source correspondent uniquement à du bruit. De plus, il est important de mentionner qu'une remise à zéro de la valeur de charge est effectuée de manière asynchrone à une fréquence de 1 kHz afin d'éviter l'accumulation de charge liée au bruit. Ce signal de remise à zéro semble générer un nombre d'événements parasites importants.

Enfin, la figure 3.15 présente la distribution des charges collectées dans les 5 voies du centre du DSSD pour chacune des faces lorsque l'acquisition a été déclenchée sur la détection en coïncidence de rayonnements cosmiques par les scintillateurs plastiques. Le nombre d'événements induisant des dépôts de charge collectés sur chaque voie étant très faible, la fenêtre de l'axe des ordonnées a été fixée entre 0 et 100 afin de mieux observer ces rares dépôts d'énergie. En appliquant cette fenêtre, une forme pouvant s'apparenter à une distribution de charges déposées par des rayonnements cosmiques peut être distinguée autour du canal 100 sur les voies côté P et 150 sur les voies côté N. Ces valeurs sont bien inférieures à celles obtenues lors des acquisitions précédentes alors que les dépôts d'énergie attendus sont plus importants. Cette observation semble conforter l'idée que les spectres obtenus avec la source de ^{133}Ba correspondent à du bruit. Par ailleurs, aucune forme particulière ne se démarque sur trois des cinq voies du côté P.

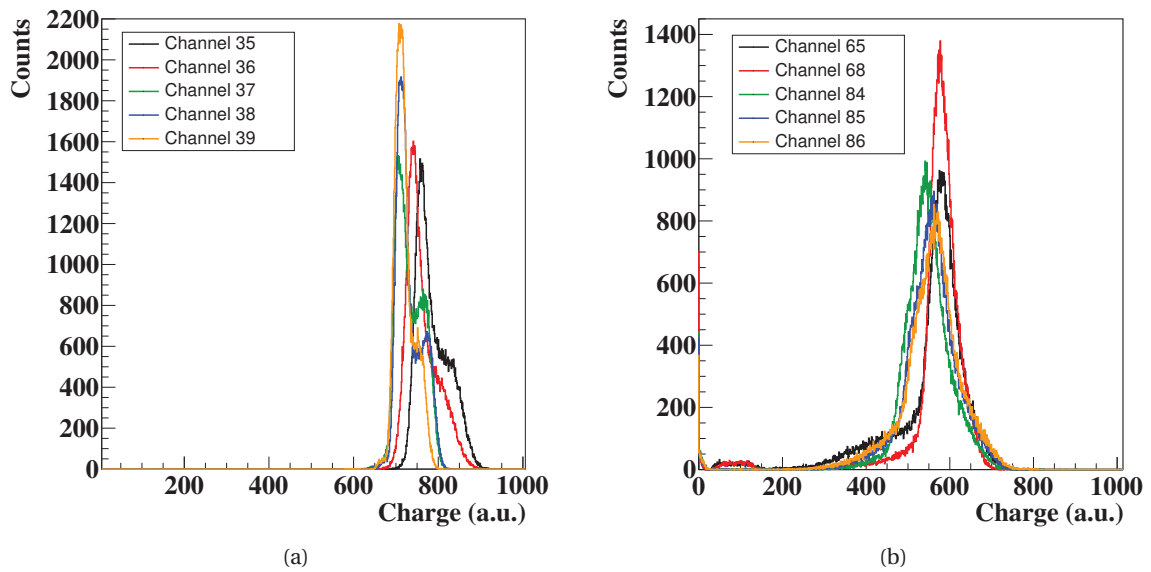


FIGURE 3.14 – Spectres de charges collectées dans 5 voies de la face P (a) et N (b) du DSSD exposé à une source de ^{133}Ba , en sortie du CSA, pour un gain égal à 7.

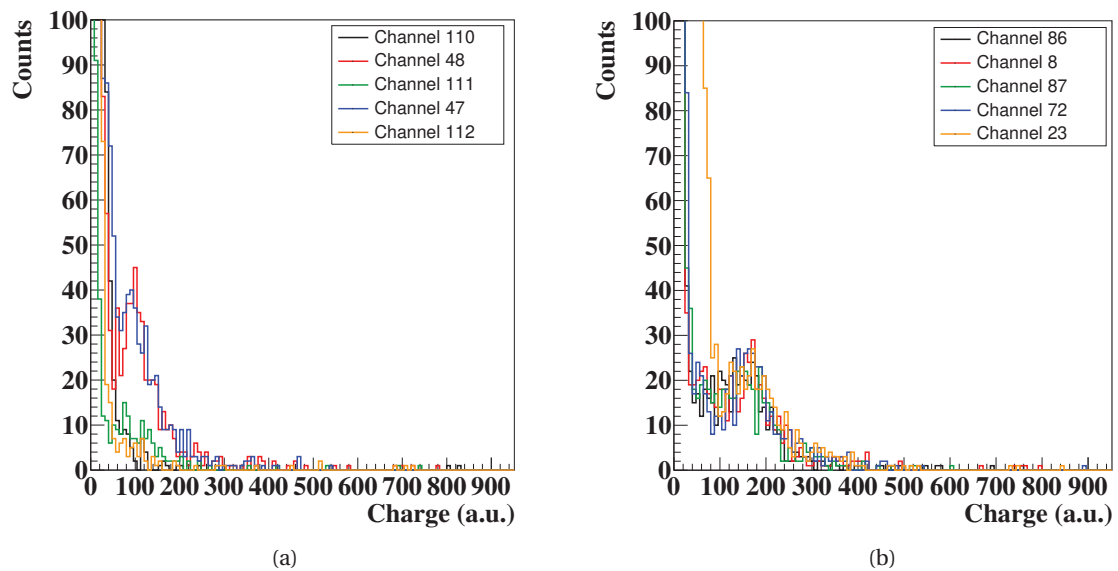


FIGURE 3.15 – Spectres de charges collectées (CSA) dans 5 voies de la face P (a) et N (b) du DSSD suite au déclenchement de l'acquisition conditionné par le signal de coïncidence des scintillateurs plastiques suite au passage de rayonnements cosmiques à travers leur surface. Le gain a été réglé à 4.

3.1.2.3 Discussion

Le test d'injection de signaux par l'intermédiaire d'un générateur d'impulsion a permis de vérifier le fonctionnement de la carte frontale et du programme d'acquisition du système CLaRyS. Cependant, une différence importante du comportement des voies étudiées a pu être observée entre les 2 faces du détecteur. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que les caractéristiques des amplificateurs installés dans les ASICs sont optimisées pour la lecture des signaux électriques du côté N. Les premiers tests de connexion d'un DSSD à la carte n'ont pas été concluants. En effet, les tests avec la source de ^{133}Ba n'ont pas permis de distinguer de raies caractéristiques du spectre. Cela peut être dû à un niveau de bruit trop important. En ce qui concerne l'acquisition déclenchée par la détection des rayonnements cosmiques par des scintillateurs plastiques externes, une forme dans les distributions obtenues peut faire penser à la détection de rayonnements cosmiques. Cependant, la valeur moyenne des charges collectées est nettement inférieure à celle enregistrée lors des acquisitions avec la source de ^{133}Ba alors que les dépôts d'énergie des rayonnements cosmiques sont plus importants ($\sim 0,8$ MeV). Cette valeur correspond environ au tiers de la dynamique définie dans le cahier des charges (3 keV à 3 MeV). Cette observation tend à confirmer que le niveau de bruit actuellement trop élevé. Par ailleurs, la faible statistique de comptage sur chaque voie a été un facteur très limitant de cette étude. Enfin, ces résultats inattendus pourraient éventuellement être expliqués par une défaillance globale du DSSD testé.

3.1.3 Réglage et caractérisation de l'hodoscope de faisceau

L'étude de caractérisation a été réalisée avec un prototype d'hodoscope de taille réduite composé de 32 fibres par plan afin de n'utiliser qu'une seule carte frontale pour collecter l'ensemble des données des deux plans. Pour ce faire, les fibres de chaque plan de ce petit hodoscope ne sont lues que d'un côté et par un même ASIC. Globalement, les paramètres d'acquisition des données de l'hodoscope qui doivent être réglés sont les suivants : la haute tension des PMTs ainsi que les gains et les seuils des ASICs. Comme le détaille le paragraphe suivant, ces paramètres peuvent être optimisés pour améliorer la collection des données et le rapport signal sur bruit.

3.1.3.1 Critères et paramètres

Le réglage de la haute tension (HT) des PMTs et de gains et seuils des ASICs a pour objectif de trouver le meilleur compromis entre la réjection du bruit de fond et l'efficacité de détection. Les ASICs fonctionnent selon un mode de discrimination à seuil pour lequel le signal en sortie du comparateur a une durée égale au temps de franchissement du seuil. La méthode standard utilisée consiste à mesurer les réponses, appelées *S-curves*, obtenues en envoyant des signaux logiques périodiques sur chaque voie d'entrée, une par une. Les *S-curves* correspondent au nombre d'impulsions détectées par la carte frontale durant un temps d'acquisition donné en fonction du seuil. Deux types d'évènements peuvent effectivement être distingués en fonction des différents signaux fournis par l'ASIC, à savoir les signaux logiques associés à chaque voie ainsi que le signal de requête (OU logique de toutes les voies) :

- les bons évènements (GEs) (« Good Events ») : évènements pour lesquels au moins un signal logique se trouve dans un état haut,
- les évènements à impulsions courtes (ESPs) (« events with short pulse ») : évènements non souhaités pour lesquels le signal logique n'est pas suffisamment long pour être dans un état haut lorsque la lecture de l'état des voies est demandée par l'ASIC.

À titre d'illustration, des *S-curves* typiques sont présentées dans la figure 3.16. Comme prévu, la courbe GE présente un plateau (nombre d'impulsions attendues durant le temps d'acquisition) jusqu'à une chute rapide pour des valeurs de seuil proches de l'amplitude des signaux (point B). Dans cette région de déclin, plus le seuil est élevé, plus la probabilité d'avoir un signal logique suffisamment long pour être lu par le FPGA est faible. C'est la raison pour laquelle la courbe ESP présente un maximum au bas de la chute de la courbe GE. Enfin, le pic observé dans la courbe

ESP pour les très faibles valeurs de seuil (avant le point A) est dû au bruit électronique. L'intervalle entre les points A et B correspond à la gamme de seuils adaptés pour une voie donnée.

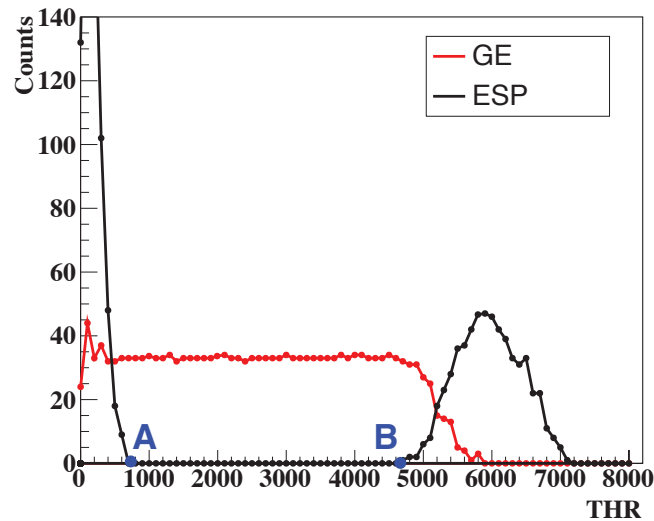


FIGURE 3.16 – Nombre d'évènements GEs (Good Events) et ESPs (Events with short pulse) en fonction du seuil (THR) pour une voie donnée et un gain de 1,50. La zone entre les points A et B correspond à une gamme de seuils adaptés (« suitable threshold range », STR) pour cette voie.

La méthode utilisée pour déterminer un jeu de gains et un seuil par ASIC est décrite dans la figure 3.17. Elle se découpe en trois étapes principales :

- un premier balayage des voies d'entrées consiste à déterminer la voie la plus bruyante au gain minimal (0,25), c'est-à-dire la voie pour laquelle le point A (figure 3.16) correspond à la valeur la plus élevée. Les points A et B de cette voie définissent alors la STR de référence ;
- la STR des autres voies est ensuite mesurée pour le gain minimum (0,25). La fonction cumulative du recouvrement des STRs avec la STR de référence est ensuite calculée. Le maximum de la distribution est défini comme la valeur de seuil optimale (OTV) ;
- pour les voies dont la STR n'inclut pas la valeur de seuil optimale, le gain est augmenté par pas de 0,25 jusqu'à ce que l'OTV apparaisse dans la STR.

Il est à noter qu'une autre méthode de détermination des valeurs de gains des voies et de seuils des ASICs a été testée au cours de cette thèse. Celle-ci est basée sur l'analyse des *S-curves* de la voie la plus bruyante de chaque plan de fibre pour des gains prédéfinis afin de définir les valeurs de seuils des ASICs puis les gains des autres voies. L'objectif était d'augmenter davantage l'efficacité de détection de l'hodoscope. Cette seconde méthode se basait sur la même logique que la première à la différence que la détermination de la voie la plus bruyante et la recherche des STRs était effectuée avec des gains plus élevés.

Ainsi plusieurs configurations des cartes frontales ont pu être obtenues. L'efficacité de détection obtenue dans un premier temps en laboratoire avec des rayonnements cosmiques en utilisant ces nouveaux réglages a été meilleure. Cependant, lors des tests en faisceaux, ces différentes configurations n'ont pas conduit aux résultats escomptés (dégradation de l'efficacité de détection notamment) et ont rapidement été abandonnées. L'algorithme développé pour l'application de cette seconde méthode est présenté en annexe A.1.

Enfin, le *cross-talk* entre pixels voisins a été évalué en balayant les PMTs avec une diode électroluminescente bleue lors de travaux antérieurs à cette thèse (FONTANA, 2018b). Pour ce faire, cette diode est montée sur une table à deux axes motorisés ayant une résolution de pas de 20 μm . Elle produit des impulsions lumineuses, synchronisées par un générateur d'impulsions, qui sont séparées en deux impulsions grâce à un miroir. L'une d'elles est envoyée au PMT H8500C via une fibre optique afin d'obtenir un point lumineux perpendiculaire à la surface de la cathode et l'autre

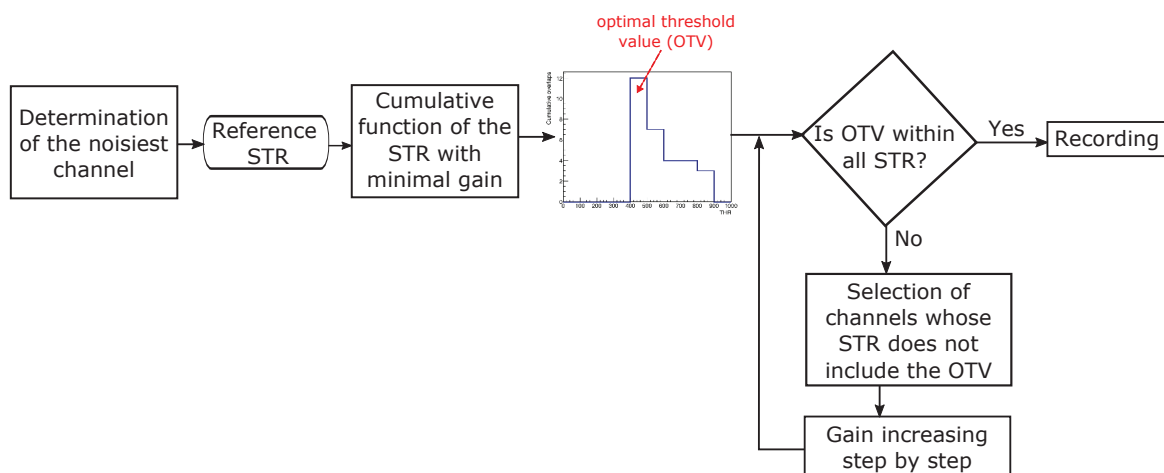


FIGURE 3.17 – Schéma de principe de la méthode utilisée pour définir la valeur des seuils des ASICs et des gains des voies : la valeur optimale de seuil (OTV) est obtenue à partir d'une fonction cumulative de la gamme de seuils adaptés (STR). Les gains sont ajustés après avoir déterminé l'OTV.

à un PMT Hamamatsu R5600 utilisé comme référence pour la correction des fluctuations en température. Bien que légèrement supérieur aux spécifications indiquées par le constructeur, le *cross-talk* mesuré avec ce dispositif est toujours resté inférieur à 3%. Cette fraction d'évènements peut ainsi être considérée comme relativement faible. De plus, l'amplitude du signal associée à ces évènements étant relativement faible, il est attendu que cette source de bruit de fond soit supprimée avec les seuils déterminés lors du réglage des paramètres des ASICs (gains et seuils).

3.1.3.2 Tests en faisceau

Principe général des montages expérimentaux

Dans la configuration finale de la caméra CLaRyS, l'hodoscope de faisceau est couplé aux détecteurs gamma (absorbeur) dans lesquels les PGs sont absorbés. Un signal de déclenchement est généré par l'absorbeur au moment de la détection d'un gamma prompt. Ce signal est ensuite envoyé au FPGA de la carte frontale de l'hodoscope. La caractérisation de l'efficacité de l'hodoscope nécessite un dispositif adapté pour détecter les protons le traversant. Pour cette raison, lors des études expérimentales en faisceau, le signal de déclenchement fourni par l'absorbeur a été remplacé par un déclenchement externe au système CLaRyS obtenu par le signal de coïncidence de deux scintillateurs plastiques (PSs) placés de part et d'autre de l'hodoscope. La figure 3.18 représente le dispositif utilisé pour évaluer les performances de l'hodoscope lors des tests en faisceau.

Comme la totalité du faisceau traverse la surface active de l'hodoscope (cf. figure 3.20, section 3.1.3.3), le fait que la surface active des PSs soit légèrement plus grande que celle de l'hodoscope de faisceau n'a aucune conséquence sur l'évaluation de l'efficacité de détection. Dans ce dispositif, les PSs sont alignés avec le faisceau et positionnés 5 cm en amont et en aval de l'hodoscope. Leurs signaux sont lus par des PMTs qui sont connectés à un module NIM (*Nuclear Instrumentation Module*). Ce module assure la conversion des signaux analogiques en signaux logiques ($-0,8$ V) grâce à un seuil prédéfini. Cette configuration permet de générer des coïncidences doubles (entre les deux PSs) et triples (entre les deux PSs ET l'hodoscope de faisceau). Un signal logique est généré par l'hodoscope quand un (OU logique) ou deux plans de fibres (ET logique) détectent une particule. Ainsi, le rapport du nombre de coïncidences triples sur le nombre de coïncidences doubles est une mesure directe de l'efficacité de l'hodoscope.

Expériences au GANIL

Le dispositif décrit dans le paragraphe précédent a été utilisé pour mesurer l'efficacité de l'hodoscope avec des faisceaux d'ions ^{12}C de 95 MeV/u à faible intensité (20-30 pA) et pour évaluer sa

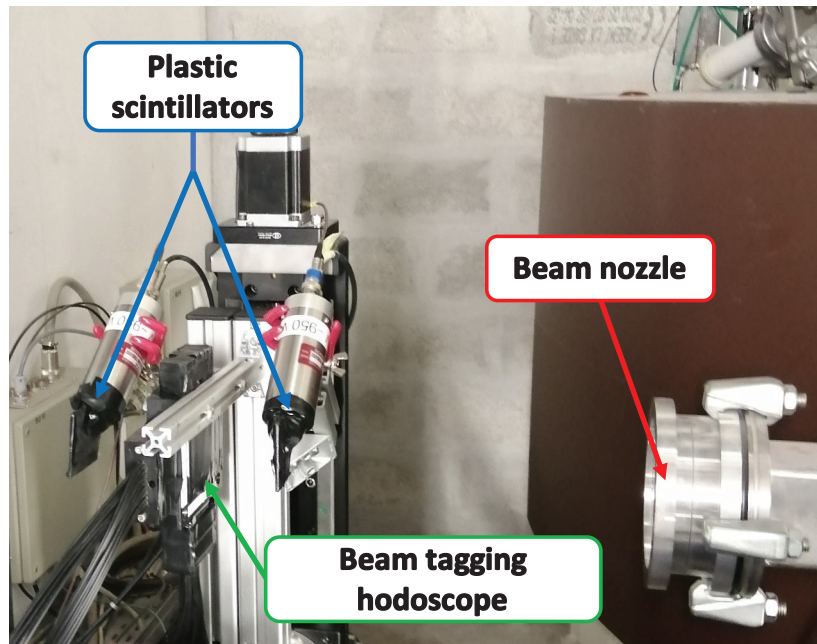


FIGURE 3.18 – Configuration expérimentale typique utilisée pour évaluer les performances de l'hodoscope lors des tests en faisceau. Les deux scintillateurs plastique sont utilisés pour fournir le signal de déclenchement externe lorsqu'un proton impacte l'hodoscope.

résistance aux radiations. L'unique PMT Hamamatsu multi-anode a été polarisé à 800 V. Sa lecture a été réalisée avec différents modules NIM pour fournir un signal de déclenchement (module discriminateur), une intégration de la charge (module QDC) et du temps (module TAC). Le seuil du discriminateur a été réglé à 30 mV pour correspondre à environ $1/6^{\text{ème}}$ du maximum de la distribution d'amplitudes. L'effet des dommages induits par les radiations a été estimé en comparant l'efficacité de détection mesurée pour différentes fluences à haute intensité de faisceaux (2-3 nA).

Expériences au Centre Antoine Lacassagne (CAL)

Étant donné que la limite de taux de comptage des PSs se situe autour de 10^5 Hz, un moniteur de courant de faisceau (KELLETER et al., 2017; MAGALHAES MARTINS et al., 2020) a été utilisé pour contrôler les faisceaux d'intensités plus élevées. Cela consiste à placer un scintillateur hors du champ d'irradiation du faisceau et à étalonner ce dernier avec un des PSs placé dans le faisceau à faible intensité et avec l'extracteur du cyclotron (*stripper*) à haute intensité. Ensuite, les trois signaux uniques indépendants et le signal de sortie du module de coïncidence ont été envoyés à un programme LabVIEW pour visualiser chaque taux de comptage et fournir un contrôle en ligne de l'intensité du faisceau. Enfin, la fenêtre de sélection temporelle appliquée dans le FPGA de la carte frontale, avant la transmission des données, a été réglée grâce à un ordinateur supplémentaire au travers d'un lien JTAG (*Join Test Action Group*). La ligne de traitement de basse énergie, MEDICYC, du Centre Antoine Lacassagne (CAL) est dédiée aux irradiations des tumeurs oculaires. La zone R&D sur cette ligne est localisée quelques mètres en amont de la salle de traitement (HOFVERBERG et al., 2022). L'énergie maximale du faisceau est de 64,5 MeV et la haute fréquence de l'accélérateur est de 24,85 MHz pour que le faisceau soit constitué de paquets de protons arrivant toutes les 40,24 ns. L'utilisation du Hertz (Hz) comme unité de l'intensité dans les résultats présentés en 3.1.3.3 se justifie car, bien que le signal ne soit pas strictement périodique, le nombre de protons par paquet est toujours inférieur à 1 pour la gamme d'intensités utilisées durant les expériences. Les performances de l'hodoscope ont été principalement évaluées en termes d'efficacité de détection et de résolution spatiale et temporelle. Le nombre de fibres touchées par plan lorsqu'un signal de déclenchement est généré (multiplicité M) est aussi considéré dans cette étude de caractérisation.

3.1.3.3 Résultats

Expériences avec des ions ^{12}C au GANIL

Une efficacité de détection de 94% a été obtenue avec un seul plan, tandis que la fraction des évènements avec une multiplicité $M > 1$ représentait 24%, principalement due au *cross-talk* entre deux voies adjacentes du PMT multi-anode. D'après l'estimation du logiciel Stopping and Range of Ions in Matter (SRIM) (ZIEGLER, ZIEGLER et BIRSACK, 2010), l'énergie déposée avec un faisceau d'ion ^{12}C de 95 MeV/u dans une fibre plastique de 1 mm d'épaisseur est de 26 MeV. Les résultats de la charge intégrée par projectile et l'efficacité de détection mesurée sont reportés dans le tableau 3.1. Au début de l'expérience, une efficacité de détection de 94% a été mesurée après quelques courtes irradiations à faible intensité. Une baisse significative de l'efficacité a ensuite été mesurée après $2,2 \times 10^{12}$ ions $\cdot\text{cm}^{-2}$, ce qui représente plus de 1000 traitements de patients, mais l'efficacité initiale a pratiquement été retrouvée en abaissant le seuil. Ainsi une efficacité proche de 90% a pu être conservée après une fluence de $3,6 \times 10^{12}$ ions $\cdot\text{cm}^{-2}$. Concernant la résistance aux radiations, il a été possible d'observer plusieurs jours après l'irradiation, une restauration partielle de la réponse sur le banc de tests en laboratoire mais il ne nous a pas été possible de réitérer de nouvelles mesures avec des faisceaux d'ions ^{12}C . La résolution temporelle a été mesurée entre le OU logique des fibres du plan Y et le signal de haute fréquence du cyclotron et évaluée à 550 ps (RMS).

TABLEAU 3.1 – Évolution de la réponse de l'hodoscope en fonction de la fluence des ions ^{12}C de 95 MeV/u. SD : Seuil du discriminateur. L'efficacité de détection est mesurée sur un seul plan de fibre avec un PMT H8500 multi-anode fonctionnant à 800 V. Un seuil de 30 mV correspond à 4,5 pC mesuré sur l'intégrateur de charge (QDC). La première colonne avec une fluence nulle correspond à une fluence négligeable après quelques irradiations courtes de faible intensité au début de l'expérience.

Fluence (cm^{-2})	~ 0	$(7.2 \pm 1.2) \times 10^{11}$	$(2.2 \pm 0.4) \times 10^{12}$	$(2.2 \pm 0.4) \times 10^{12}$	$(3.6 \pm 0.7) \times 10^{12}$
SD (mV)		30		15	
Charge intégrée moyenne (pC)	35	34	27	21	21
Efficacité (%)	94	94	63	92	86

Expériences avec des protons au CAL

Profils et multiplicité La figure 3.19 présente les distributions de multiplicité $P(M)$ des deux plans de fibres pour trois intensités de faisceaux : 17 kHz, $\sim 1,3$ MHz et ~ 20 MHz. Le nombre moyen de protons par paquet respectif est $6,8 \times 10^{-4}$, $5,2 \times 10^{-2}$ et 8×10^{-1} . La distribution de Poisson du nombre de protons par paquet pour les paquets contenant au moins un proton y est superposée pour chaque intensité de faisceau et correspond à la multiplicité attendue si l'on néglige l'arrivée multiple de protons dans une seule fibre. $P(M = 0) = 0$ car les paquets sans proton ne déclenchent pas l'acquisition de données.

Nous avons mesuré des valeurs de $P(M = 1)$ de 80% et 70% à faible intensité (17 kHz et 1,3 MHz), respectivement pour les plans X et Y. Ces probabilités sont à comparer avec la valeur attendue de 100%. Les évènements avec $M = 0$ correspondent à des évènements vides incluant les évènements à impulsions courtes (ESPs) (cf. sections 2.1.1 et 3.1.3.1). Les évènements avec $M \geq 2$ auraient pu correspondre au *cross-talk* entre deux fibres voisines. Cependant, la distribution des distances entre les fibres touchées étant pratiquement plate, il en a été conclu que ces évènements sont probablement dus à de légères fluctuations de la masse dans les ASICs conduisant à des déclenchements de plusieurs voies (avec de « mauvais déclenchements ») alors qu'une seule fibre a été traversée par un proton incident.

À 20 MHz, l'effet des fluctuations de la masse s'amplifie. En effet, bien que l'efficacité de détection $P(M \geq 1)$ reste à peu près constante, les distributions expérimentales de multiplicités s'éloignent significativement des distributions attendues. Des améliorations de l'ASIC sont donc

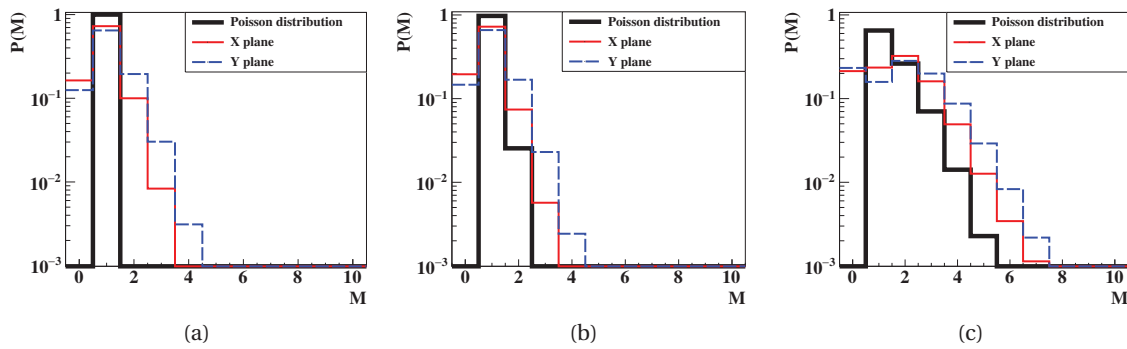


FIGURE 3.19 – Distributions de multiplicité des évènements $P(M)$ pour des intensités de faisceau de (a) 17 kHz, (b) $\sim 1,3$ MHz et (c) ~ 20 MHz.

nécessaires pour rendre l'hodoscope compatible avec les intensités de faisceau utilisées dans les centres cliniques.

Le logiciel de monitoring qui a été développé durant cette thèse reconstruit des cartes en deux dimensions pour chaque acquisition. La figure 3.20 représente les cartes obtenues pour deux acquisitions à $\sim 1,3$ MHz et ~ 20 MHz. Les évènements en coïncidence (ET logique entre les deux plans de fibres) sont reconstruits en utilisant la position moyenne en X et Y dans le cas des évènements où $M > 1$. Bien que la forme du faisceau varie entre les deux intensités, le centre de ce dernier est clairement identifiable. La modification de la forme est attribuée au changement de la lentille de focalisation du faisceau quand l'intensité augmente.

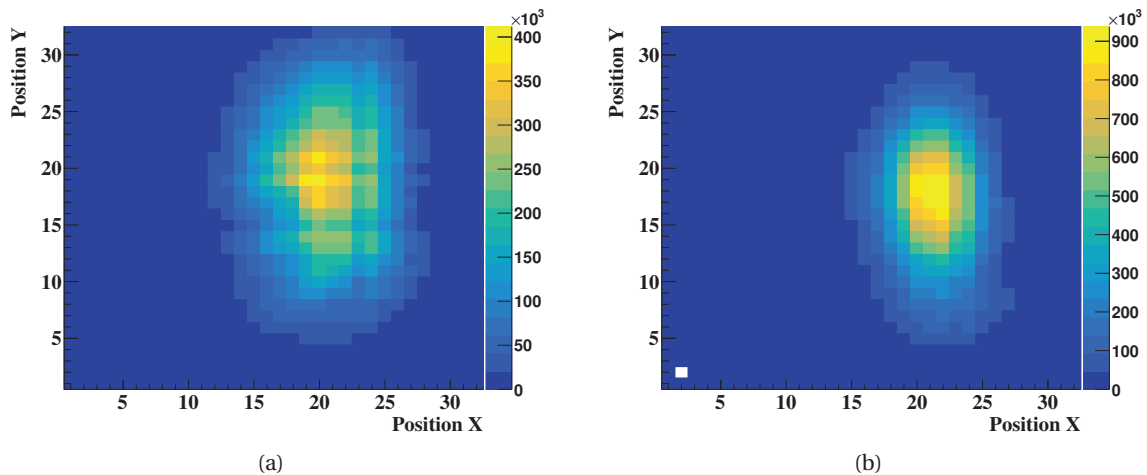


FIGURE 3.20 – Carte 2D reconstruite à partir des évènements en coïncidence collectés (ET logique entre les plans X et Y) pour des intensités de faisceau de (a) $\sim 1,3$ MHz et (b) ~ 20 MHz.

La figure 3.21 représente les profils en X et Y obtenus avec deux méthodes de sélection des évènements pour l'irradiation avec un faisceau d'intensité $\sim 1,3$ MHz. La courbe bleue correspond à la méthode employée pour la reconstruction des cartes 2D (position moyenne pour les évènements avec $M > 1$) tandis que la courbe rouge a été obtenue en ne sélectionnant que les évènements $M = 1$. Le bon recouvrement des courbes dans les deux plans confirme que la méthode utilisée pour la reconstruction des cartes 2D est adaptée.

Compte tenu du fait qu'aucune structure particulière n'est attendue dans la forme du faisceau, les structures qu'il est possible d'observer sur les profils 1D sont attribuées à une différence d'efficacité de détection au sein des plans X et Y. Pour ne pas être perturbé par les « mauvais déclenchements de voies », l'ordre de grandeur de ces différences a été évalué sur les profils d'irradiation avec des intensités de 17 kHz et $\sim 1,3$ MHz en se concentrant sur les fibres ayant une sous-réponse évidente, à savoir les fibres 23 sur le plan X et 16, 17 et 20 sur Y. En appliquant une interpolation linéaire sur la zone de la distribution les concernant, il est possible d'estimer la perte d'efficacité

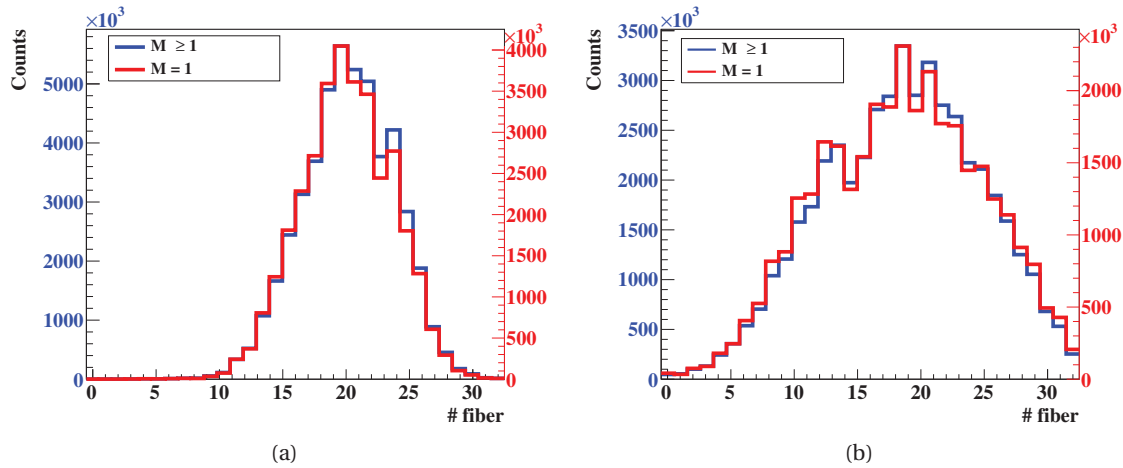


FIGURE 3.21 – Profils 1D des plans de fibres (a) X et (b) Y avec des multiplicités $M = 1$ et $M \geq 1$ pour une intensité de faisceau de $\sim 1,3$ MHz.

causée par la sous-réponse de ces fibres. De manière générale, cette perte d'efficacité augmente avec l'intensité, de 0,75% à 4% et de 2,7% à 4% respectivement sur les plans X et Y.

Efficacité de détection La figure 3.22 présente l'efficacité de détection des plans X et Y séparément ainsi qu'avec l'application des conditions OU et ET logiques sur les données des deux plans de fibres pour des intensités variant de 2 kHz à ~ 20 MHz. Les données sont corrigées pour les voies ayant une sous-réponse apparente (voir paragraphe précédent). Les efficacités de détection des plans X et Y gardent une valeur quasiment constante autour respectivement de 84% et 90% pour des intensités inférieures à 6 MHz. Il en résulte une efficacité de détection en coïncidence (ET logique entre les fibres X et Y) de 74% alors que l'application de la condition OU logique sur les deux plans permet d'atteindre une efficacité de détection proche de 100% sur la même gamme d'intensités. Une chute importante de l'efficacité de détection peut être observée à ~ 20 MHz en raison des limitations actuelles des ASICs, en particulier les fluctuations de la masse conduisant à des redéclenchements de l'acquisition de données ayant pour conséquence une augmentation du temps mort.

Résolution temporelle La figure 3.23 montre les distributions de différence temporelle entre le signal de déclenchement de l'acquisition et le premier signal logique associé à chaque plan de fibres pour des intensités de faisceau de 43 kHz (figures 3.23a et 3.23b) et ~ 10 MHz (3.23c). Les distributions obtenues avec une intensité de 43 kHz présentent des pics bien définis dont les largeurs ont été évaluées en utilisant un ajustement gaussien. Les largeurs à mi-hauteur (FWHM) sont proches de 1,8 ns, ce qui correspond aux spécifications. La distribution à ~ 10 MHz met en évidence une composante additionnelle avant le pic principal qui est due aux oscillations des ASICs. Il est à noter que ces distributions ne sont pas seulement gouvernées par la résolution temporelle de l'hodoscope mais également par celle des PSs formant le signal de déclenchement. Cette dernière n'a pas été mesurée.

3.1.3.4 Discussion

L'hodoscope de faisceau en développement vise à détecter les ions incidents avec une efficacité supérieure à 90% et une résolution temporelle inférieure à 2 ns (FWHM). Une légère perte d'efficacité est en effet considérée en raison de la présence d'espaces morts entre liée à la jointure des fibres carrées (épaisseur du film opaque de l'ordre de 100 μm). Les fibres scintillantes devraient typiquement avoir une durée de vie supérieure à celle nécessaire pour assurer le contrôle en ligne de plus de 1000 traitements de patients et le détecteur doit pouvoir supporter des taux

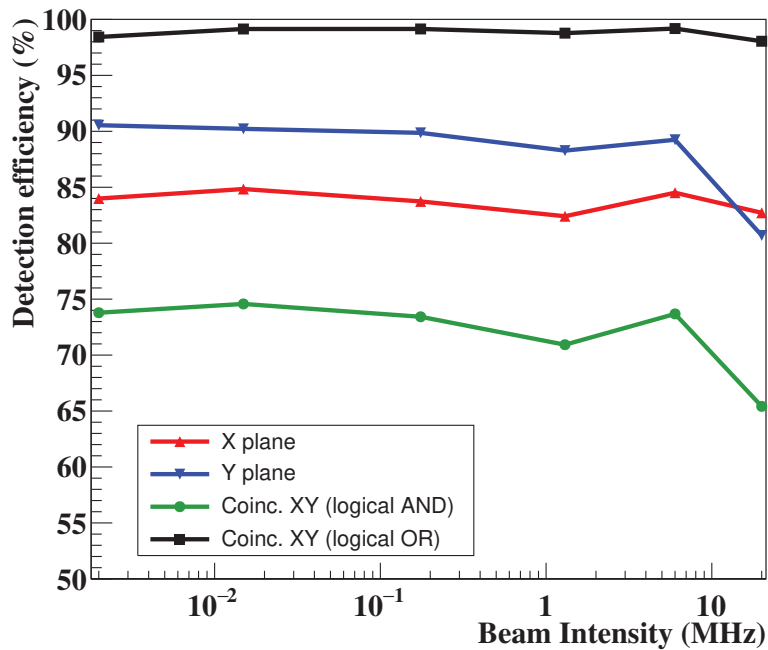


FIGURE 3.22 – Efficacité de détection de l'hodoscope en fonction de l'intensité du faisceau. Un facteur de correction est appliqué pour prendre en compte la perte d'efficacité due à la sous-réponse de certaines voies.

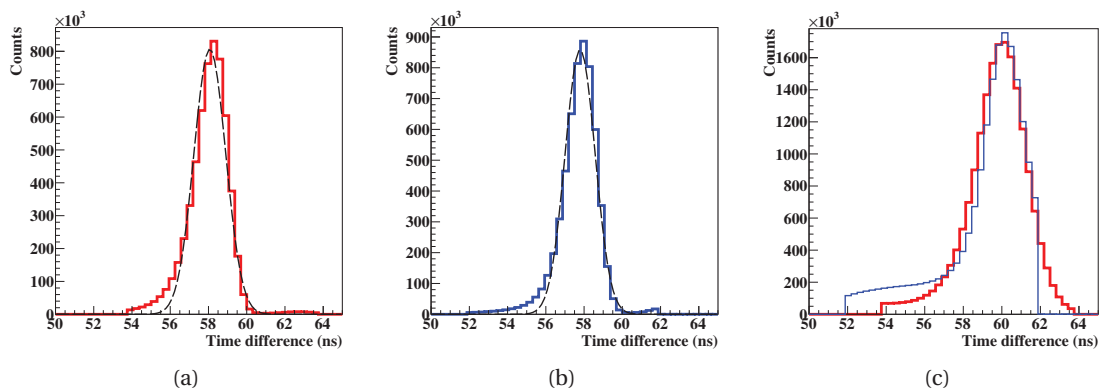


FIGURE 3.23 – Distribution de différence temporelle entre les fibres X et Y (respectivement représentées par les courbes bleue et rouge) et le signal de déclenchement pour des intensités de faisceau de 43 kHz ((a)–(b)) et ~10 MHz (c).

de comptage de l'ordre de 100 MHz avec les microstructures de faisceaux rencontrées dans les centres de traitement.

En ce qui concerne la résistance aux radiations, l'expérience menée au GANIL représente le cas le plus défavorable de dommages induits par les radiations en hadronthérapie (ions ^{12}C avec moins de 3 cm de parcours dans l'eau). Au cours de cette expérience d'irradiation, une baisse de l'efficacité inférieure à 10% a pu être observée avec $(3,6 \pm 0,7) \times 10^{12}$ ions $\cdot\text{cm}^{-2}$, ce qui représente plus de 1000 irradiations cliniques pour la partie centrale de l'hodoscope, sans tenir compte de la récupération à long terme des fibres. Des études approfondies sur le sujet ont été rapportées (JORAM et al., 2015; EKELHOF, 2016). Dans leur rapport, Joram et al. mentionnent une dose de 50 kGy au delà de laquelle le rendement de lumière de scintillation des fibres scintillantes du LHCb est affecté. Bien que nos critères pour estimer la dégradation des fibres soient légèrement différents, il convient de noter que la fluence susmentionnée d'ions ^{12}C correspond à une dose de ~ 150 kGy, ce qui est du même ordre de grandeur que celle reportée par Joram et al.

Suite aux tests menés au GANIL, des progrès significatifs ont été faits dans le développement de l'électronique frontale et du système d'acquisition afin de remplir les spécifications en termes d'efficacité de détection, de résolution temporelle et de capacité de comptage. De plus, une méthode de configuration des cartes d'acquisition a été définie. Bien que l'efficacité de détection obtenue avec une coïncidence entre les plans X et Y soit de $\sim 75\%$, il est à noter que plus de 90% des ions incidents sont détectés par au moins un plan de fibres. De plus, la résolution temporelle mesurée avec un faisceau de protons de 65 MeV est légèrement meilleure que l'objectif de 2 ns (FWHM).

Cependant, les limitations actuelles des ASICs « HODOPIC » nous ont empêché d'atteindre le taux de comptage de 100 MHz défini dans les spécifications. Ces limitations sont probablement dues aux oscillations de la masse dans les ASICs qui conduisent notamment à de mauvais déclenchements de voies. Ce type d'évènement a été mis en avant lors de la comparaison des distributions expérimentales de multiplicité aux distributions de Poisson du nombre de protons attendus par paquet. Elles ont également été observées dans les distributions de résolution temporelle mesurées avec des intensités de faisceau supérieures à ~ 10 MHz (figure 3.23c).

Bien que la résolution temporelle de l'hodoscope de la caméra CLaRyS soit légèrement supérieure à celle des autres prototypes développés dans le monde, elle correspond aux attentes et des améliorations peuvent être présagées avec une mise à niveau des ASICs. Enfin, l'efficacité de détection d'un seul plan de fibre est comparable à celle des autres prototypes pour lesquels l'efficacité de détection avec une condition ET logique entre deux plans n'a pas été évaluée.

3.2 Le système TEMPORAL

Durant la phase de développement et d'adaptation du système TEMPORAL à la mesure des PGs pour les applications d'hadronthérapie, les deux modules de détection de rayons γ (dénommés PUMA) ont connu différents conditionnements afin d'optimiser leur stabilisation en température et leur réponse. La caractérisation du système s'est déroulée en deux étapes. La première a consisté à vérifier les spécifications fournies par le constructeur et les performances générales des modules PUMA : résolution spatiale, résolution en énergie, résolution temporelle en coïncidence (CTR), efficacité de détection en fonction de la position de l'interaction, répétabilité des mesures et variation de la réponse des détecteurs en fonction du flux de rayons γ . L'objectif de la seconde étape a été de valider l'intégration de la carte d'injection de signal externe en laboratoire puis d'évaluer les performances du système pour la mesure de temps de vol entre un détecteur diamant et les modules PUMA lors d'un test en faisceau.

3.2.1 Mesures de performance des modules PUMA

Deux dispositifs ont été employés pour l'évaluation des performances des modules PUMA. Le premier a consisté à placer individuellement les détecteurs devant une source de ^{60}Co (~ 800 kBq)

collimatée dans un château de plomb. Différents paramètres physiques et d'acquisition ont été fixés en fonction de la caractéristique étudiée. Les détails précis des conditions d'irradiations sont mentionnés dans chaque paragraphe associé. Le second montage a été utilisé pour mesurer la résolution temporelle des modules et compléter l'étude de réponse en énergie. Pour cela les scintillateurs ont été placés de part et d'autre d'une source de ^{22}Na (~ 8 kBq) située à mi-distance.

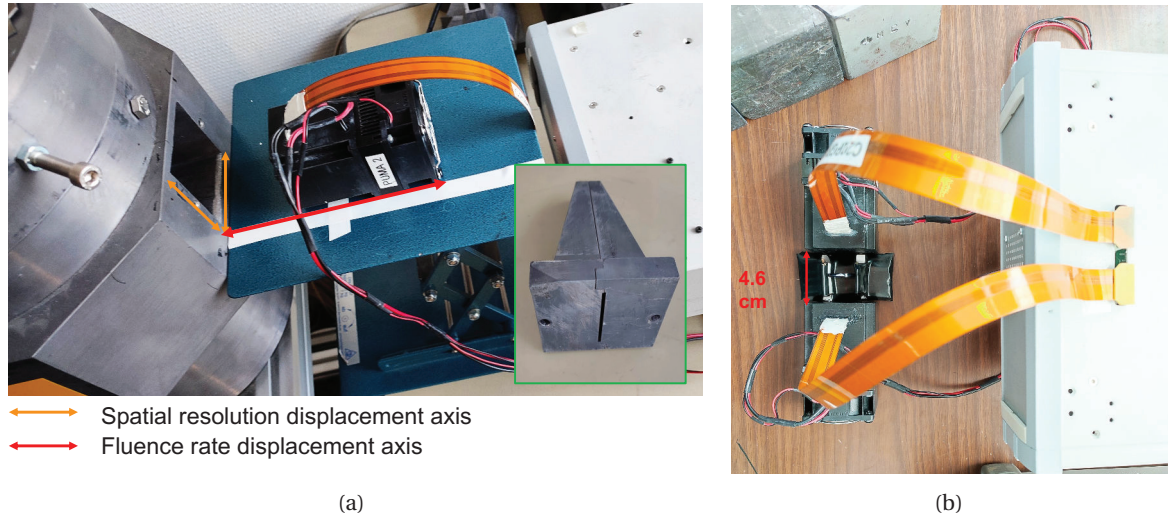


FIGURE 3.24 – (a) Dispositif expérimental utilisé pour l'évaluation des performances des modules PUMA montrant le collimateur « fente » (encadré vert) et les axes de déplacement des blocs utilisés pour l'évaluation de la résolution spatiale (orange) et de la réponse en fonction du débit de fluence (rouge). (b) Montage expérimental utilisé pour l'évaluation de la CTR.

Homogénéité et répétabilité

Les mesures d'homogénéité et de répétabilité ont été réalisées en plaçant chacun des blocs à 6 cm de la sortie du château de plomb de manière à ce que la distance entre la source et l'entrée du volume sensible soit de 22,4 cm. Pour ces mesures, le collimateur a été ouvert, de manière à obtenir une irradiation homogène de la surface des modules PUMA (cf. figure 3.24a).

La figure 3.25 indique les différences relatives de la réponse des deux modules PUMA par rapport au taux de comptage moyen pour une série de dix mesures. Entre chaque mesure, une opération de correction de la tension de polarisation (de la matrice de SiPM) est réalisée afin de prendre en compte les variations en température des SiPMs. Les variations observées pour les deux modules sont du même ordre de grandeur. Cependant, la stabilité de réponse du PUMA 1 dont l'amplitude varie de $-3,2\%$ à $3,1\%$ est meilleure que celle du PUMA 2 pour lequel les fluctuations se situent entre $-4,7\%$ et $6,4\%$.

Les figures 3.26a et 3.26b représentent quant à elles les cartes 2D de positions d'interaction reconstruites à partir de l'algorithme de type *K-Nearest Neighbors* (KNN) fourni par société Damavan Imaging et les profils de variations relatives en X et Y de la réponse de chaque pixel par rapport à la moyenne. Afin d'augmenter la statistique de comptage dans chaque pixel, les 10 mesures de répétabilité précédemment utilisées ont été cumulées. Pour les deux modules, une tache qui témoigne d'une réponse plus importante apparaît au centre des cartes 2D. Un taux de comptage plus faible peut également être noté dans les pixels du bord des deux blocs. La différence relative de sensibilité globale des deux modules est de $4,8\%$. Enfin, les profils X et Y permettent d'observer des variations de réponse relative allant respectivement de $-71,5\%$ à $+53,5\%$ et de $-70,5\%$ à $+28,5\%$ pour les PUMA 1 et 2. Il existe donc des hétérogénéités de réponse propres à chaque module. À la suite de ces mesures, des cartes de correction d'homogénéité ont été construites pour les appliquer sur les acquisitions faisant l'objet d'une reconstruction spatiale des événements.

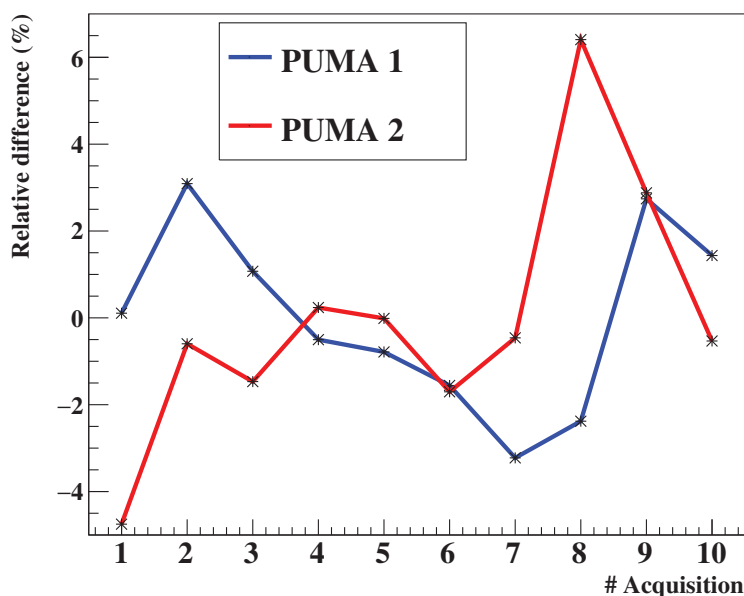


FIGURE 3.25 – Mesure de répétabilité : différence relative entre les taux de comptage mesurés sur les deux modules PUMA lors de 10 acquisitions et le taux de comptage moyen obtenu sur l’ensemble de ces acquisitions.

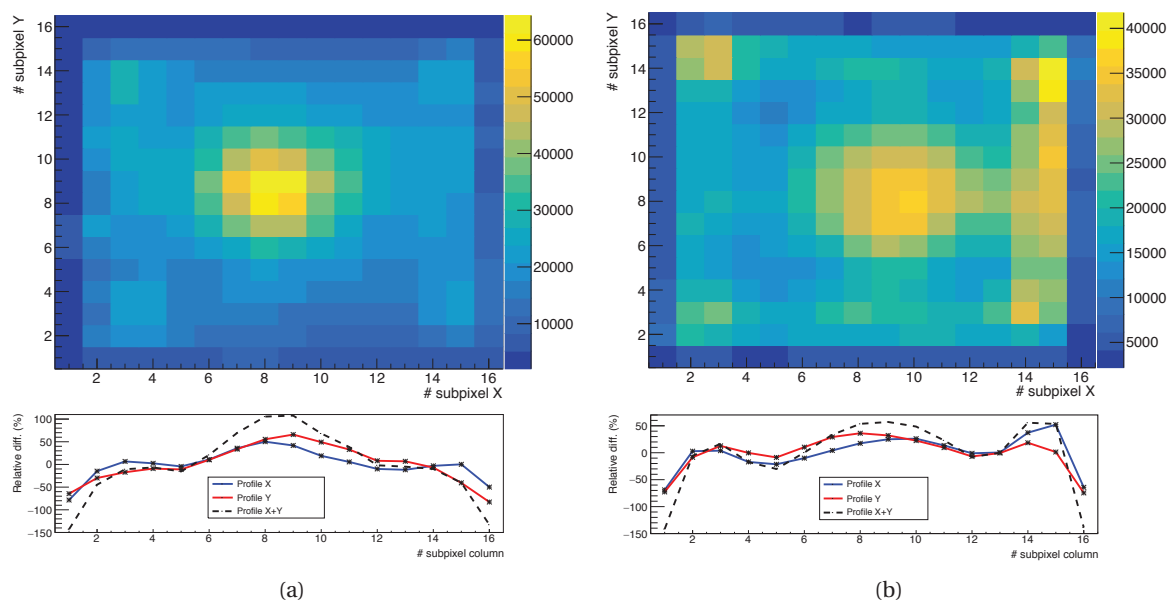


FIGURE 3.26 – Cartes des positions d’interaction reconstruites dans les modules PUMA 1 (a) et 2 (b) (en haut) avec des irradiations homogènes effectuées avec la source de ^{60}Co . Profils de variations relatives en X et Y de la réponse de chaque pixel par rapport à la moyenne (en bas).

Résolution spatiale

Les mesures de résolution spatiale ont été réalisées en utilisant un collimateur à fente de 2 mm de largeur, présenté dans l'encadré vert de la figure 3.24a.

Influence du nombre de dies activés sur la résolution spatiale Une première mesure a été réalisée en centrant la fente verticale sur le cristal et en fixant le nombre minimal de *dies* activés pour valider un évènement à 8 afin d'étudier l'influence de la distribution de l'information dans la matrice de SiPM sur la résolution spatiale. La figure 3.27a représente les distributions spatiales obtenues en appliquant un filtre sur le nombre de *dies* activés sur les évènements collectés lors du post-traitement des données et après soustraction du bruit de fond. Une nette amélioration de la distribution peut être observée lorsque les évènements avec un nombre de dies activés strictement inférieur à 14 sont éliminés. En revanche, la figure 3.27b montre que la sensibilité du système diminue de manière quasi-linéaire avec la résolution spatiale. Cet effet est directement dû à la perte d'évènements lorsque le critère sur le nombre de *dies* devient plus restrictif. Un compromis entre résolution spatiale et sensibilité doit donc être trouvé et nous avons choisi un seuil sur le nombre minimum de *dies* activés de 14.

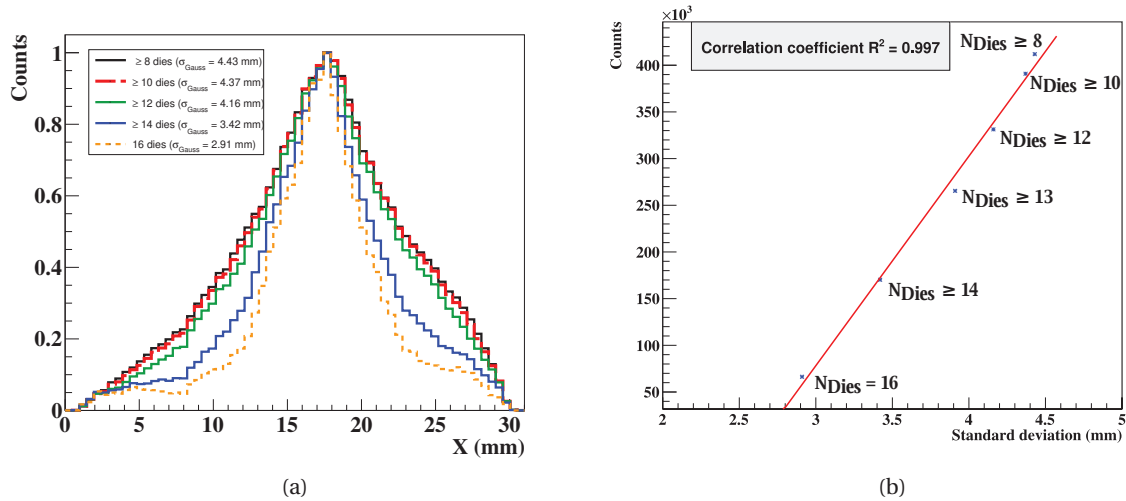


FIGURE 3.27 – (a) Distributions spatiales 1D normalisées en fonction du nombre de *dies* activés retenu comme critère de validation des évènements. (b) Évolution du taux de comptage en fonction de la résolution spatiale mesurée (écart-type de la distribution spatiale). Le nombre de *dies* sélectionnés est indiqué au niveau de chaque point.

Étalonnage de la réponse spatiale du détecteur Afin de caractériser la résolution spatiale sur la surface totale du module PUMA 2, des séries d'irradiations ont été effectuées en déplaçant le détecteur par pas de 3,875 mm dans l'axe perpendiculaire à l'orientation de la fente, de manière à positionner la fente au centre de chaque rangée de pixel. Pour ces acquisitions, un minimum de 14 *dies* activés a été défini comme critère de validation des évènements par le système d'acquisition et une correction du bruit a été appliquée. Ainsi, la fonction de dispersion linéique (LSF) a pu être mesurée pour chaque rangée de pixels selon les deux axes de la surface des PUMAs. La résolution spatiale (R) a ensuite été calculée selon la formule (3.4) afin de prendre en compte la largeur réelle du champ d'irradiation (W) sur la surface d'entrée du volume sensible située à 79 mm du collimateur.

$$R = \sqrt{FWHM_{LSF}^2 - W^2} \quad (3.4)$$

où $FWHM_{LSF}$ est la largeur à mi-hauteur de la distribution mesurée sur le détecteur PUMA.

Il est à noter que le déplacement pas à pas du module n'a pas pu être motorisé en raison des nappes de connexion rigides reliant la carte frontale au boîtier TEK et de la configuration spatiale

de la zone expérimentale. Une erreur systématique liée au déplacement manuel des blocs existe et a été évaluée à ± 0.25 mm. La figure 3.28 représente deux irradiations réalisées sur les deux axes orthogonaux de la surface d'entrée du PUMA 2 et les figures 3.29a et 3.29b indiquent respectivement les écarts absolus de la position de la fente mesurée à la position réelle pour chaque irradiation et la résolution spatiale (R) obtenue pour chaque déplacement du bloc par rapport à la fente.

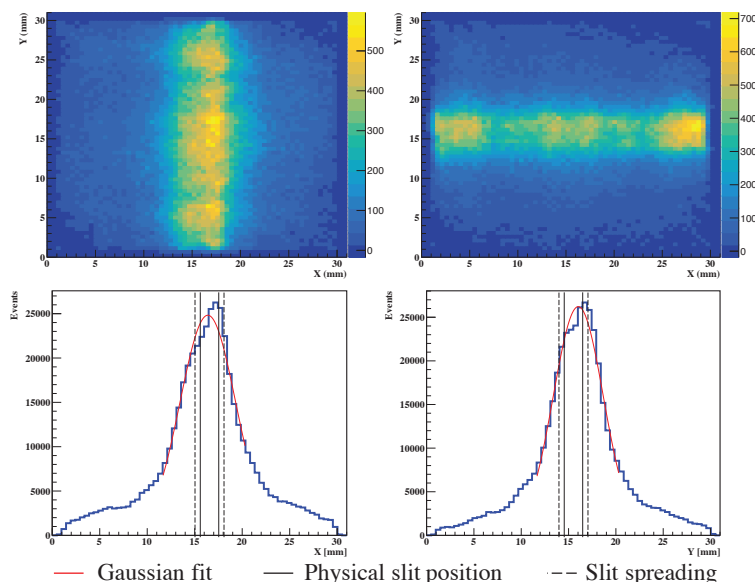


FIGURE 3.28 – Cartes et profils reconstruits montrant la zone du bloc irradiée lors d’acquisitions avec la fente du collimateur placée horizontalement (gauche) et verticalement (droite). La position physique de la fente est indiquée par les traits noirs pleins. Les traits pointillés représentent quant à eux la largeur réelle du champ d’irradiation sur le bloc.

De manière générale, la position moyenne de la fente mesurée est comparable à sa position réelle avec des écarts inférieurs à 1 mm, à l’exception des deux colonnes de pixels situées aux extrémités. Cependant, la résolution spatiale intrinsèque moyenne est de 7 mm. Celle-ci est donc nettement supérieure à la taille d’un pixel.

Étalonnage des détecteurs et résolution en énergie

La résolution en énergie des modules de détection de PGs a été établie en mesurant les spectres des sources de ^{60}Co et de ^{22}Na pendant des durées respectives de 100 et 120 minutes. Les spectres en énergie ont été obtenus grâce aux courbes d’étalonnage présentées dans la figure 3.30. L’étalonnage des PUMA présente des incertitudes, liées notamment à la variation de température des SiPMs et conduisant à de légères erreurs systématiques lors de la conversion de la collection de lumière en énergie. Les figures 3.31a et 3.31b présentent les distributions normalisées obtenues. Les raies d’émission caractéristiques (1173,2 et 1132,5 keV pour le ^{60}Co et 511 et 1274,6 keV pour le ^{22}Na) peuvent être identifiées. Un ajustement gaussien a été utilisé pour en déduire les résolutions énergétiques (FWHM) reportées dans le tableau 3.2 pour les deux modules. Leur précision sur la position moyenne des pics en énergie est similaire et correspond aux valeurs réelles (± 20 keV). Cependant, les résolutions en énergie des modules sont nettement supérieures à celles spécifiées dans les fiches techniques des modules (A.2) en utilisant les paramètres d’acquisition définis pour des applications nécessitant une excellente résolution temporelle (déclenchement dès le premier photon collecté et événements valides lorsque le nombre de dies activés est ≥ 14 dies).

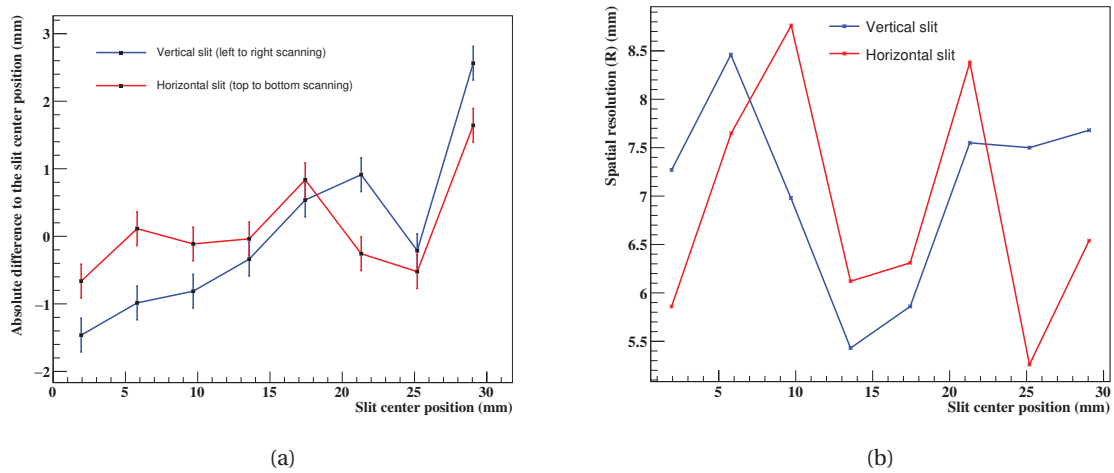


FIGURE 3.29 – (a) Écarts absolus de la position mesurée à la position centrale de la fente pour différentes acquisitions réalisées en orientant la fente horizontalement (courbe rouge) et verticalement (courbe bleue). (b) Résolution spatiale intrinsèque (R) du détecteur après correction de la largeur de la fente et de sa dispersion angulaire en fonction de la position de la fente orientée horizontalement (rouge) et verticalement (bleu).

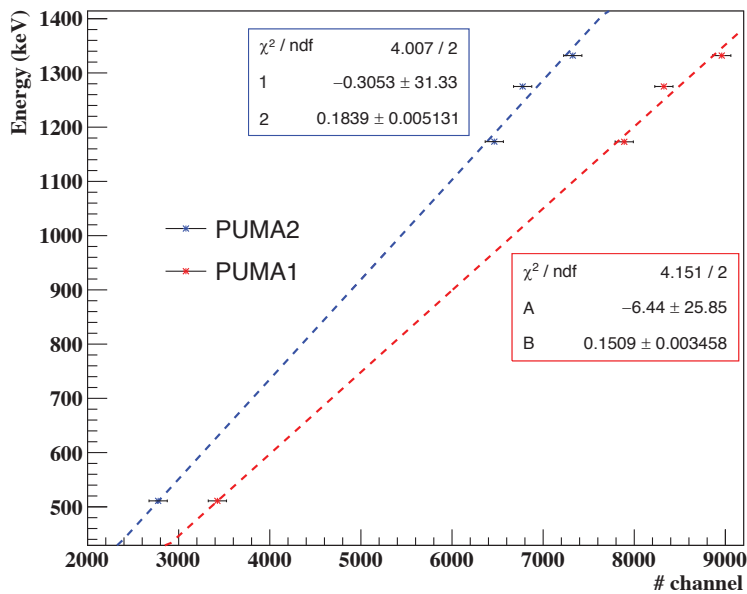
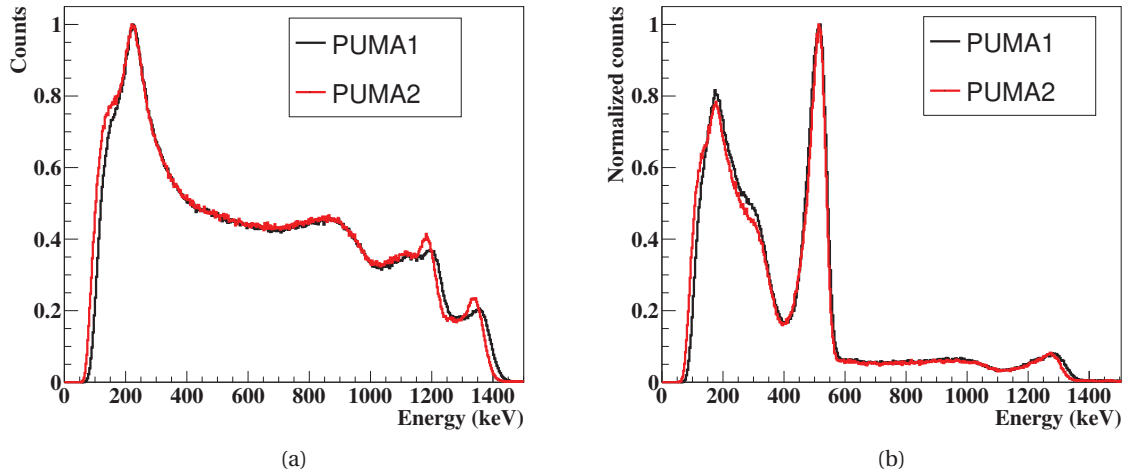


FIGURE 3.30 – Courbe d'étalonnage en énergie des modules PUMA.

TABEAU 3.2 – Résolution des pics caractéristiques des sources de ^{60}Co et ^{22}Na mesurée avec les deux modules de détection du système TEMPORAL.

Isotope	Pic caractéristique (keV)	Résolution en énergie (%)	
		PUMA 1	PUMA 2
^{60}Co	1173,2	12,8	9,5
	1332,5	8,1	5,9
^{22}Na	511	15,2	14,5
	1256,2	9,8	8,1


 FIGURE 3.31 – Spectres en énergie normalisés mesurés avec une source de ^{60}Co (a) et de ^{22}Na (b).

Réponse en fonction du flux de rayons γ

Dans une configuration où les détecteurs sont placés à 10 cm de la cible et le nombre moyen de protons par paquet de 0,5, le taux de comptage attendu sur faisceau est de l'ordre de $2300 \text{ PGs}\cdot\text{s}^{-1}$ pour des protons de 65 MeV, en considérant que le taux de production des PGs est de 6%. Nous avons donc cherché à tester en laboratoire le fonctionnement du système TEMPORAL avec des taux de comptage similaires. Pour cette étude, le module PUMA 2 a été placé face à la source de ^{60}Co dont l'activité était de 855 kBq au moment des mesures. Une série de 8 mesures a été réalisée en déplaçant le détecteur selon l'axe longitudinal indiqué par la flèche rouge de la figure 3.24a.

La figure 3.32a présente une comparaison des taux de comptage ($\frac{\dot{\Phi}}{S}$) du module PUMA2 mesuré et calculé à partir de l'équation suivante :

$$\frac{\dot{\Phi}}{S} = A_0 \times \frac{2\pi(1 - \cos(\theta))}{4\pi} \times e^{-\mu_{air}\cdot d} \times (1 - e^{-\mu_{CeBr_3}\cdot\ell}) \times \sum B_\gamma \quad (3.5)$$

avec

- $\dot{\Phi}$ le débit de fluence ($\gamma\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$),
- S la surface irradiée (cm^2),
- A_0 l'activité de la source (Bq),
- $\theta = \tan^{-1}\left(\frac{R_{eq}}{d}\right)$,
- $R_{eq} = \frac{a}{\sqrt{\pi}}$ le rayon du cercle de surface équivalente à la surface carrée du cristal de côté a (cm),
- d la distance source-surface d'entrée du cristal (cm),
- μ_{CeBr_3} et μ_{air} les coefficients d'atténuation moyens du CeBr_3 et de l'air pour les rayons γ de 1,17 et 1,33 MeV,
- ℓ la profondeur du cristal traversée (cm),
- B_γ les rapports de branchement des émissions γ du ^{60}Co .

Les taux de comptage théorique et mesuré sont très proches avec des taux mesurés supérieurs d'environ 10% à ceux calculés. Le fait que la formule analytique ne tienne pas compte du phénomène de diffusion des photons permet d'expliquer en partie cette différence. Une autre composante qui est également négligée est le bruit intrinsèque du détecteur. Malgré cette légère différence, les taux de comptages mesurés et calculés évoluent linéairement comme le confirme la figure 3.32b. Cette observation permet de conclure que le système ne sature pas lorsque le taux de comptage est supérieur à $2000 \gamma/\text{s}^{-1}$. Il n'a cependant pas été possible de rapprocher davantage le détecteur de la source en raison de la taille du collimateur.

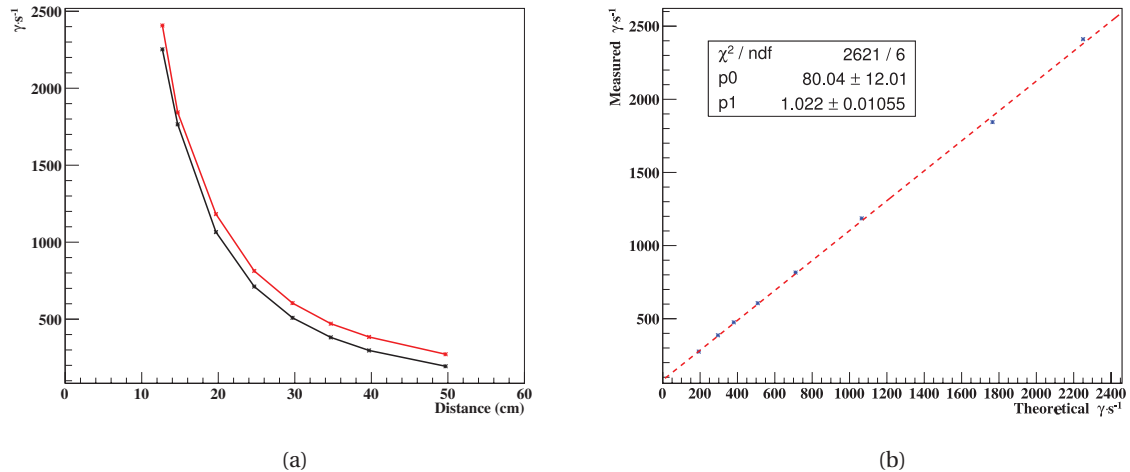


FIGURE 3.32 – (a) Taux de comptage mesuré (rouge) et calculé (noir) dans le module PUMA2 devant la source de cobalt en fonction de la distance « source-surface d’entrée du cristal ». (b) Taux de comptage mesuré en fonction du taux de comptage théorique.

Résolution temporelle en coïncidence (CTR)

La résolution temporelle des détecteurs a été déterminée par des mesures de CTR. Le montage expérimental décrit dans la figure 3.24b a été utilisé en positionnant la source de ^{22}Na au centre des deux modules. Dans cette configuration, la distance effective entre les volumes sensibles et la source est de 4,7 cm. Pour cette acquisition, le nombre de *dies* activés pour valider les évènements détectés a été abaissé à 8 afin d’étudier l’influence de la qualité de l’information reçue par le système d’acquisition sur la résolution temporelle. Une sélection *a posteriori* des évènements contenant de l’information dans au moins 8, 10, 12, 14 et 16 *dies* a été effectuée pour reconstruire les distributions des figures 3.33a et 3.33b. Ces dernières représentent respectivement les distributions normalisées des différences de temps d’arrivée des photons dans les modules de détection, sans filtrage en énergie et avec un filtre centré sur le pic à 511 keV ($\pm 10\%$). Des ajustements gaussiens, dont les écarts-types sont indiqués dans les légendes, ont été effectués afin de déterminer les CTRs de chaque distribution.

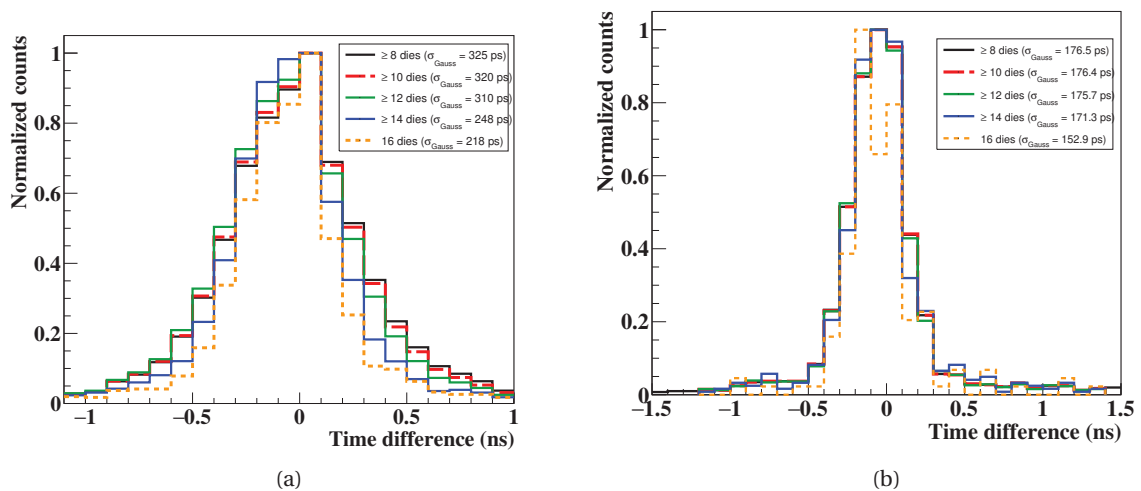


FIGURE 3.33 – Spectres de coïncidence temporelle entre les deux modules de détection du système TEMPORAL mesurés avec une source de ^{22}Na sans filtrage en énergie (a) et avec un filtre à 511 keV ($\pm 10\%$) (b).

L’observation des deux figures montre que lorsque le nombre de *dies* activés augmente, la CTR

s'améliore jusqu'à atteindre des valeurs proches de celle souhaitée ($\sigma < 100$ ps (RMS)) lorsqu'au moins 14 *dies* transmettent une information. Par ailleurs, une amélioration significative de la CTR peut être constatée lorsque le filtre en énergie est appliqué. Son effet est accentué lorsqu'il est appliqué sur des données acquises avec des critères de validation peu restrictifs comme le montrent les différences de CTR avant et après filtrage. L'élargissement de la distribution des différences de temps est donc majoritairement dû à des phénomènes physiques non souhaités (dépôt partiel d'énergie, bruit électronique, coïncidence aléatoire ou diffusée). Les mesures de CTR réalisées ont permis de vérifier que la résolution en temps des modules est proche des spécifications.

3.2.2 Intégration de la carte d'injection de signal externe et mesures de résolution temporelle en coïncidence

Les premières mesures de caractérisation de la CTR du système entre les modules PUMA et un détecteur externe connecté au boîtier TEK *via* la carte d'injection de signal externe ont été effectuées en laboratoire. L'objectif principal était de vérifier le bon fonctionnement de la carte d'injection et la prise en compte des paramètres d'acquisition (validation, logique de création, retard et largeur du signal « Gate out ») (cf. section 2.2.2). Pour ces expériences, un des modules PUMA a été symétriquement opposé à un cristal scintillant LaBr₃ par rapport à la source de ²²Na, comme l'illustre la figure 3.34.

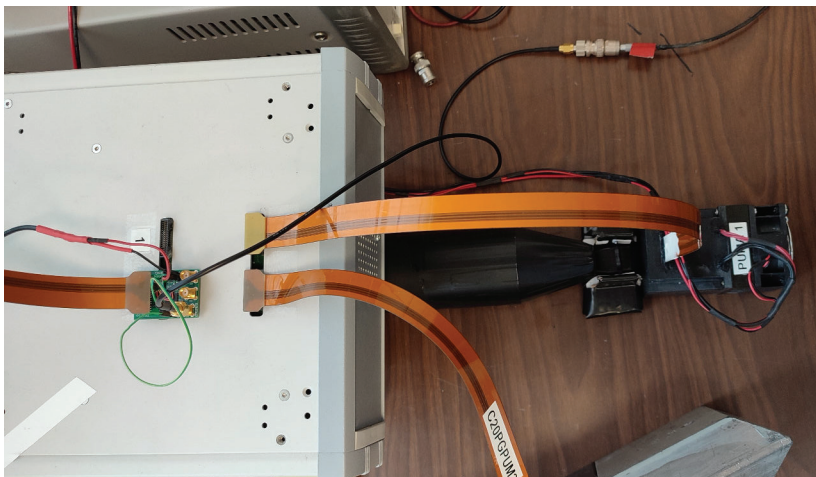


FIGURE 3.34 – Dispositif expérimental utilisé en laboratoire pour l'évaluation de la résolution en coïncidence temporelle (CTR) du système entre le signal externe du LaBr₃ et un module PUMA.

Afin de tester les deux types d'entrées de la carte d'injection, le signal analogique du détecteur externe (cristal LaBr₃) a été converti :

- en signal NIM grâce à un module de discrimination CAEN N-841 (CAEN, 2017) fournissant un signal logique dont la largeur a été réglée à 25 ns.
- en signal LVDS au moyen d'un discriminateur à fraction constante (DFC) développé au LPSC et dédié spécifiquement à ce type d'applications et fournissant également un signal logique de 25 ns de large. Le DFC possède deux voies d'entrées dont la polarisation est inversée (une positive et l'autre négative, de part et d'autre d'un niveau continu) dont les valeurs de seuil et de *walk* sont réglables.

Il est à noter que les réglages du couple seuil/*walk* des discriminateurs ont été effectués sans optimisation en raison du caractère chronophage de cette opération. En effet, le LaBr₃ n'étant pas le détecteur externe du dispositif final, l'apport d'une telle optimisation n'a pas été jugé nécessaire pour ces tests de vérification. Les signaux NIM et LVDS obtenus ont été retardés dans une boîte à retard (modèle DB463 de la société Ortec Ametek (ORTEC, 2017)) de manière à ce que le retard total à leur entrée dans la carte d'injection soit de 98 ns. Cette opération a été effectuée par comparaison des différences de temps avec le signal « Gate out », à l'oscilloscope. La figure 3.35 montre

le décalage temporel entre le signal « Gate out » dont la largeur a été définie à 35 ns et le signal NIM entrant dans la carte d'injection en appliquant un retard de 33 ns (gauche) et de 98 ns (droite). Le même type de réglage a été effectué avec le dispositif dédié à l'injection de signaux LVDS.

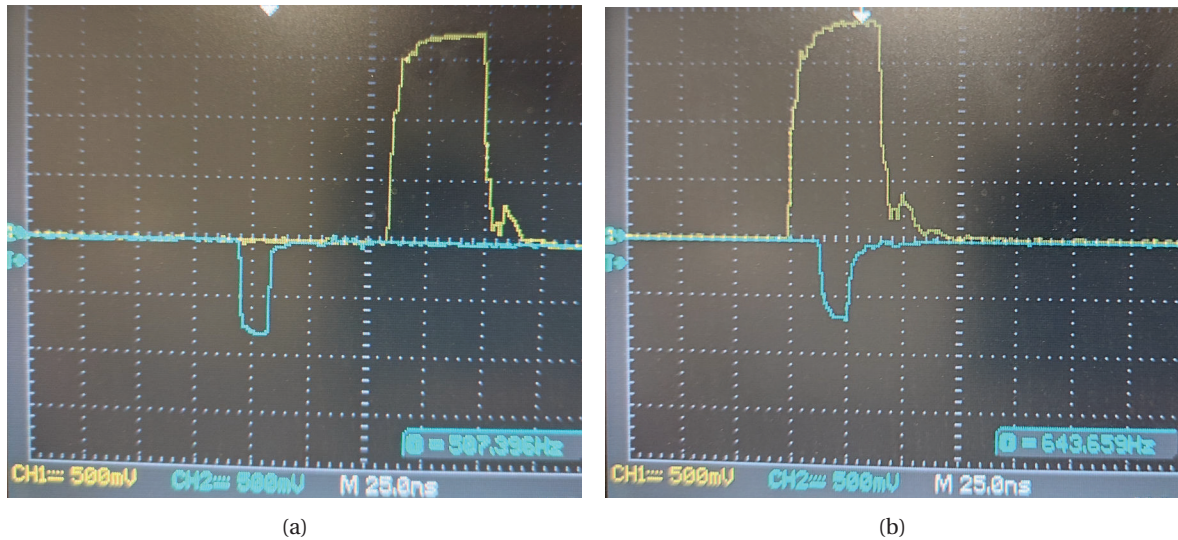


FIGURE 3.35 – Différences temporelles entre le signal « Gate out » (jaune) et le signal NIM retardé de 33 ns (a) et 98 ns (b) observées à l'oscilloscope.

Les résultats des mesures de coïncidences obtenus pour des acquisitions de 10 minutes avec les deux types de signaux sont présentés dans la figure 3.36. Un filtrage en énergie centré à 511 keV ($\pm 10\%$) a été appliqué. Les résolutions temporelles obtenues sont respectivement de 300 et 430 ps avec les signaux NIM et LVDS. Cette différence significative s'explique par le réglage non optimal des discriminateurs.

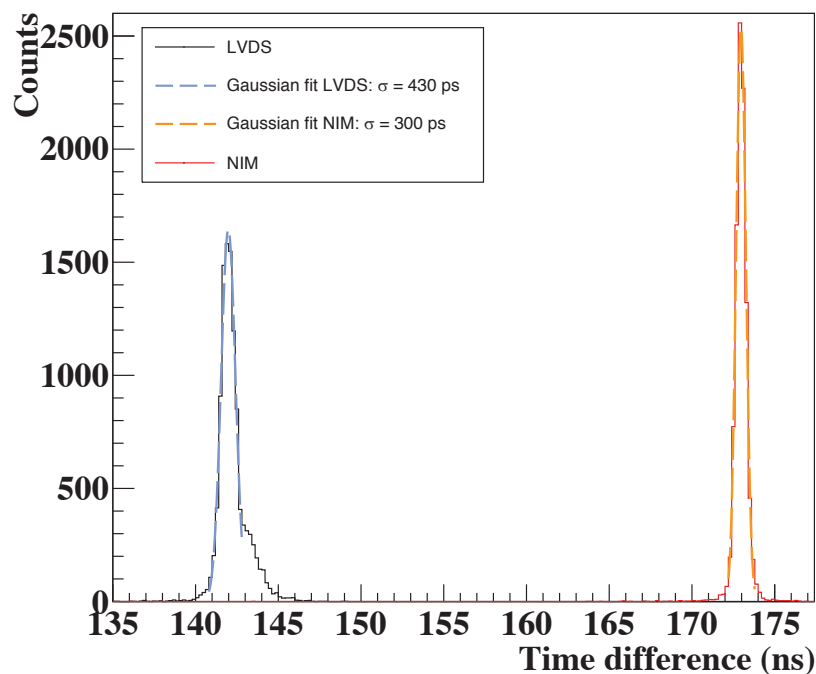


FIGURE 3.36 – CTR obtenue entre le signal d'un module PUMA et le signal NIM (rouge) et LVDS (noir) du détecteur externe LaBr_3 .

Ces premières mesures en laboratoire ont permis d'évaluer les performances des modules de détection CeBr_3 et de vérifier le bon fonctionnement de la carte d'injection en vue d'un test sur faisceau.

3.2.3 Mesures de coïncidence temporelle sur faisceau entre un moniteur diamant et les modules PUMA

Les mesures sur faisceau ont été réalisées sur la ligne expérimentale du Centre Antoine Lacasagne, décrite dans la section 3.1.3.2. Le détecteur externe associé au système TEMPORAL pour la mesure en coïncidence temporelle est un diamant sCVD (single-crystalline Chemical Vapor Deposition) qui a été développé au LPSC de Grenoble (GALLIN-MARTEL et al., 2021). Son volume sensible est de $4,5 \times 4,5 \times 0,540 \text{ mm}^3$. Une fine couche d'aluminium d'épaisseur 50 nm en forme de disque a été déposée de chaque côté du cristal en utilisant la technique *Distributed Microwave Plasmas* (GALLIN-MARTEL et al., 2018) afin de pouvoir établir une polarisation. Le diamant est fixé dans une fenêtre au centre d'un circuit imprimé et un anneau de cuivre entourant le diamant permet d'assurer le contact électrique. L'ensemble est inséré dans un boîtier de protection doté d'une ouverture sur les deux faces. Un film de 12 μm de polytéréphtalate d'éthylène (mylar) aluminisé est collé sur chaque ouverture pour le blindage électromagnétique du détecteur. La figure 3.37a présente l'assemblage du circuit imprimé et du boîtier. Lorsque les ions du faisceau traversent le détecteur, le mouvement des électrons et des trous dérivant respectivement vers l'anode et la cathode créent le signal électrique. Chaque électrode du détecteur diamant est reliée à un préamplificateur bas bruit (cf. figure 3.37b) produit par la société CIVIDEC Instrumentation Company (CIVIDEC INSTRUMENTATION, 2022). Pour les mesures en coïncidence temporelle, le signal électrique collecté sur une seule électrode a été exploité.

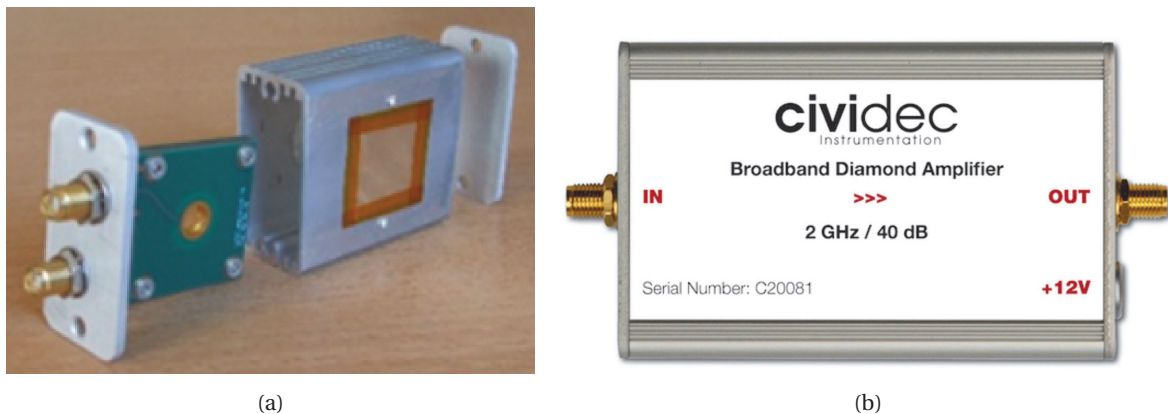


FIGURE 3.37 – (a) Assemblage du circuit imprimé avec la fenêtre de fixation du diamant et du boîtier d'isolation. (b) Préamplificateur bas bruit CIVIDEC.

Le signal amplifié est transmis au DFC pour être converti en signal LVDS puis retardé avant d'être injecté dans le système TEMPORAL. Pour ces mesures, le réglage du seuil et du *walk* du DFC a été optimisé en laboratoire au LPSC. Le seuil a été fixé à 42,5 mV pour un *walk* situé à 26,4 mV. La résolution temporelle entre les deux côtés du détecteur diamant est égale à $10,2 \pm 0,2 \text{ ps}$ (RMS) pour une polarisation de -450 V avec une source de 90 MeV de fragment de fission de masse atomique 98.

Une première acquisition a consisté à mesurer la résolution temporelle du DFC. La figure 3.38 présente le schéma du dispositif utilisé. Une voie de sortie du détecteur diamant, polarisé à -500 V , a été reliée à l'entrée de polarité positive du DFC. La composante négative du signal LVDS obtenu a été connectée à un module *WaveCatcher* pour l'analyse de forme des signaux. La seconde voie du détecteur diamant a été reliée directement au *WaveCatcher*. Le *WaveCatcher* possède une bande passante de 500 MHz et un débit d'échantillonnage numérique de 3,2 GHz (MAALMI, DELAGNES et BRETON, 2009). L'avantage de ce module réside dans le fait qu'il peut être configuré pour un mode d'acquisition continu en enregistrant toutes les formes de signaux et permet donc d'atteindre de grandes statistiques pour les analyses *a posteriori*.

La figure 3.39a présente une superposition des signaux analogiques et LVDS (composante négative) collectés dans le *WaveCatcher* pour un même évènement. La différence temporelle des

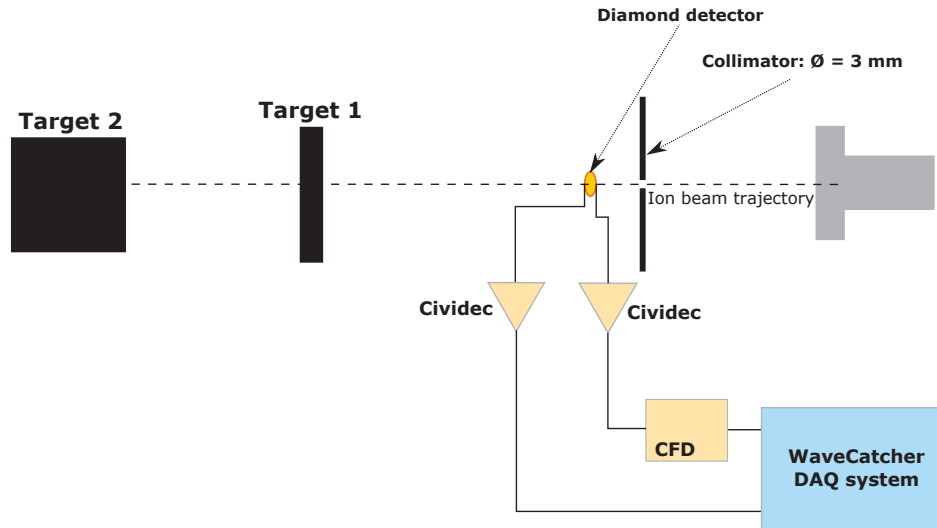


FIGURE 3.38 – Représentation schématique du dispositif utilisé pour l'évaluation de la résolution temporelle du DFC avec des protons de 65 MeV.

évènements est calculée à partir des centres des fronts montants, repérés par les traits pointillés sur la figure. La figure 3.39b montre la distribution des différences de temps obtenues pour 8275 évènements analysés. La résolution temporelle obtenue par ajustement gaussien est de 148 ps (RMS). Il est à noter que cette résolution temporelle ne tient pas compte de la résolution temporelle intrinsèque du détecteur diamant, qui n'a pas été évaluée dans les conditions de l'expérience. Cependant, des mesures effectuées avec des protons de 65 MeV déposant environ 1,5 MeV dans le diamant ont montré que cette résolution est d'environ 100 ps (RMS) (CURTONI et al., 2021).

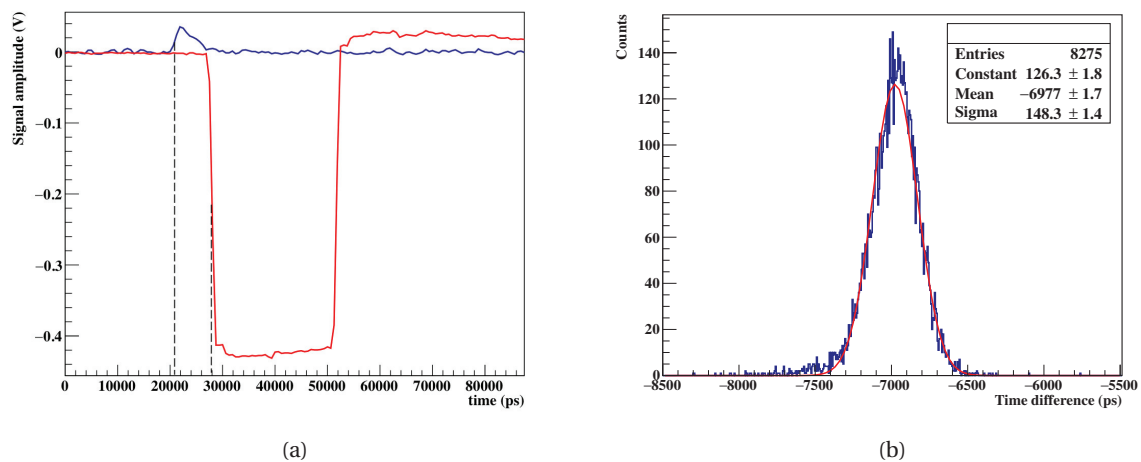


FIGURE 3.39 – (a) Signaux analogiques et LVDS d'un même évènement collectés dans le WaveCatcher (b) Distribution de différence temporelle entre les centres des fronts montants des signaux analogiques et LVDS.

3.2.3.1 Détection des PGs par les modules PUMA en mode « Singles »

Après avoir caractérisé les performances du DFC, une première série de mesures a eu pour objectif d'évaluer les performances du système TEMPORAL couplé au moniteur de faisceau diamant dans une configuration où le fonctionnement des modules PUMA était indépendant (déclenchement de l'acquisition sur le OU logique des modules).

Comme le décrit la figure 3.40, le détecteur diamant a été placé dans l'axe du faisceau en aval d'un collimateur de diamètre (\varnothing) 3 mm, de manière à ce que tous les protons traversant le colli-

mateur passent dans le volume sensible du détecteur diamant. Une première cible mince (« T1 »), dont l'épaisseur de 1 cm permet un ralentissement des ions sans les arrêter, a été positionnée à 51 cm en aval du détecteur diamant. Une seconde cible (« T2 ») plus épaisse (5 cm) a été positionnée à une distance d variable derrière T1. Afin de vérifier la réponse du détecteur diamant en fonction de l'intensité du faisceau, un système de monitoring de courant du faisceau utilisant deux scintillateurs plastiques (PSs), similaire à la méthode décrite dans la section 3.1.3.2, a été employé. Après avoir vérifié la linéarité entre le taux de comptage du moniteur diamant et l'intensité du faisceau, le PS placé dans la trajectoire du faisceau a été retiré afin de ne pas perturber le parcours des ions.

Les modules PUMA ont été placés perpendiculairement à la direction du faisceau à une distance de 14,5 cm centre à centre l'un de l'autre. Leur distance par rapport à la trajectoire des protons a été fixée à 32 cm. Afin de protéger les modules PUMA des émissions secondaires produites dans le collimateur, une plaque de paraffine et des blocs de plomb ont été placés en amont de ces détecteurs (cf. figure 3.40b). Le signal LVDS du moniteur diamant a été retardé de manière à ce que le retard total du signal en sortie des préamplificateurs soit de 122 ns. La largeur du signal « Gate out » a été paramétrée dans un premier temps à 35 ns de manière à être inférieure à la période du cyclotron (40,24 ns).

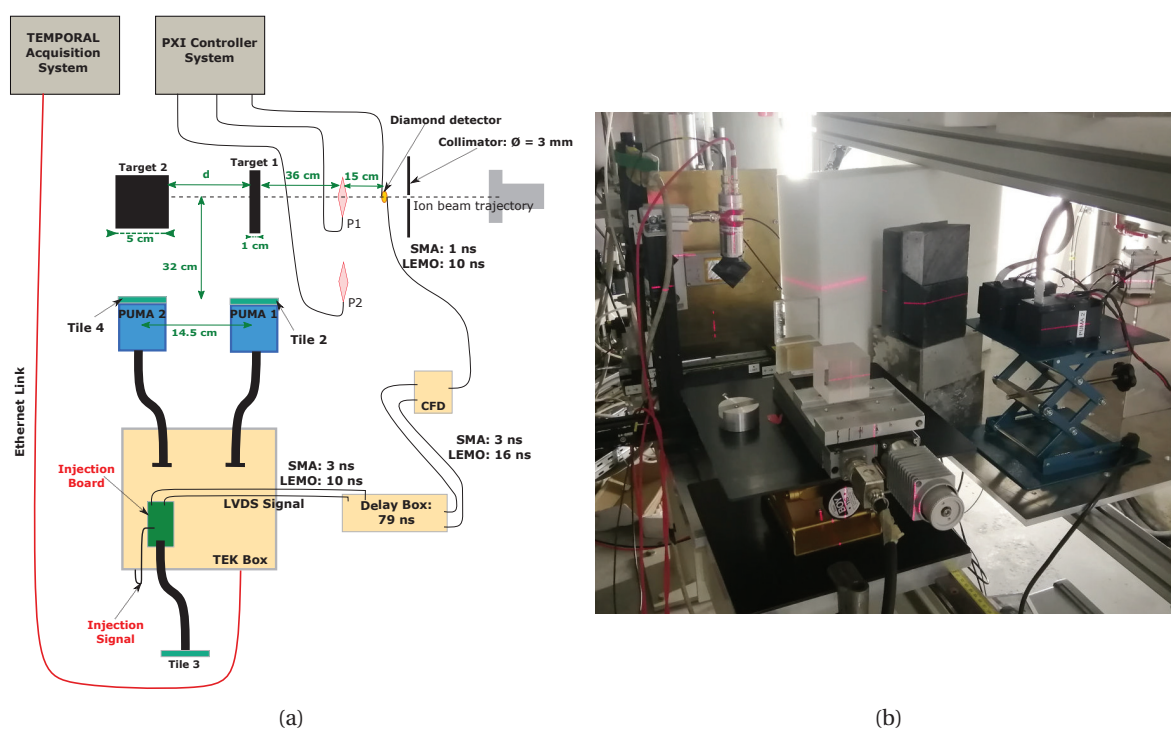


FIGURE 3.40 – Schéma (a) et photographie (b) du dispositif réalisé pour les mesures de coïncidences temporelles en fonctionnement indépendant des blocs.

Avec ce dispositif, trois acquisitions de 10 min ont été réalisées sous une intensité de faisceau d'environ 2 pA après le collimateur, soit $\sim 1,25 \times 10^7$ protons \cdot s $^{-1}$. Cette intensité a permis de s'assurer que le nombre d'ions par paquet reste très inférieur à 1 (0,15 proton/paquet) de manière à effectuer un marquage temporel ion par ion. Une distance d entre T1 et T2 de 13,1 cm a été définie pour l'acquisition de référence. Les deux autres acquisitions ont été effectuées en augmentant d de 1 cm et réduisant d de 2 cm par rapport à l'acquisition de référence en ne faisant varier que la position de T2.

Les spectres en énergie obtenus lors de ces acquisitions sont représentés dans la figure 3.41. Il est possible de distinguer une composante à basse énergie et le pic à 511 keV des γ d'annihilation. En revanche, peu d'évènements de plus haute énergie ont été collectés. Les pics caractéristiques ne peuvent pas être distingués de façon précise. L'application d'une échelle logarithmique permet

tout de même de distinguer les formes des fronts Compton des PGs de 2,3 et 4,4 MeV.

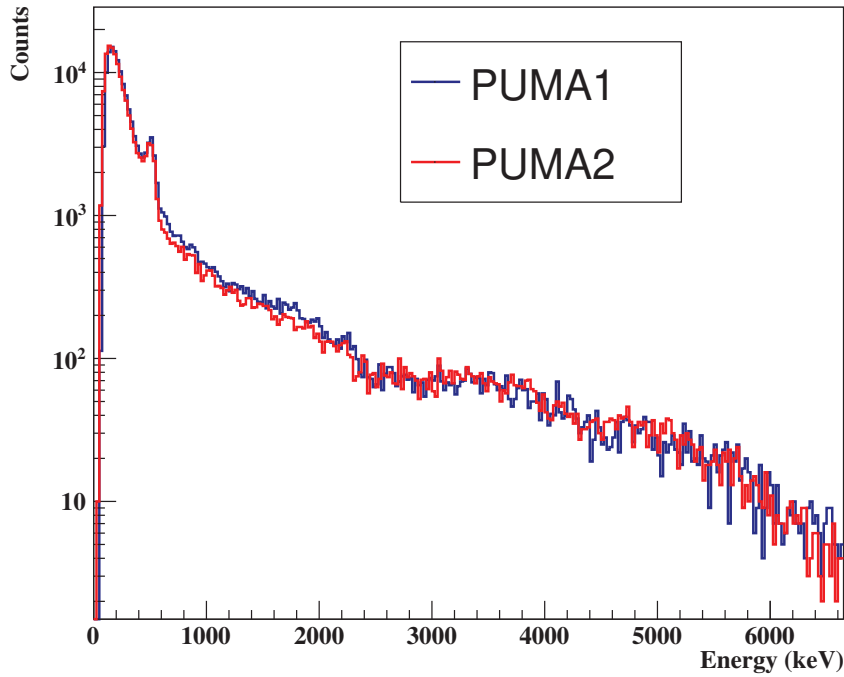


FIGURE 3.41 – Spectre en énergie des événements collectés au cours d'une acquisition en faisceau.

La figure 3.42 montre les différences de temps entre le moniteur diamant et les modules PUMA1 (gauche) et PUMA2 (droite) pour les trois acquisitions, sans appliquer de filtre en énergie. Il est à noter que dans cette représentation, le temps s'écoule de la droite vers la gauche.

Cette figure révèle deux pics principaux présents sur les trois distributions séparés d'un temps Δ indiqué dans les tableaux. L'incertitude sur les valeurs de Δ a été estimée à partir de l'expression suivante :

$$\sigma_{\Delta} = \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}} \quad (3.6)$$

où σ_1 et σ_2 sont les écart-types et N_1 et N_2 le nombre d'événements dans les pics 1 et 2.

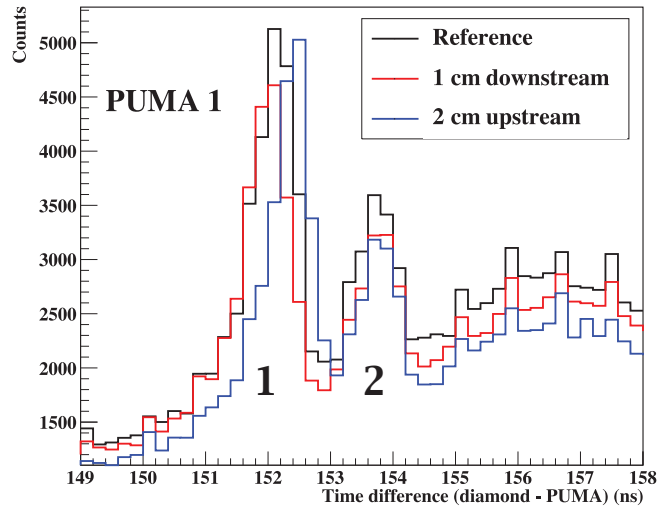
L'écoulement du temps se faisant de la droite vers la gauche, les rayons γ émis depuis la cible mince et fixe forment donc les pics situés à 153,6 ps ($n^{\circ}2$), tandis que ceux provenant de la cible plus épaisse et mobile sont associés aux pics de plus haute intensité ($n^{\circ}1$). L'écart de temps entre les PGs émis depuis les cibles T1 et T2 (Δ) peut être calculé à partir de la formule suivante :

$$\Delta = \left(\frac{d_2}{v_{p,E_2,air}} + \frac{d'_2}{v_{\gamma,air}} \right) - \left(\frac{d_1}{v_{p,E_1,air}} + \frac{d'_1}{v_{\gamma,air}} \right) \quad (3.7)$$

avec

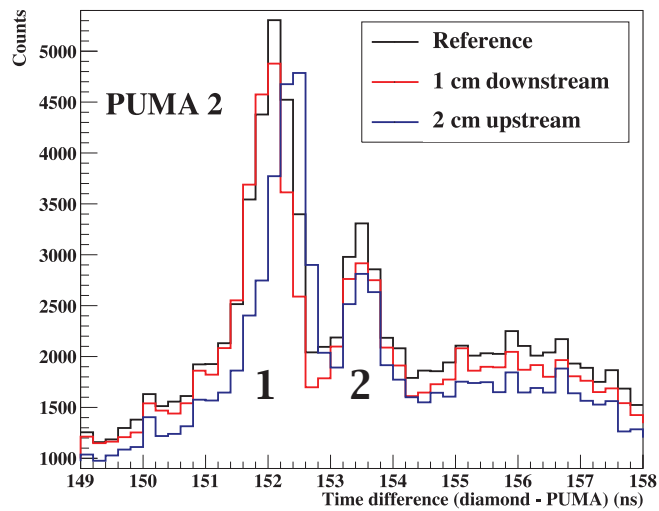
- d_1 et d_2 les distances entre le détecteur diamant et les cibles T1 et T2,
- d'_1 et d'_2 les distances entre le module PUMA et les cibles T1 et T2,
- $v_{p,E_1,air}$ et $v_{p,E_2,air}$ la vitesse des protons d'énergie E_1 et E_2 dans l'air,
- $v_{\gamma,air}$ la vitesse des photons dans l'air.

Sachant que $d = d_2 - d_1$ et en approximant la vitesse des protons entre T1 et T2 à $\sim 8,5$ cm.ns suite à leur ralentissement dans T1, on obtient les valeurs de Δ théoriques reportées dans les tableaux. La variation de Δ mesurée est cohérente à celle attendue pour les décalages réalisés, mais des données de simulation pourraient permettre d'améliorer la précision de la vitesse des ions.



	σ pic n°1 (ps)	σ pic n°2 (ps)	Δ (ns)	$\Delta_{theorique}$ (ns)
Référence	550	608	$1,68 \pm 1.4 \cdot 10^{-2}$	1,63
+1 cm	547	694	$1,8 \pm 1.6 \cdot 10^{-2}$	1,76
-2 cm	570	681	$1,44 \pm 1.5 \cdot 10^{-2}$	1,37

(a)



	σ pic n°1 (ps)	σ pic n°2 (ps)	Δ (ns)	$\Delta_{theorique}$ (ns)
Référence	522	559	$1,44 \pm 1.3 \cdot 10^{-2}$	1,45
+1 cm	557	492	$1,54 \pm 1.6 \cdot 10^{-2}$	1,55
-2 cm	576	450	$1,21 \pm 1.5 \cdot 10^{-2}$	1,24

(b)

FIGURE 3.42 – Distributions des différences de temps entre le moniteur diamant et les modules PUMA1 (a) et PUMA2 (b) sans appliquer de filtre en énergie. Les tableaux indiquent respectivement les écarts-types (σ) des ajustements gaussiens de chacun des 2 pics dans les distributions ainsi que le temps qui sépare ces pics (Δ).

Par ailleurs, les largeurs des pics correspondant aux coïncidences temporelles (σ) sont plus élevées que celle obtenues lors des mesures en laboratoire, malgré l'optimisation des paramètres du DFC. Il est à noter que ces distributions contiennent une composante importante de bruit de fond présentant un maximum autour de 156 ns. Celle-ci correspond probablement à la détection de neutrons plus ou moins rapides générés lors de diffusions inélastiques de protons incidents sur l'intérieur du trou du collimateur. Ces protons incidents parviennent à traverser le diamant après leur interaction avec le collimateur. L'étiquetage en temps fourni par le diamant pour ces événements non souhaités est comparable à celui d'un événement PG « standard ». En revanche, le temps d'arrivée du neutron rapide dans le détecteur est inférieur à celui d'un PG car la réaction nucléaire se produit environ 60 cm avant la première cible. Pour des protons se déplaçant au tiers de la vitesse de la lumière, cette distance correspond à 6 ns. Cependant, les neutrons rapides ne sont détectés en moyenne que 3-4 ns avant les PGs provenant de la cible T1. Cela peut s'expliquer par le fait que les neutrons ont une plus grande distance à parcourir (~35 cm) et que leur vitesse est plus faible que celle des PGs. TESTA et al., 2008 ont montré que des neutrons générés par des ions ^{12}C de 73 MeV/u atteignent au mieux le tiers de la vitesse de la lumière. Par ailleurs, une partie des neutrons conduisent à des dépôts d'énergie relativement faible dans les détecteurs (TESTA et al., 2010).

Afin de comprendre l'origine de cette composante, un filtre a été appliqué sur le spectre en énergie de manière à ne conserver que les événements collectés d'énergie supérieure à 511 keV. Les distributions ainsi obtenues sont présentées dans la figure 3.43. On constate que cette sélection permet de supprimer une grande partie de la composante de bruit. Les événements constituant cette composante conduisent donc à de faibles dépôts d'énergie dans les détecteurs.

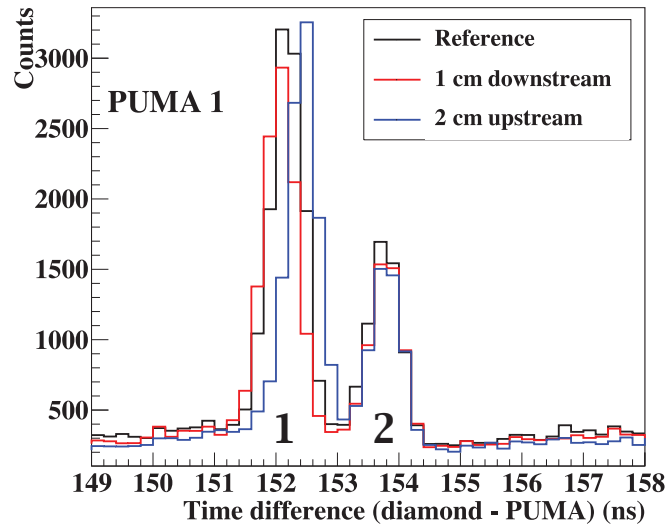
Afin de conforter cette hypothèse la fenêtre de coïncidence « Gate out » a été élargie à 100 ns pour effectuer une mesure ayant pour objectif de repérer deux paquets successifs dans la distribution temporelle. La figure 3.44 présente les distributions de différences temporelles obtenues entre chaque module CeBr_3 et le moniteur diamant. Il est à noter que pour cette mesure, les deux cibles étaient séparées d'une distance d de 3 cm, pour laquelle la distinction en temps des gammas issus de chacune des cibles n'est plus possible. Un pic unique supplémentaire vers 152 ns peut être distingué autour de ~ 195 ns. Celui-ci peut correspondre à un événement pour lequel le proton qui a généré la réaction nucléaire, et donc le neutron secondaire, n'induit pas de dépôt d'énergie dans le diamant. Dans le cas où un proton est présent dans le paquet suivant, il va déclencher l'acquisition avec une différence de temps (diamant-PUMA) supérieure de ~ 40 ns. Bien que ce type d'évènement semble beaucoup plus probable que les réactions nucléaires dans le collimateur avec dépôt d'énergie dans le diamant, l'amplitude de ce pic n'est pas plus importante en raison de la faible probabilité que deux paquets consécutifs contiennent un proton à l'intensité de faisceau utilisée (~2 pA en sortie du collimateur, soit ~0,5 protons par paquet).

Une analyse par simulation Monte Carlo, qui n'a pas été réalisée dans le cadre de cette thèse, pourrait permettre une validation de cette explication.

Lors de ce test en faisceau, une acquisition a été effectuée en utilisant le système TEMPORAL dans une configuration de caméra Compton. Le paragraphe suivant décrit le dispositif de mesure et présente les résultats de la mesure.

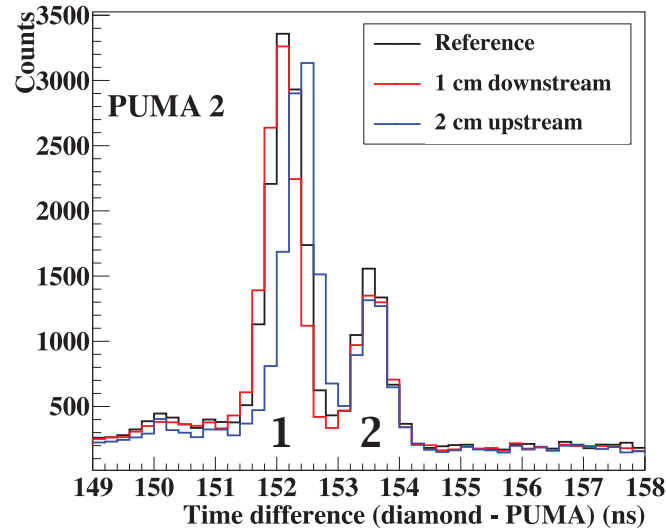
3.2.3.2 Fonctionnement de la caméra en configuration Compton

Afin de réaliser cette mesure avec la caméra en configuration Compton, les modules PUMA ont été placés l'un derrière l'autre (configuration standard d'un dispositif Compton, en particulier pour la détection de PGs dont la diffusion Compton s'effectue généralement à des angles relativement petits). Les modules ont été orientés de manière à limiter au maximum l'espace entre les deux volumes sensibles, comme le montre la figure 3.45. Ainsi, les surfaces orientées vers la ligne directrice du faisceau de protons ont pour dimensions $31 \times 20 \text{ mm}^2$. Pour cette acquisition, les cibles ont été écartées de 8 cm et positionnées de manière à ce que la surface d'entrée de la cible épaisse (Target 2) soit alignée avec l'extrémité du volume sensible des cristaux CeBr_3 la plus éloignée de la sortie du faisceau. L'acquisition a été réalisée à une intensité d'environ 20 pA, soit



	σ pic n°1 (ps)	σ pic n°2 (ps)	Δ (ns)	$\Delta_{theorique}$ (ns)
Référence	336	336	$1,57 \pm 6 \cdot 10^{-3}$	1,63
+ 1 cm	344	337	$1,71 \pm 6,4 \cdot 10^{-3}$	1,76
-2 cm	325	341	$1,34 \pm 6,8 \cdot 10^{-3}$	1,37

(a)



	σ pic n°1 (ps)	σ pic n°2 (ps)	Δ (ns)	$\Delta_{theorique}$ (ns)
Référence	321	297	$1,41 \pm 5,9 \cdot 10^{-3}$	1,45
+ 1 cm	312	308	$1,50 \pm 6,2 \cdot 10^{-3}$	1,55
-2 cm	318	312	$1,17 \pm 6,7 \cdot 10^{-3}$	1,24

(b)

FIGURE 3.43 – Distributions temporelles des événements en coïncidence temporelle entre le moniteur diamant et les modules PUMA1 (a) et PUMA2 (b) en sélectionnant les événements d'énergie > 511 keV. Les tableaux indiquent respectivement les déviations standard des pics et la durée qui les séparent (Δ).

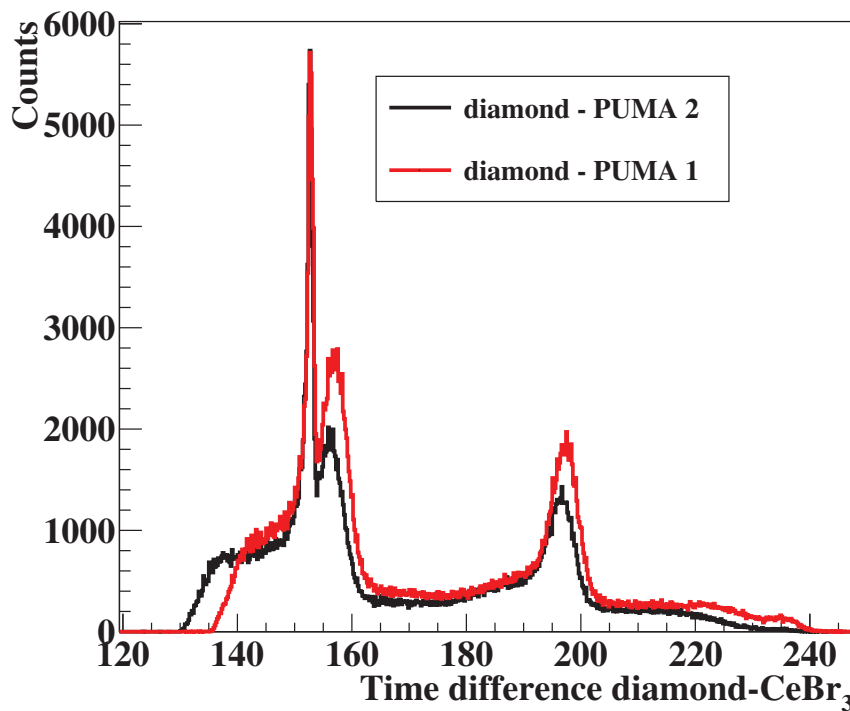


FIGURE 3.44 – Distributions de différences temporelles entre le moniteur diamant et les blocs CeBr_3 obtenues avec une distance de 3 cm entre les cibles et une largeur de fenêtre de coïncidence « Gate out » de 100 ns.

$\sim 1,25 \cdot 10^7$ protons $\cdot \text{s}^{-1}$ au niveau des cibles pendant 4715 secondes. Le déclenchement de l'acquisition a été paramétré sur le « ET » logique des deux modules PUMA.

L'analyse des données collectées a permis d'observer un décalage dans les distributions de différence temporelle entre le détecteur diamant et chaque module, comme le montre la figure 3.46. Pour obtenir ces distributions, un filtre en énergie a été appliqué sur les détecteurs de manière à ce que la somme des énergies déposées dans les deux modules ($E_1 + E_2$) pour un même événement soit supérieure à 4 MeV. Ces données filtrées permettent d'identifier les deux pics correspondant aux positions des deux cibles de PMMA. La différence temporelle de ~ 890 ps entre les valeurs moyennes des deux pics est en accord avec la géométrie du dispositif. En effet, ce temps correspond au temps de vol de protons d'environ 50 MeV entre les 2 cibles. Par ailleurs, il est possible d'observer un décalage moyen de ~ 200 ps entre les distributions relatives à chaque module PUMA. Cette différence temporelle correspond au temps de parcours des photons pour effectuer la distance séparant les centres des deux volumes sensibles (5,5 cm), en supposant que la majorité des diffusions Compton ont lieu vers l'avant, c'est-à-dire que la première interaction a lieu dans le module PUMA2 qui est le plus près de la cible. Il est à noter que la présence de ce décalage temporel a également été vérifiée dans les données non filtrées.

Afin de reconstruire le profil 1D des PGs, un algorithme de reconstruction analytique ligne-cône a été utilisé. Un schéma illustrant la diffusion Compton est présenté dans la figure 3.47. Cet algorithme calcule dans un premier temps l'angle de diffusion Compton θ à partir de l'équation de la diffusion Compton 1.9 définie dans le chapitre 1 en utilisant les énergies E_1 et $E_{sum} = E_1 + E_2$ et en supposant que les diffusions Compton ont lieu vers l'avant (diffusion Compton dans le détecteur situé au plus près de la cible).

Dans un second temps, les intersections entre la ligne directrice des ions et le cône ayant pour axe $\vec{r}_2 - \vec{r}_1$ (où \vec{r}_1 et \vec{r}_2 sont respectivement les positions des interactions dans le premier détecteur (PUMA2) et le second détecteur) et pour ouverture θ_1 sont calculées à partir de l'équation suivante :

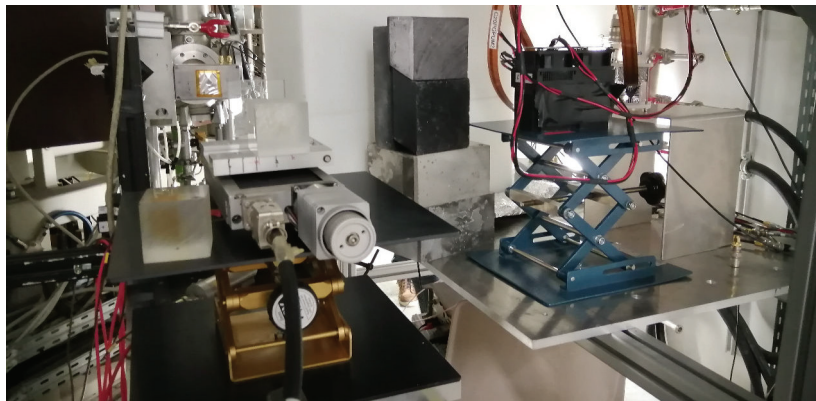
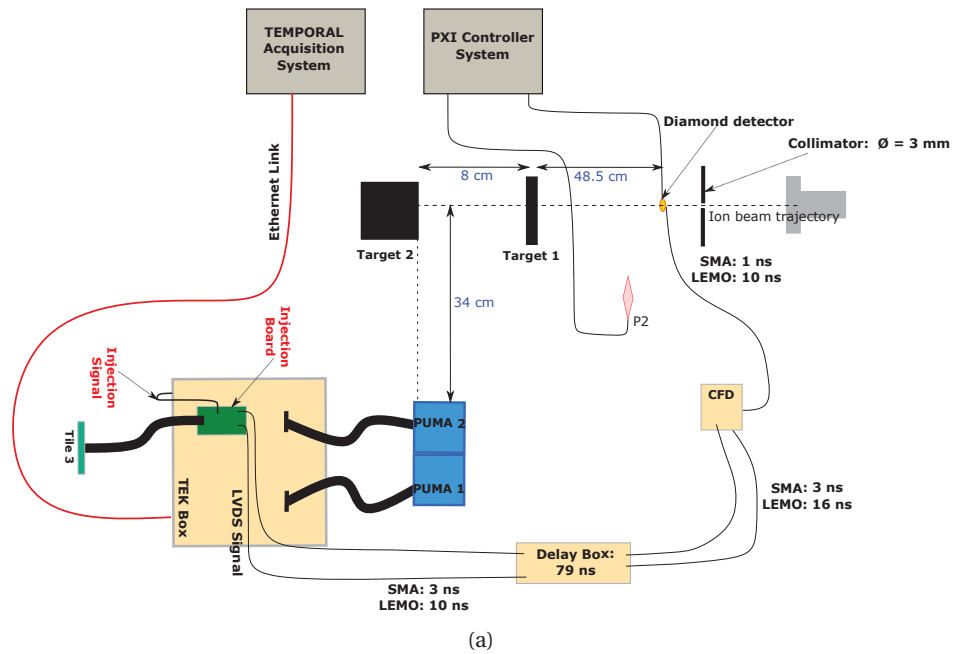


FIGURE 3.45 – Schéma (a) et photographie (b) du dispositif réalisé pour l'acquisition en configuration Compton.

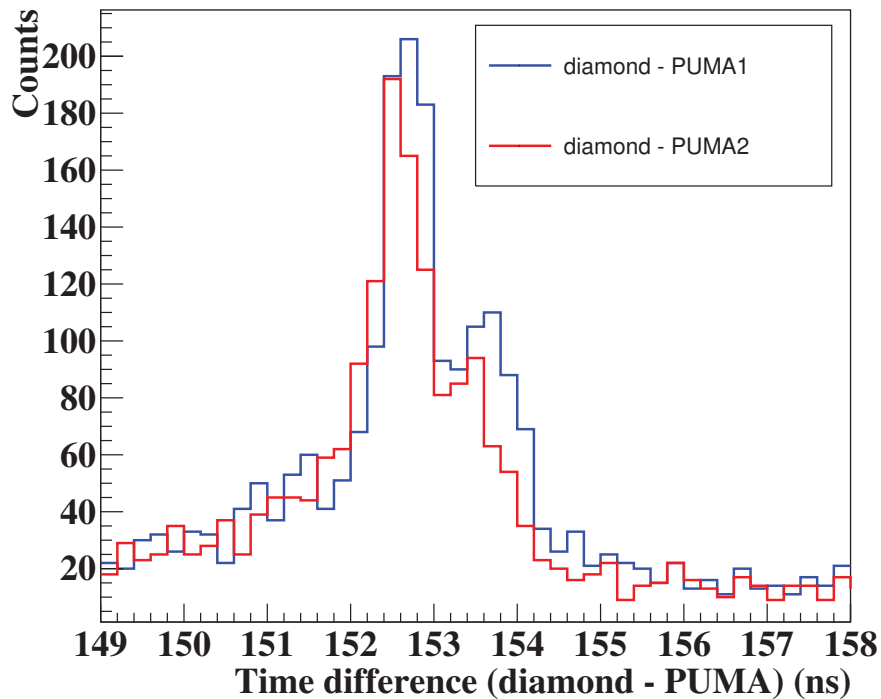


FIGURE 3.46 – Distributions de différences temporelles entre le moniteur diamant et les modules PUMA obtenues avec une distance de 8 cm entre les cibles. Le centre du module PUMA 1 est placé 5,5 cm devant celui du module PUMA 2 par rapport aux cibles. Un filtre en énergie a été appliqué sur les détecteurs de manière à ce que la somme des énergies déposées dans les deux modules ($E_1 + E_2$) pour un même évènement soit supérieure à 4 MeV.

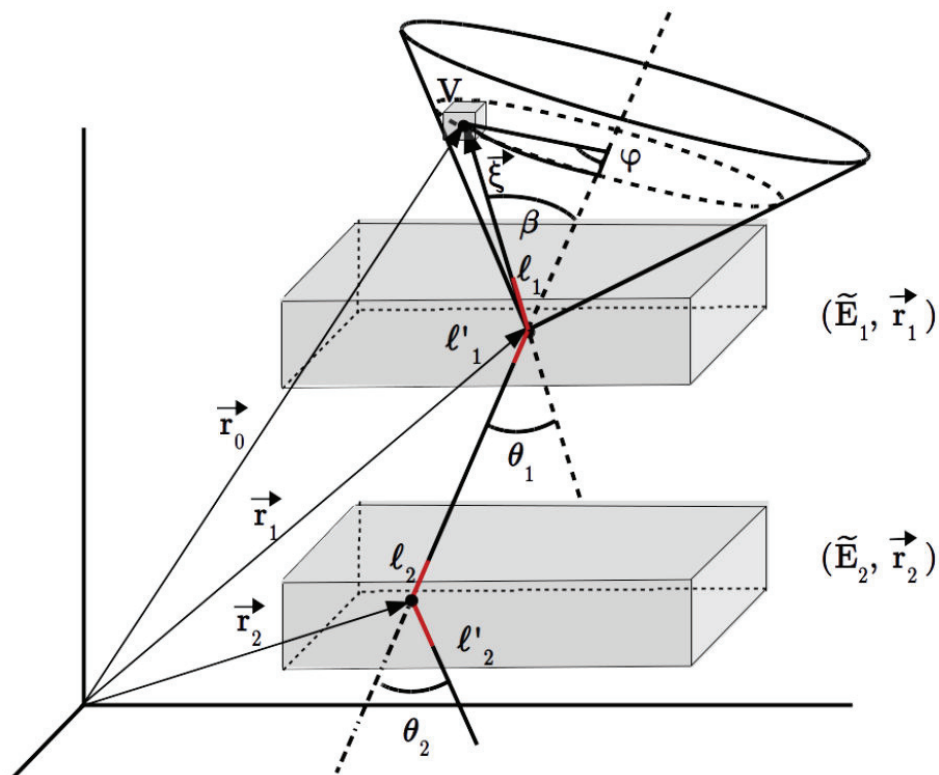


FIGURE 3.47 – Schéma d'un évènement idéal mesuré dans une caméra Compton. Les positions d'interaction et l'angle de diffusion β définissent une surface cônica sur laquelle se trouve l'origine du photon détecté, (MUÑOZ et al., 2020).

$$x = x_1 + \frac{-A_x(A_y R_y + A_z R_z) \pm \cos\theta_1 \sqrt{(R_y^2 + R_z^2)(A_x^2 - \cos^2\theta_1) + (A_y R_y + A_z R_z)^2}}{A_x^2 - \cos^2\theta_1} \quad (3.8)$$

où \vec{A} est le vecteur unitaire le long de l'axe du cône et R_y , R_z sont les distances entre le sommet du cône (\vec{r}_1) et les positions en y et z de la source du faisceau en considérant que le faisceau se propage selon l'axe x.

Deux profils PGs, présentés dans la figure 3.48 ont été reconstruits en utilisant l'algorithme à partir de deux ensembles de données différents. Le premier contient les coordonnées spatiales des points d'interaction et les énergies déposées dans les deux détecteurs pour la totalité des événements pour lesquels une coïncidence temporelle a été trouvée entre les trois détecteurs (figure 3.48a). Le second jeu de données a été constitué en appliquant un filtre en énergie ($E_1 + E_2 > 4$ MeV) (figure 3.48b). Ainsi, la reconstruction des PGs de 4,44 MeV et de 6,1 MeV issus respectivement de la désexcitation des noyaux de ^{12}C et ^{16}O est favorisée. Pour rappel, la chute du profil d'émission PGs à ces deux énergies caractéristiques présente une meilleure corrélation avec le parcours des ions en comparaison aux principales autres raies d'énergie plus faible (VERBURG et SECO, 2014).

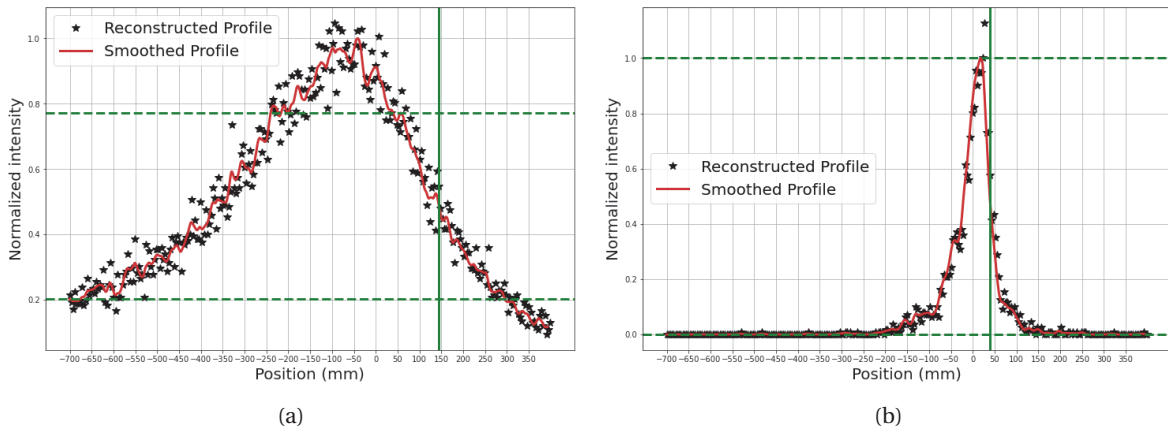


FIGURE 3.48 – Profils PGs reconstruits à partir des événements en coïncidence temporelle dans les trois détecteurs (moniteur faisceau, diffuseur, absorbeur) sans filtrage en énergie (a) et en appliquant un filtre énergétique tel que $E_1 + E_2 > 4$ MeV (b).

La reconstruction du profil des PGs sans appliquer de filtre en énergie reste trop approximative pour identifier la position du pic de Bragg. En effet, en tenant compte de la géométrie du dispositif et du parcours des protons de 65 MeV dans le PMMA (31 mm), la position du pic de Bragg se situe à environ +37 mm de l'origine, qui correspond au centre de la caméra TEMPORAL. La présence d'événements ne déposant que partiellement leur énergie dans les détecteurs combinée au principe de la méthode de reconstruction qui prend en compte les deux points d'intersection entre la ligne et le cône Compton génère un bruit de fond important dans le profil PGs reconstruit.

En revanche, en appliquant le filtre en énergie, le nombre d'événements ayant déposé toute leur énergie dans les détecteurs devient majoritaire. L'angle de diffusion Compton étant par conséquent mieux défini, le profil PGs correspond davantage à la distribution attendue. En effet, la chute du profil PGs représentée par la droite verte verticale correspond à la position attendue du pic de Bragg. Par ailleurs, un léger pic situé à -55 mm peut être identifié. La différence de position entre les deux pic, d'environ 80 mm est en accord avec la distance entre les deux cibles de PMMA. Cette mesure a permis de démontrer la capacité du système TEMPORAL à fonctionner dans une configuration de caméra Compton et à enregistrer des événements permettant de reconstruire un profil PGs en accord avec la position du pic de Bragg attendue. Les données temporelles enregistrées n'ont pas pu être exploitées pour la sélection du point d'intersection le plus probable. Un développement plus approfondi de l'algorithme de reconstruction ligne-cône, basé sur la même technique d'analyse que celle utilisée par LIVINGSTONE et al., 2021, pourrait permettre de limiter la reconstruction au point le plus probable par sélection temporelle et ainsi améliorer le profil PGs

reconstruit afin de mieux identifier la position des deux cibles de PMMA et l'exactitude de la chute du profil.

3.2.4 Discussion

Malgré plusieurs problèmes matériels liés notamment au refroidissement des cartes frontales et aux connectiques sensibles, la caméra TEMPORAL a été caractérisée en laboratoire et testée sur faisceau à faible intensité (~ 2 pA). Les performances des détecteurs en termes de résolutions en énergie, spatiale et temporelle sont légèrement inférieures à celles attendues. Cependant, les mesures réalisées en faisceau ont conduit à des résultats prometteurs pour le monitoring en ligne par la mesure de profils PGs, en mode d'acquisition « Singles » et en configuration Compton.

À l'instar du dispositif étudié par MARCATILI et al., 2020 dans le cadre du projet CLaRyS-UFT, l'utilisation de la caméra TEMPORAL en mode « Singles » permet une mesure de Prompt Gamma Timing proton par proton. Bien que la résolution temporelle atteinte (~ 300 ps (RMS)) soit moins bonne que celle obtenue dans le travail cité plus haut, une information spatiale supplémentaire peut être obtenue. Une utilisation du système constitué d'un alignement de plusieurs blocs sans collimateur pourrait être envisagée pour un contrôle 1D du parcours avec l'utilisation d'une technique de segmentation pour obtenir une résolution suffisante le long de l'axe du parcours.

Plusieurs voies d'amélioration du fonctionnement du système ont cependant été identifiées au cours de ce travail de caractérisation. Tout d'abord, le système TEMPORAL a été initialement développé pour des acquisitions en mode Compton. L'utilisation du dispositif en mode « Singles » avec la logique de déclenchement actuelle peut entraîner l'acquisition de bruit dans un détecteur conditionnée par la validation des données dans l'autre détecteur. De plus, l'intégration de la carte d'injection au système d'acquisition n'a pas modifié le schéma de validation des données des modules PUMA. La transmission des données se fait donc indépendamment du signal du détecteur externe. Un moyen d'optimiser le traitement des événements de bruit pourrait se faire en conditionnant la validation des données des modules PUMA à l'existence d'un signal dans le détecteur externe.

Par ailleurs, l'étiquetage temporel est actuellement réalisé au moment de la validation du déclenchement dans un pixel, lorsque le premier photon de l'évènement est collecté dans les SPADs du premier pixel touché. Une correction consistant à effectuer une moyenne pondérée du temps d'arrivée des photons sur les 3 premiers pixels pourrait permettre d'améliorer légèrement la précision de l'étiquetage temporel. Un autre moyen d'améliorer la résolution temporelle du système, qui n'a pas été développé dans le cadre de cette thèse, est de tenir compte de la profondeur d'interaction des événements dans les blocs CeBr₃ (DAM et al., 2011).

D'autre part, bien que les résultats de l'acquisition en configuration Compton montrent la capacité du système à fournir une information sur le parcours des ions dans une cible, la géométrie et les matériaux des détecteurs n'ont pas été optimisés pour ce mode d'acquisition. Une étude approfondie par simulation sur la géométrie la plus adaptée pourrait permettre de gagner en sensibilité et en résolution en énergie tout en évitant d'affecter les résolutions spatiale et temporelle.

De plus, un module de retard non exploité a été intégré à la carte de synchronisation. Ce module pouvant générer du bruit électronique pourrait être retiré.

En outre, bien que les travaux de caractérisation du système TEMPORAL aient montré des résultats proches des performances attendues, son utilisation dans des conditions de traitement pourrait être restreinte en raison des limites sur le taux de comptage actuelles imposées par les composants du TEK (*buffer* notamment). Par ailleurs, la résistance aux radiations des modules PUMA est une caractéristique importante à prendre en compte lors pour une utilisation à haute intensité, mais celle-ci n'a pas été évaluée lors de ces travaux.

Enfin, les profils PGs relatifs à l'acquisition Compton menés au cours de ce travail de thèse s'est limitée à une reconstruction ligne-cône avec l'application d'un filtrage en énergie. Pour aller plus loin, l'application d'un filtrage temporel pour sélectionner le point le plus probable à reconstruire devra être étudiée après avoir évalué la séparation spatiale des deux points reconstruits pour chaque évènement.

Ce chapitre a présenté les résultats des travaux d'optimisation et de caractérisation des systèmes de détection CLaRyS et TEMPORAL exploités dans le cadre des projets CLaRyS et CLaRyS-UFT pour le monitoring en ligne des faisceaux d'ions au moyen de la détection des PGs et l'exploitation de leurs propriétés. Le développement de ce type de système est généralement accompagné d'études par simulation Monte Carlo visant à vérifier le comportement du système ou à optimiser sa conception ou ses paramètres. Comme évoqué dans le chapitre 1, la production des PGs est un processus physique relativement rare, qui a pour effet d'allonger significativement les temps de simulation pour atteindre des niveaux d'incertitude donnés. Un module de simulation a été développé dans la plateforme GATE (*GEANT4 Application for Tomographic Emission*) afin d'accélérer le calcul de l'émission des PGs lors des simulations. La section suivante s'intéresse à ce module et présente les travaux effectués pour son amélioration.

Chapitre 4

Amélioration du module de simulation vpgTLE de la plateforme GATE

De manière générale, la simulation numérique permet d'étudier un système donné dans lequel les interactions sont complexes, de mesurer les effets de certaines variations des paramètres sur le comportement global du système et d'étudier de multiples situations. Les méthodes de Monte Carlo (MC), dont le concept a été inventé par METROPOLIS et ULAM, 1949, sont un sous-ensemble d'algorithmes de calcul dont le principe est basé sur la Loi des Grands Nombres, c'est-à-dire qu'elles utilisent le processus d'échantillonnage aléatoire répété pour effectuer des estimations numériques de paramètres inconnus. La physique des particules fait partie du large champ d'applications auquel les méthodes MC sont adaptées. Le principal avantage des approches MC dans ce domaine est de permettre de traiter des systèmes extrêmement complexes en terme de processus physique et de géométrie simulée. Les événements dans une simulation MC standard suivent une loi de Poisson (comptage). L'erreur relative σ pour le calcul de la probabilité d'un événement A est donc de l'ordre de :

$$\sigma \sim 1/\sqrt{N} \quad (4.1)$$

Il ressort de l'équation 4.1 qu'une réduction de l'erreur σ de la solution approchée d'un problème, obtenue par méthode MC, est associée à une augmentation significative du nombre N d'expériences, ce qui nécessite une augmentation quadratique du temps de calcul. Cela est particulièrement impactant dans le cas de l'étude des PGs dont la probabilité de production est relativement faible. Des méthodes de réduction de variance (σ^2) peuvent être utilisées pour restreindre le nombre d'expériences nécessaires pour converger vers la solution et ainsi réduire le temps de calcul.

Parmi les techniques permettant de réduire la variance, la méthode d'estimateur de longueur de trace ou *Track Length Estimator* (TLE) est une technique classique utilisée dans le domaine des photons de faible énergie pour estimer les dépôts d'énergie à l'échelle des voxels par approximation du kerma (WILLIAMSON, 1987). Du fait de son efficacité pour ce genre de calculs, cette technique a été implémentée dans plusieurs codes MC dont l'outil GATE dédié aux activités de recherche associées aux technologies pour l'imagerie médicale et la radiothérapie (BALDACCINI et al., 2015). Un module a récemment été développé pour adapter la technique TLE à la simulation des faisceaux de protons dans des volumes voxelisés pour l'étude des PGs (EL KANAWATI et al., 2015; HUISMAN et al., 2016). Une partie de ce travail de thèse a été dédiée à l'amélioration de ce module pour y intégrer la récupération de l'information sur le temps de vol des protons et des PGs en conservant le gain en temps de calcul actuel du module et en limitant le volume des données de sortie des simulations. Cette section présente dans un premier temps la technique TLE et le module adapté pour l'étude de PGs (vpgTLE). Les hypothèses, l'adaptation du module, les tests effectués ainsi que les limites rencontrées sont ensuite rapportés.

4.1 L'estimateur de longueur de trace (TLE)

Le concept de la technique TLE basée sur une approche MC repose sur l'équivalence de la fluence des particules et de leur longueur de trace totale par unité de volume. Contrairement aux techniques analogues (c'est-à-dire aux méthodes Monte Carlo standard), toutes les trajectoires des particules traversant le volume considéré contribuent à l'estimation de la grandeur à estimer, ce qui réduit la variance, étant donné que cet ensemble d'évènements est plus grand que celui constitué uniquement des collisions se produisant dans le volume d'intérêt. Plusieurs variantes de cette classe d'estimateur sont utilisées.

Le formalisme de WILLIAMSON, 1987 a été transposé au cas de l'estimation des distributions 3D des PGs produits par des faisceaux de protons. L'idée est de concevoir un processus continu le long de la trace du proton qui génère localement une quantité attendue d'émissions de PGs (induits par la diffusion inélastique des protons), correspondant à ce qui se serait produit dans le cas où un nombre important de protons de même énergie avaient suivi le même élément de trajectoire (« step »). L'intégration d'une première version de cet estimateur, nommée « pgTLE », a été intégrée dans GATE par EL KANAWATI et al., 2015. Celle-ci présentait l'inconvénient de ne fonctionner que pour des fantômes analytiques. L'utilisation du « pgTLE » a été étendue aux fantômes voxelisés par HUISMAN et al., 2016 sous l'appellation « vpgTLE » pour *voxelized prompt- γ Track Length Estimator*.

4.1.1 Description du module « vpgTLE » et performances

Le module considère les caractéristiques, représentées par le vecteur $\beta_{ij} = (r_0(i, j), E_0(i, j), r_1(i, j), E_1(i, j))$ d'un proton correspondant à la $i^{\text{ème}}$ histoire et entrant dans sa $j^{\text{ème}}$ trace linéaire (« step ») en abscisse curviligne $r_0(i, j)$ avec une énergie $E_0(i, j)$ (« pre-step » des simulations MC-Geant4) et la quittant en abscisse curviligne $r_1(i, j)$ avec une énergie $E_1(i, j)$ (« post-step »). Un scalaire $W(i, j)$ peut également être introduit pour représenter le poids statistique des protons (réduction de variance de type « MC splitting » ou « roulette russe »). Chaque histoire de proton α_i peut donc être représentée par une séquence de « step » de la forme $\alpha_i = (\beta_{i0}, \beta_{i1}, \dots, \beta_{in})$. Le problème à résoudre est donc d'estimer le nombre de PGs $\hat{\mathcal{S}}_i(v)$ par bin d'énergie du proton E_g dans un volume d'intérêt (voxel v) composé d'un matériau m_v pour chaque histoire. Ce module présume donc de l'existence d'une base de données de l'estimation du coefficient de production linéique effectif des PGs modulo la densité par élément, par bin d'énergie de PG par bin d'énergie du proton primaire.

Le module de simulation décrit par HUISMAN et al., 2016 est découpé en trois étapes :

- Étape 0 : la base de données de probabilité de production des PGs (PGdb) par énergie de PG en fonction de l'élément et de l'énergie du proton est calculée à partir de l'équation 4.2 :

$$\frac{\Gamma_z(E)}{\rho_z} = \frac{N_\gamma(Z, E)}{N_{inel}(Z, E)} \frac{\kappa_{inel}(Z, E)}{\rho_z} \quad (4.2)$$

avec :

- $\Gamma_z(E)$: le coefficient de production des PGs en fonction de l'énergie E du proton incident pour l'élément z ,
- $N_\gamma(Z, E)$ le nombre de PGs produits,
- $N_{inel}(Z, E)$ le nombre de collisions inélastiques,
- $\kappa_{inel}(Z, E)$ le coefficient d'atténuation linéique,
- ρ la densité de l'élément z .

Les grandeurs en gras représentent des vecteurs en fonction de l'énergie des PGs. La base de données a été calculée pour des protons allant jusqu'à 200 MeV avec une largeur de bin de 0,8 MeV et par élément plutôt que par matériau pour laisser la possibilité à l'utilisateur d'ajouter de nouveaux matériaux ou de modifier leur composition. Il est à noter qu'il existe

plusieurs modèles d'émission des PGs et tables de sections efficaces implementées dans Geant4 (*physics lists*) qui conduisent à des différences dans les calculs de rendement des PGs (PINTO et al., 2016). La *physics list* QGSP_BIC_HP_EMY¹, recommandée pour les applications médicales, a été utilisée pour la création de la PGdb. Il faut ainsi relancer cette Étape 0 si le modèle physique ou ses paramètres sont modifiés. Cette étape étant hors ligne, elle peut être lancée à forte statistiques sur un centre de calcul.

- Étape 1 : l'estimation des longueurs de trace (« step ») par voxel et par bin d'énergie de proton peut être obtenue en effectuant une simulation MC à faible statistique. Par association avec la PGdb, une image des rendements de PGs (PGyd) peut être constituée. Avant que la simulation ne commence, l'image CT (Computed Tomography) du patient est analysée pour obtenir la liste des matériaux présents et créer les coefficients de production des PGs Γ_m pour chaque matériau m à partir de la relation suivante :

$$\Gamma_{m_v(E)} = \rho_{m_v} \sum_{k=1}^{k_{m_v}} \omega_k \frac{\Gamma_{z_k}(E)}{\rho_{z_k}} \quad (4.3)$$

où k représente chaque élément constituant le matériau du voxel m_v composé de k_{m_v} éléments et ω_k la fraction de densité de chaque élément z dans m_v .

Une fois les coefficients Γ_m calculés, un nombre limité de protons est propagé du point d'émission de la source du plan de traitement jusqu'à la cible (image CT) sans modification du générateur de trace MC analogiques. Une matrice d'enregistrement 4D (PGyd) pouvant avoir des dimensions et une taille de pixel différentes de celle du CT est définie. Le rendement des spectres en énergie des PGs est calculé à chaque « step » et ajouté au rendement du voxel v du « step » actuel par la relation 4.4 :

$$\hat{S}_i(v) = \Gamma_{m_v}(E_g) L_g(E_g, v). \quad (4.4)$$

g représente le bin d'énergie du proton, L_g est la longueur de « step » et la distribution de PGs Γ est calculé pour le matériau m_v du voxel v . L'énergie du proton E_g est obtenue par tirage aléatoire entre son énergie au « pré- » et « post-step » du « step » en cours.

À la fin de l'Étape 1, le rendement des spectres PGs (PGyd) a été accumulé par voxel v . Celui-ci est alors pondéré par le nombre de particules primaires (protons incidents) pour obtenir les probabilités de production des PGs par voxel, par bin d'énergie PG, par proton incident. La somme de l'ensemble des probabilités correspond à la probabilité qu'une particule primaire émette un PG.

- Étape 2 : les PGs sont propagés dans une autre géométrie incluant généralement des détecteurs. Le PGyd calculé lors de l'Étape 1 est utilisé comme distribution de probabilité d'émission de PGs par primaire et permet d'obtenir le nombre de PGs attendu pour le nombre de protons simulés. Chaque PG est alors tiré aléatoirement dans ces distributions de probabilité et propagé du patient vers la géométrie souhaitée selon les méthodes MC classiques de transport des particules élémentaires dans la matière. Il est important de noter que l'émission des PGs dans l'espace est considérée comme isotrope. Bien que cette hypothèse soit correcte en première approximation, certaines transitions entre différents niveaux d'excitations nucléaires conduisent à des émissions PGs sensiblement anisotropes (SHELDON et VAN PATTER, 1966; VERBURG, SHIH et SECO, 2012).

4.1.2 Performances du module « vpgTLE »

Les performances du module ont été évaluées par HUISMAN et al., 2016 en termes d'erreurs sur les distributions spatiales et les spectres en énergie des PGs. L'efficacité ϵ_k correspondant au temps t requis pour atteindre une variance σ_k^2 par voxel k , donnée par l'équation 4.5 et le gain G

1. <https://geant4.web.cern.ch/node/155>

représentant l'efficacité de la méthode par rapport à une méthode de référence A (équation 4.6) ont également été évalués.

$$\epsilon_{TLE,k} = \frac{1}{t \times \sigma_k^2}. \quad (4.5)$$

$$G_k = \frac{\epsilon_{TLE,k}}{\epsilon_{A,k}}. \quad (4.6)$$

Ces critères ont été évalués pour deux cas différents en prenant la méthode MC standard, appelée par la suite MC analogique, comme référence. Le premier a eu pour objectif de vérifier que la transition d'un fantôme analogique à un fantôme voxelisé a correctement été effectuée. Pour cela, le fantôme proposé par PARODI, PONISCH et ENGHARDT, 2005 (cf. figure 4.1a) a été voxelisé. Le deuxième cas a eu pour objectif de tester les performances du « vpgTLE » sur un cas d'irradiation clinique de la région tête et cou (cf. figure 4.1b). Dans le cadre de l'évaluation des erreurs sur le rendement des PGs, le nombre de primaires utilisé pour la référence a été fixé à 10^9 tandis que les simulations ont été effectuées avec 10^3 , 10^4 , 10^5 et 10^6 primaires pour la méthode vpgTLE. L'étude de l'efficacité et du gain a été réalisée avec un nombre de primaires variant par ordre de grandeur de 10^6 à 10^9 pour le calcul MC analogique et de 10^3 à 10^6 pour la méthode vpgTLE.

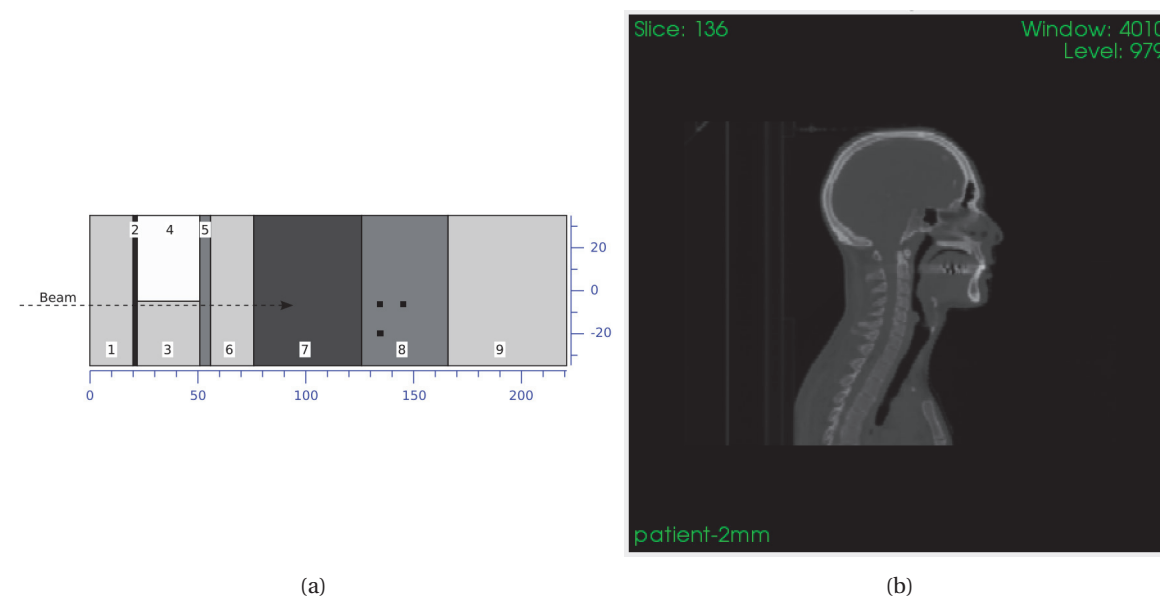


FIGURE 4.1 – (a) Fantôme analytique présentant des configurations d'hétérogénéités complexes décrit par PARODI, PONISCH et ENGHARDT, 2005. Le fantôme est composé de polyéthylène (zones 1, 3, 6, 9), d'os (zone 2), de poumon (zone 4), de muscle (zones 5 et 8) et de PMMA (zone 7). (b) Fantôme voxelisé issu d'un plan de traitement de la région tête et cou obtenu à partir d'une imagerie CT (HUISMAN et al., 2016).

Les résultats obtenus pour le cas le plus réaliste (plan de traitement) ont montré une efficacité sur l'ensemble des voxels ϵ_{TLE} , pour atteindre une incertitude relative σ de 2%, d'environ $0,25 \text{ s}^{-1}$ et un gain moyen par voxel d'environ 10^3 par rapport à la méthode MC analogique classique comme le montre la figure 4.2. Les informations temporelles relatives à cette évaluation ont été extraites à partir de simulations réalisées en utilisant un processeur Intel Core i7-3740QM @ 2.70 GHz.

La figure 4.3 présente les distributions spatiales et les spectres d'énergie des PGs obtenus avec les 2 types de calcul (vpgTLE et MC analogique) ainsi que les courbes des différences relatives. On constate que les écarts relatifs restent dans les barres d'incertitudes quelle que soit la statistique, c'est-à-dire quel que soit le nombre de particules primaires simulées. L'implémentation de la méthode vpgTLE n'est donc pas biaisée. Il est à noter que lors de cette évaluation, l'erreur systématique associée à la PGdb n'a pas été étudiée.

La version actuelle du « vpgTLE » ne permet d'enregistrer que l'information sur le temps de vol correspondant à la propagation des PGs de la cible vers le détecteur (Étape 2). Cependant,

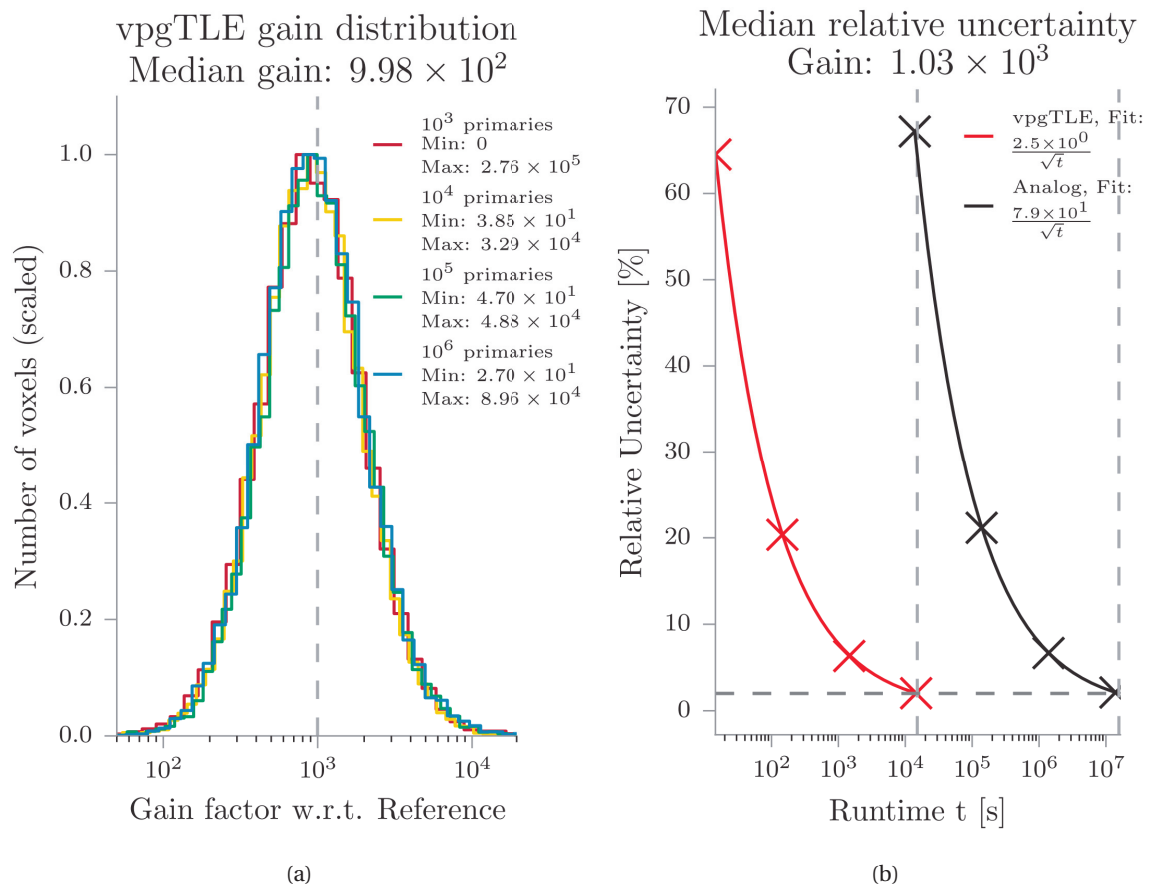


FIGURE 4.2 – (a) Histogrammes de gain pour les différents ensembles de primaires par rapport à la référence obtenus avec un fantôme voxelisé (plan de traitement). (b) Évolution de l’incertitude relative moyenne en fonction du temps pour la méthode « vpgTLE » (rouge) et MC analogique (noir). Chaque point est généré avec 10^3 - 10^6 primaires pour le vpgTLE et 10^6 - 10^9 pour la référence. Le rapport des temps de calcul est analysé à une incertitude relative de 2% (HUISMAN et al., 2016).

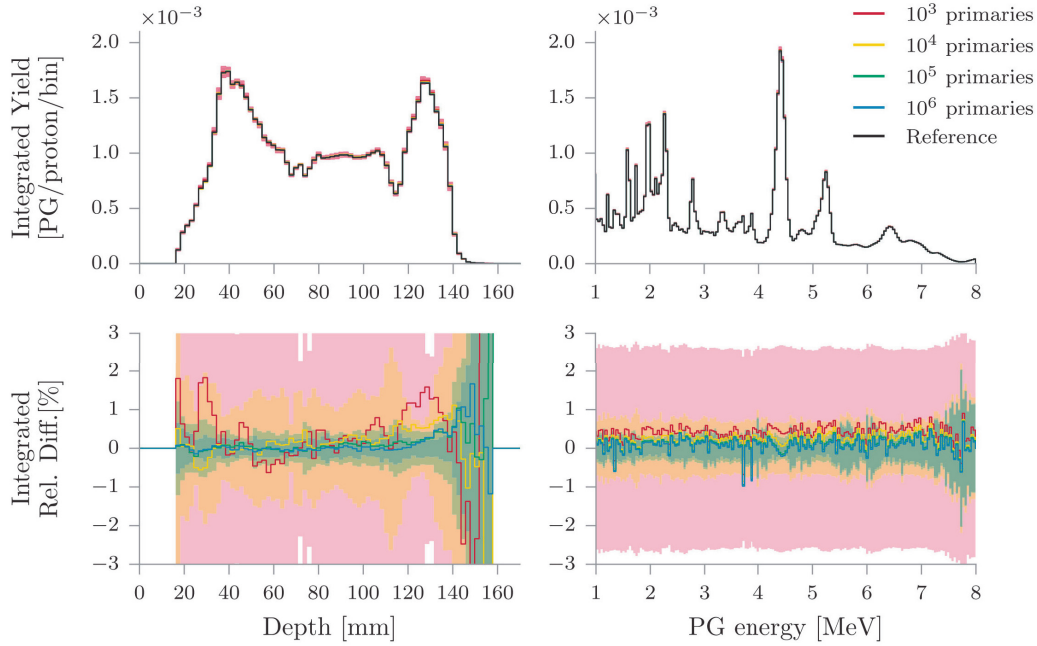


FIGURE 4.3 – En haut : distribution de rendement PG dans un fantôme voxelisé (plan de traitement) le long de l’axe du faisceau et spectre en énergie de l’ensemble des PGs émis. Les courbes en couleur ont été obtenues avec la méthode « vpgTLE » et la courbe de référence en noir correspond à la simulation MC analogique. En bas : différences relatives entre les deux méthodes de calcul. Les valeurs présentées correspondent à des valeurs moyennes sur 10 réalisations. Les zones ombrées autour des courbes d’écart relatifs représentent les bandes d’incertitudes à 2σ où σ est l’écart-type sur la moyenne des 10 réalisations.

comme évoqué dans le chapitre 1, plusieurs dispositifs en développement utilisent l’information temporelle depuis le passage des particules dans un moniteur de faisceau jusqu’à la détection des PGs dans les détecteurs. Cette information est utilisée pour réduire le bruit de fond par sélection temporelle (PGI, PGS, PGPI) ou comme donnée principale pour les dispositifs PGT, PGTI. En intégrant la récupération de l’information temporelle complète dans le module « vpgTLE » son utilisation pourrait s’étendre aux études de conception et d’optimisation par l’utilisation de l’information temporelle tout en conservant un gain d’un facteur $\sim 10^3$ par rapport à une approche MC analogique.

4.2 Intégration d’une méthode de récupération de l’information temps de vol

4.2.1 Hypothèses et implémentation de la méthode vpgTLE-TT

4.2.1.1 Hypothèses

Temps de vie des noyaux excités négligés : L’intégration du temps d’émission des PGs dans le module vpgTLE nécessite tout d’abord d’assimiler le temps d’émission des PGs au temps auquel a lieu la réaction nucléaire. Ceci revient à négliger le temps de vie des noyaux excités conduisant à l’émission des PGs. Cette approximation est légitime car ces temps de vie des noyaux excités sont très petits devant les meilleures résolutions temporelles des détecteurs de rayons γ . En effet, les temps de vie moyen sont généralement compris entre la fs et la ps et les temps de vie les plus élevés sont ceux issus des réactions $^{40}\text{Ca}(p, p')^{40}\text{Ca}^*$ (PG de 3,736 MeV, temps de vie moyen de 47 ps) et $^{16}\text{O}(p, p')^{16}\text{O}^*$ (PG de 6,13 MeV, temps de vie moyen de 27 ps) (ALBINSSON, 1971 ; FIRESTONE et al., 1997 ; KOZLOVSKY, MURPHY et RAMATY, 2002). Cependant, cette négligence peut avoir pour conséquence d’entraîner une trop forte localisation des PGs reconstruits dans les compositions osseuses lié à la sur-représentation des PGs de 3,736 MeV et un léger décalage du pic et du *fall-off*

du profil PGs causé par la composante à 6,13 MeV, pour laquelle la section efficace est maximale à basse énergie (JACQUET et al., 2021).

Corrélation entre le temps d'émission des PGs et leur énergie négligée : Par nature, la méthode TLE consiste à associer dans un volume donné une longueur de traces cumulées de particules d'énergie donnée à une grandeur (en l'occurrence un spectre PGs dans le cas du vpgTLE). Cette méthode est adaptée au calcul de l'émission des PGs car la correspondance entre énergie du proton et spectre PGs ne dépend pas du voxel considéré. Il en est tout autrement du temps d'émission des PGs puisque ce temps d'émission dépend de la propagation des protons au sein de la géométrie. L'intégration du temps d'émission des PGs dans le module ne peut donc se faire que de manière décorrélée au calcul du spectre en énergie des PGs. Elle suppose donc que la corrélation entre l'énergie des PGs et leur temps d'émission est négligeable. La validité de cette hypothèse sera étudiée parmi les tests effectués sur la nouvelle version du module (vpgTLE-TT : vpTLE avec « Time Tagging »).

4.2.1.2 Implémentation

Dans les simulations MC-Geant4, le changement de voxel est considéré comme un changement de volume. Par conséquent, lors d'un changement de volume, le segment de trace du proton (« step ») en cours est stoppé et un nouveau « step » est généré. Lors de la propagation d'un proton dans la cible (Étape 1) deux informations temporelles sont disponibles pour le « step » en cours : le temps au point « pre-step », correspondant à une entrée dans un voxel ou à la réaction nucléaire et celui au point « post-step » correspondant à la prochaine interaction ou à la sortie d'un voxel. La méthode « Time Tagging » exploite ces informations pour déterminer le temps d'arrivée des protons (et donc le temps d'émission des PGs) $T\gamma_v$ dans le voxel v par tirage aléatoire en utilisant la formule suivante :

$$T\gamma_v = T_{pre} + (T_{pre} - T_{post}) \times r \quad (4.7)$$

où r est un nombre aléatoire tiré de manière uniforme entre 0 et 1, T_{pre} et T_{post} sont respectivement les temps aux points « pre- » et « post-step » du « step » en cours, jusqu'au temps d'arrêt ou de disparition du proton (réaction nucléaire).

Dans le module vpgTLE, un filtre sur le processus de collision inélastique est appliqué. Cela implique que l'histoire des protons n'est plus suivie lorsque ces derniers atteignent une énergie inférieure à la barrière coulombienne. Le temps $T\gamma_v$ ainsi obtenu est pondéré par la longueur de trace dans le voxel v puis est stocké pour chaque voxel dans un histogramme.

Concernant le format des données de sortie, l'Étape 1 du module vpgTLE produit un fichier au format MHD dans lequel sont enregistrés un spectre PGs (histogramme 1D) dans chacun des voxels. Dans le module vpgTLE-TT, deux fichiers MHD sont générés : le fichier MHD déjà produit par le module vpgTLE ainsi qu'un fichier MHD contenant les distributions de temps d'émission des PGs (histogramme 1D) dans chacun des voxels.

Comme dans la version vpgTLE, l'Étape 2 du module vpgTLE-TT utilise ces fichiers MHD en entrée pour tirer aléatoirement l'énergie et le temps d'émission des PGs dans chacun des voxels. Il est à noter que les histogrammes de temps ont été définis pour couvrir une fenêtre temporelle allant de 0 à 5 ns avec des largeurs de bin de 5 ps afin de conserver une bonne précision sur les temps d'émission des PGs.

4.2.2 Tests de la méthode

L'ensemble des tests de performance du module ont été réalisés sous la version 8.2 de GATE avec la couche Geant4.10.05.p01 et la *physics list* QGSP_BIC_HP_EMY. Pour cette étude la PGdb a été calculée avec 10^{10} primaires par élément dans l'Étape 0. Un filtre en énergie sur les PGs produits a été appliqué de manière à éliminer les photons d'énergies inférieures à 40 keV, qui sont atténués rapidement dans le patient. Dans GATE, une méthode d'enregistrement de données consiste à définir des « acteurs » qui sont attachés à des volumes d'intérêt. Les dimensions maximales des

acteurs ne peuvent pas excéder celles du volume auquel ils sont associés. Dans l'étude menée au cours de cette thèse l'acteur de sortie de l'Étape 2 correspond à un volume sphérique de 550 mm de rayon permettant de récupérer l'intégralité des PGs s'échappant du patient. La première partie de l'étude s'est concentrée sur la validation de l'hypothèse que la corrélation entre l'énergie des PGs et leur temps d'émission peut être négligée. Ensuite, le module a été évalué par comparaison des spectres temporels obtenus par la méthode « Time tagging » et par la méthode MC de référence.

4.2.2.1 Validation de l'hypothèse de corrélation négligeable entre le temps d'émission des PGs et leur énergie

Pour la validation de cette hypothèse, l'approche a consisté à estimer la dispersion statistique des distributions 2D du temps d'émission des PGs en fonction de l'énergie des PGs par simulation MC analogique. Les trois configurations de simulation utilisées sont résumées dans le tableau 4.1. Le premier est un fantôme composé uniquement de PMMA (cas 1). Le second est un fantôme hétérogène décrit par PARODI, PONISCH et ENGHARDT, 2005 (cas 2) (cf. figure 4.1a), qui représente une cible très défavorable aux irradiations par faisceau de particules en raison des hétérogénéités qui y sont insérées. Le dernier est le cas clinique réaliste (cas 3) utilisé par HUISMAN et al., 2016 obtenu à partir d'une image CT (cf. figure 4.1b).

TABLEAU 4.1 – Paramètres des simulations effectuées pour tester l'hypothèse de corrélation négligeable entre le temps d'émission des PGs et leur énergie. Dans les cas (1) et (2), les caractéristiques du faisceau mono-énergétique de forme circulaire sont les suivantes : écart-type de la position de 3,5 mm, écart-type angulaire de 2 mrad et source située à 40 cm en amont de la cible. Le fantôme hétérogène analytique provient de PARODI, PONISCH et ENGHARDT, 2005 alors que l'image CT est celle utilisée par HUISMAN et al., 2016.

Paramètres	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Fantôme	Homogène (PMMA)	Hétérogène « analytique »	Hétérogène (Image CT)
Faisceau	Monoénergétiques (150 MeV) « circulaire gaussien »		Plan de traitement
Taille des volumes d'intérêt	0,5 × 0,5 × 0,5 mm ³		2 × 2 × 2 mm ³ (taille d'un voxel)

Pour les cas (1) et (2), un faisceau de protons monoénergétiques, circulaire gaussien de 150 MeV avec un écart-type de position de 3,5 mm et un écart-type angulaire de 2 mrad a été utilisé comme source. Trois volumes d'intérêts de 0,5 × 0,5 × 0,5 mm³ ont été définis et sont représentés par les volumes noirs de la zone 8 sur la figure 4.1a :

- Volume IB-BBP (In-Beam and (10 cm) Before the Bragg Peak) : volume situé dans l'axe du faisceau 10 cm en amont du pic de Bragg.
- Volume OB-BBP (Off-Beam (from 13 cm) and (10 cm) Before the Bragg Peak) : volume situé à la même profondeur que le premier volume mais excentré de 13 mm par rapport à l'axe du faisceau.
- Volume IB-IBP (In-Beam and In the Bragg Peak) : volume positionné dans l'axe du faisceau au niveau du pic de Bragg.

Concernant le cas (3), le faisceau issu du plan de traitement a été utilisé. Celui-ci est composé de 7 spots dont l'énergie maximale est de 135,79 MeV. Seuls les volumes d'intérêt IB-BBP et IB-IBP ont été étudiés. Pour ce cas, les volumes ont été agrandis à la dimension d'un voxel (2 × 2 × 2 mm³) pour augmenter la statistique de comptage.

Les distributions de temps d'émission des PGs en fonction de leur énergie pour les trois cas (histogrammes 2D) sont présentés dans la figure 4.4. Chaque ligne représente respectivement les distributions relatives au cas (1), (2) et (3) et chaque colonne fait référence aux distributions obtenues dans les volumes IB-BBP, OB-BBP, IB-IBP respectivement.

Les deux conclusions principales que nous pouvons tirer de cette figure sont les suivantes :

- Les distributions temporelles dans les volumes d'intérêt sont relativement étroites. Comme attendu, les distributions les plus larges sont obtenues dans le cas (2) (fantôme analytique hétérogène) qui est le plus défavorable. L'écart-type des distributions est de l'ordre d'une quarantaine de ps dans des voxels de $0,5 \times 0,5 \times 0,5 \text{ mm}^3$ ce qui est petit devant les résolutions temporelles des meilleurs détecteurs de rayon γ .
- La corrélation entre temps d'émission et spectre d'énergie des PGs est faible : les raies dans les spectres PGs apparaissent sous forme de lignes verticales dans les histogrammes 2D de la figure 4.4.

Il semble donc légitime de considérer que la corrélation entre le temps d'émission des PGs et leur énergie est négligeable.

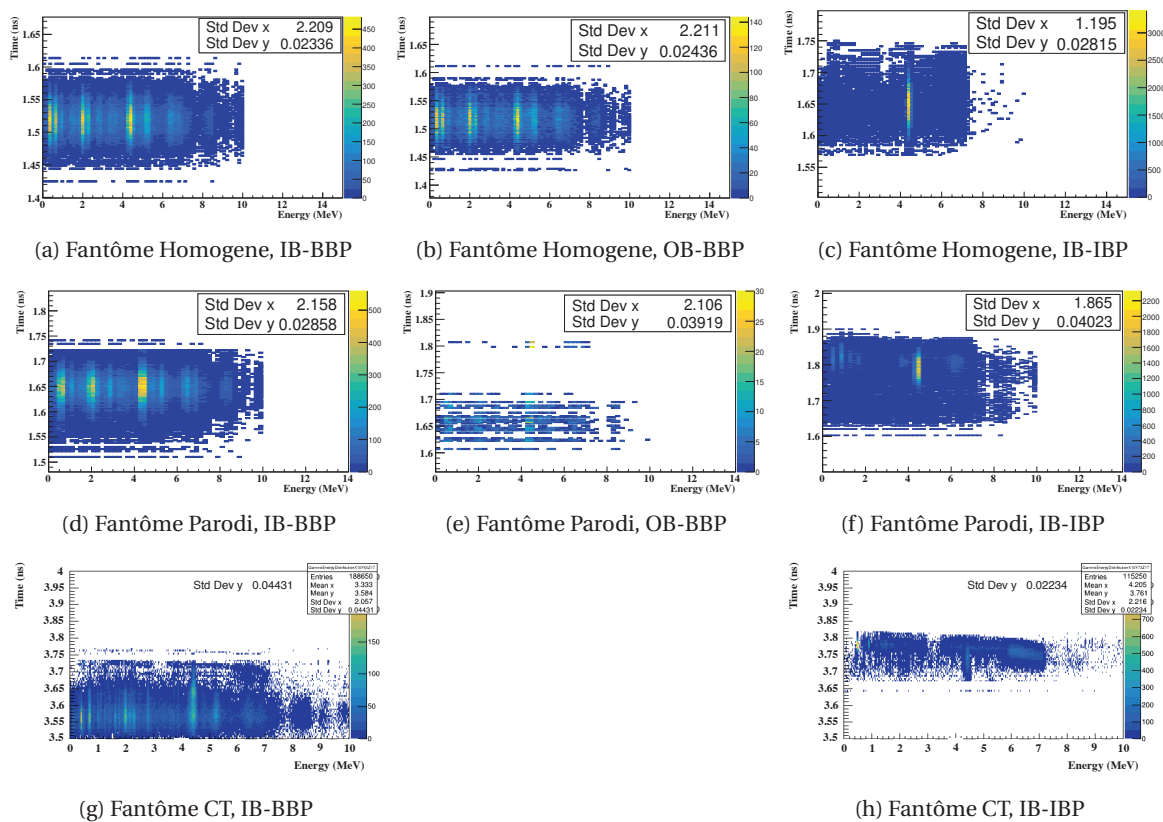


FIGURE 4.4 – Distributions du temps d'émission des PGs en fonction de leur énergie obtenus par simulation de faisceaux de protons dans trois fantômes différents (homogène en PMMA, analytique hétérogène (PARODI, PONISCH et ENGHARDT, 2005) et voxelisé issu d'un plan de traitement (HUISMAN et al., 2016)). Les volumes d'intérêt IB-BBP, OB-BBP et IB-IBP sont respectivement placés dans l'axe du faisceau 10 cm avant le pic de Bragg, 10 cm avant le pic de Bragg et décalé de 13 mm par rapport à l'axe du faisceau à la profondeur du pic de Bragg.

Une fois l'hypothèse validée, la méthode « Time Tagging » a été testée pour trois cas différents décrits dans les paragraphes suivants. Le gain du module « vpgTLE » étant de $\sim 10^3$ pour atteindre une convergence de 2% (2σ), l'ensemble des simulations ont été réalisées avec 10^6 et 10^9 primaires respectivement pour le module « vpgTLE » et la référence (MC analogique). Les temps enregistrés par la suite avec la méthode MC analogique correspondent au temps de la réaction nucléaire (point « pre-step »). De plus, un filtre en énergie a été appliqué à la simulation MC analogique afin de ne sélectionner que les photons d'énergie supérieur à 40 keV et ainsi être en accord avec le filtre appliqué lors de la création de la PGdb (Étape 0).

4.2.2.2 Cas 1 : Fantôme voxelisé homogène en carbone et faisceau monoénergétique

Le cas du fantôme voxelisé homogène et un faisceau monoénergétique représente un cas simple permettant d'étudier le fonctionnement du module et la pertinence des données de sortie par rapport à la méthode de référence. Le fantôme a été créé à partir du volume CT, mais le matériau de l'ensemble des voxels de l'image CT a été défini comme étant du carbone. La source est un faisceau de protons de 130 MeV ponctuel placée 2 cm avant l'entrée dans le volume d'intérêt.

Les distributions temporelles obtenues par les deux méthodes sont comparées dans la figure 4.5 : à gauche, la distribution des temps d'émission des PGs dans la cible et à droite, la distribution des temps d'arrivée des PGs sur le détecteur (espace de phase sphérique de 550 mm de rayon, centré sur la cible, représentant un détecteur avec une efficacité géométrique parfaite. Les distributions des temps d'émission des PGs montrent un bon accord jusqu'à la partie distale, entre 445 ps et 600 ps. La largeur de cette zone à fort gradient est plus large d'environ 10 ps avec la méthode « Time Tagging » qu'avec la méthode de référence. De plus, un pic situé à ~ 550 ps ($\sigma_{Gauss} = 10,3$ ps) peut être identifié sur la distribution obtenue par la méthode MC analogique. Celui-ci correspond à des PGs émis à la toute fin du parcours des ions. Une part importante de ces PGs sont émis avec une énergie de 4,4 MeV, qui s'explique par la faible énergie des protons dans cette zone. Ce pic est nettement plus étalé dans la distribution obtenue par la méthode « Time Tagging ». Ces observations ne sont pas répercutées sur les distributions de temps d'arrivée des PGs dans le détecteur (figure 4.5b) en raison de l'effet de convolution des distributions de temps d'émission des PGs par le temps de vol jusqu'au détecteur. Par ailleurs, une différence relative du nombre de PGs émis par rapport à la référence de $\sim 0,09 \pm 0,033\%$ a pu être constatée. L'incertitude statistique (1σ) sur la différence relative du nombre de PGs a été calculée analytiquement grâce à la formule suivante :

$$\frac{\sigma_{\frac{N_{vpgTLE}-N_{ref}}{N_{ref}}}^2}{\left(\frac{N_{vpgTLE}-N_{ref}}{N_{ref}}\right)^2} = \frac{\sigma_{N_{vpgTLE}}^2 + \sigma_{N_{ref}}^2}{(N_{vpgTLE} - N_{ref})^2} + \frac{\sigma_{N_{ref}}^2}{N_{ref}^2} \quad (4.8)$$

$$\sigma_{\frac{N_{vpgTLE}-N_{ref}}{N_{ref}}} = \sqrt{\left(\frac{N_{vpgTLE} + N_{ref}}{(N_{vpgTLE} - N_{ref})^2} + \frac{N_{vpgTLE}}{N_{vpgTLE}^2}\right) \times \frac{(N_{vpgTLE} - N_{ref})^2}{N_{ref}^2}}$$

où N_{vpgTLE} et N_{ref} représentent respectivement le nombre de PGs émis par la méthode vpgTLE-TT et MC analogique. Ce calcul a été vérifié en comparant les résultats à l'incertitude sur le nombre de PGs obtenue avec 100 simulations réalisées avec 10^7 protons incidents, soit 100 fois moins que le nombre de protons primaires générés à l'Étape 2.

Pour essayer de comprendre l'origine des écarts observés, plusieurs tests ont été effectués, notamment :

- la sélection des PGs issus uniquement des protons incidents (en supprimant donc les PGs induits par les protons secondaires),
- le changement de la composition de la cible,
- des sélections sur l'énergie des PGs.

Aucun de ces tests n'a cependant permis d'identifier une source de déviation entre la méthode vpgTLE-TT et le calcul MC analogique. Par ailleurs, il est à souligner que les temps de vie des états excités du carbone sont tous de l'ordre de la fs et donc négligeables devant le temps de transport des particules dans la géométrie simulée.

Ces observations permettent de confirmer que la méthode vpgTLE-TT fonctionne pour des cas d'irradiations simples malgré une légère différence sur le temps d'émission des PGs en fin de parcours des ions, dont l'origine n'est actuellement pas déterminée. Les simulations réalisées par la suite ont eu pour objectif de complexifier progressivement les conditions d'irradiation pour s'assurer que l'efficacité de la méthode ne se dégrade pas par rapport à la référence.

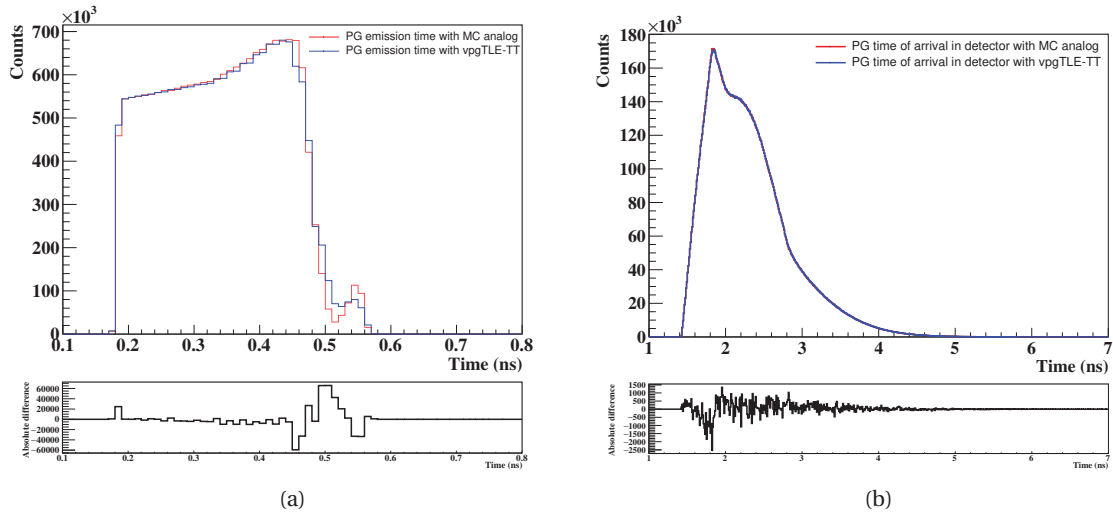


FIGURE 4.5 – Distributions du temps d’émission des PGs dans une cible de carbone avec un faisceau de protons monoénergétique de 130 MeV (a) et distributions du temps d’arrivée des PGs dans le détecteur (espace de phase sphérique de 550 mm de rayon et centré sur le fantôme) (b) (méthode vpgTLE-TT en bleu et méthode de référence en rouge). L’histogramme en noir présente les différences absolues entre les deux distributions. Les amplitudes des distributions varient de -6×10^4 à 6×10^4 (a) et $-2,5 \times 10^3$ à $1,5 \times 10^3$ (b).

4.2.2.3 Cas 2 : Fantôme voxelisé homogène et faisceau polyénergétique

Ce second cas a eu pour objectif de vérifier l’extension de la méthode vpgTLE-TT à des faisceaux de protons polyénergétiques et constitués de plusieurs spots pour irradier une zone plus large. Pour cela, le faisceau monoénergétique utilisé précédemment a été remplacé par le faisceau issu du plan de traitement utilisé par HUISMAN et al., 2016, composé de 7 spots, d’énergie allant de 135,79 à 102 MeV, couvrant une zone d’environ $24 \times 24 \text{ mm}^2$, et toujours placé 20 mm avant l’entrée dans le volume d’enregistrement des données. Les distributions temporelles obtenues dans ces conditions sont présentées dans la figure 4.6.

Les principales observations sont similaires à celles effectuées dans le cas précédent. Néanmoins il peut être constaté que les régions correspondant à la chute des profils sont légèrement plus larges (85 ps contre 70 ps dans le cas 1). Le pic situé à la fin de la distribution obtenue par la MC analogique est également légèrement décalé et plus étalé que dans le cas 1 ($\sim 560 \text{ ps}$, $\sigma_{Gauss} = 16,1 \text{ ps}$). Le pic ne peut plus être distingué dans le spectre correspondant à la méthode vpgTLE-TT. L’étalement des distributions temporelles semble causé par les énergies différentes des spots de faisceau. La différence relative du nombre de PGs émis avec les deux méthodes a légèrement augmenté ($\sim 0,16 \pm 0,032\%$) en comparaison à celle obtenue dans le cas n°1.

Une fois les effets de la variation de l’énergie du faisceau de protons sur les distributions temporelles identifiés, la composition de la cible a été modifiée pour observer l’influence des matériaux sur la méthode vpgTLE-TT.

4.2.2.4 Cas 3 : Fantôme voxelisé obtenu par image CT et faisceau polyénergétique

Pour ce dernier cas, le plan de traitement complet décrit par HUISMAN et al., 2016 a été utilisé afin de simuler un cas clinique réel. En plus de l’observation des distributions temporelles, une analyse des différences relatives des temps moyens d’émission des PGs voxel à voxel et de leur répartition spatiale a été réalisée.

Les distributions de temps d’émission des PGs révèlent toujours un écart notable, essentiellement dû à la différence de PGs produits par les deux méthodes. Cependant, contrairement aux cas précédents, la comparaison des temps d’arrivée des PGs dans le détecteur montre des différences notables entre les deux simulations, pour les PGs arrivant le plus tardivement dans le détecteur. Les courbes de différence absolue (noir) des temps d’émission des PGs et de leur arrivée dans les

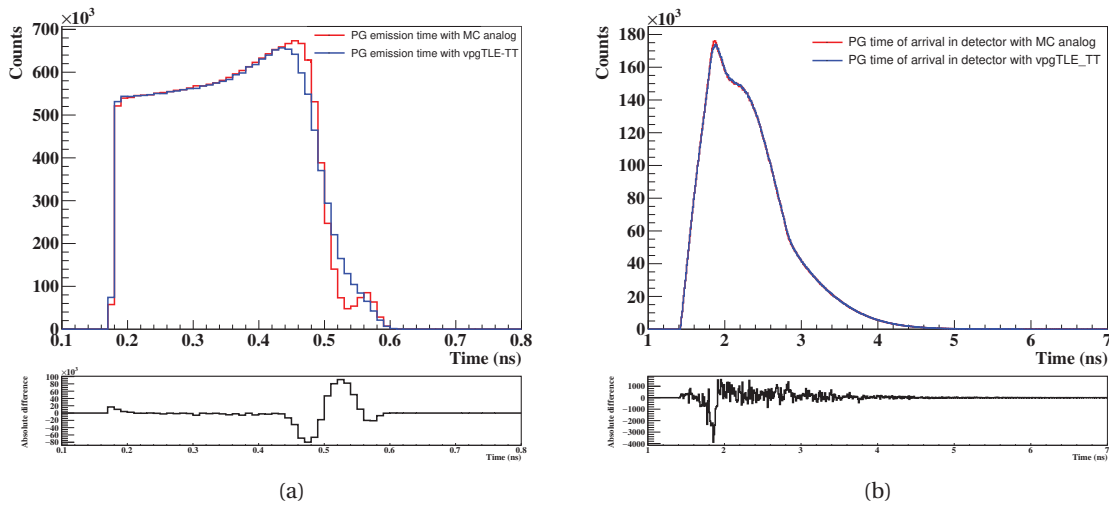


FIGURE 4.6 – Distributions du temps d’émission des PGs dans une cible de carbone avec faisceau polyénergétique issu d’un plan de traitement de la région tête et cou (a) et distributions du temps d’arrivée des PGs dans le détecteur (espace de phase sphérique de 550 mm de rayon et centré sur le fantôme) (b) (méthode vpgTLE-TT en bleu et méthode de référence en rouge). L’histogramme en noir présente les différences absolues entre les deux distributions. Les amplitudes des distributions varient de -8×10^4 à 1×10^5 (a) et -4×10^3 à $1,5 \times 10^3$ (b).

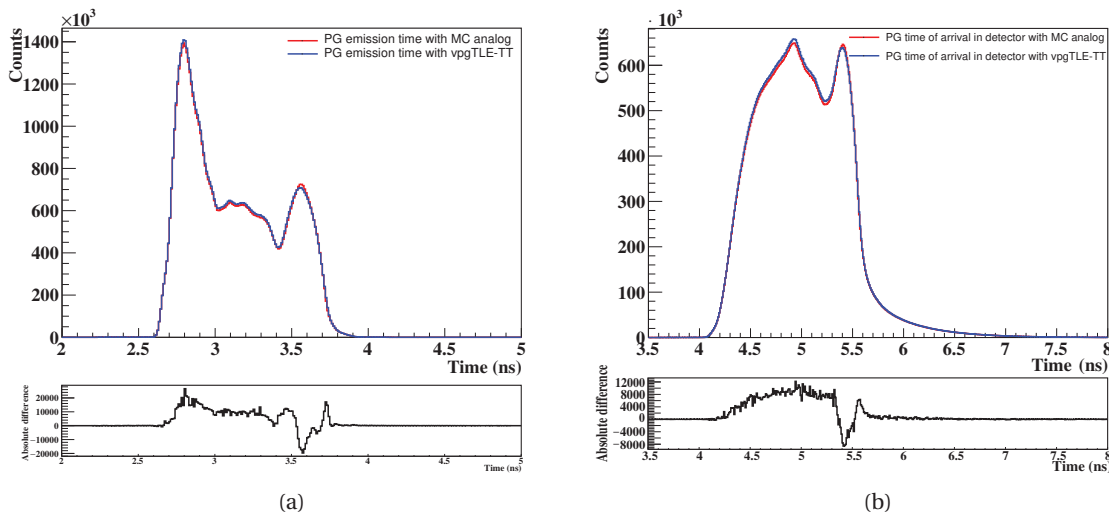


FIGURE 4.7 – Distributions du temps d’émission des PGs pour un cas d’irradiation clinique de la région tête et cou (a) et distributions du temps d’arrivée des PGs dans le détecteur (espace de phase sphérique de 550 mm de rayon et centré sur le fantôme) (b) (méthode vpgTLE-TT en bleu et méthode de référence en rouge). L’histogramme en noir présente les différences absolues entre les deux distributions. Les amplitudes des distributions varient de -2×10^4 à $2,8 \times 10^4$ (a) et -8×10^3 à $1,2 \times 10^4$ (b).

détecteur ayant une forme et une amplitude semblables, il peut en être conclu que l'origine de cette différence provient principalement d'une différence sur l'estimation du temps d'émission des PGs émis à la fin du parcours des ions.

Pour vérifier cette conclusion, une analyse des différences relatives des temps moyens des distributions enregistrées dans chaque voxel a été effectuée. La figure 4.8 représente la distribution de ces différences relatives et leur répartition spatiale selon l'axe du faisceau. La valeur moyenne des différences relatives obtenue ($0,17 \pm 6,2\%$) est en accord avec la valeur nulle attendue. Bien que la majorité des voxels présentent des écarts relatifs inférieurs à 2%, il en existe certains pour lesquels la moyenne de la distribution temporelle obtenue par la méthode vpgTLE-TT et MC analogique diffère fortement. La carte 2D de ces différences relatives montre que les voxels concernés sont localisés en périphérie du faisceau, que ce soit dans l'air ou dans le patient. Par définition, ces régions en périphérie du faisceau correspondent à des ions de faible énergie pour lesquelles l'incertitude systématique associée à la PGdb est maximale. Il pourrait donc être envisagé de réduire l'écart entre vpgTLE et MC analogique en augmentant la statistique de la PGdb ou en optimisant sa construction.

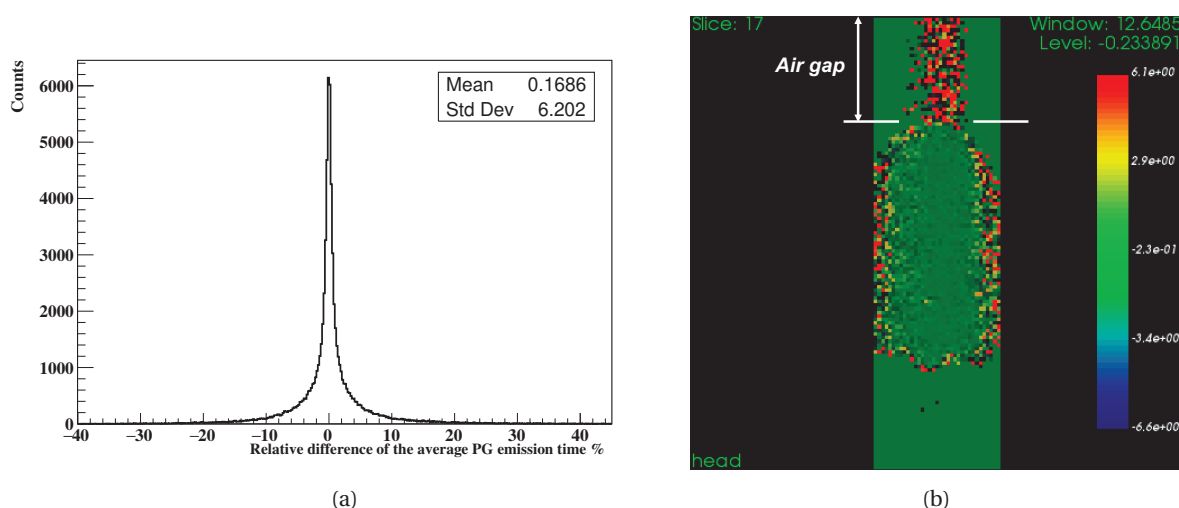


FIGURE 4.8 – Distribution des différences relatives des moyennes des spectres temporels de chaque voxel (a) et répartition spatiale de ces différences relatives obtenue avec l'outil de visualisation d'images 4D « VV ». Le faisceau vient du haut de l'image. Les valeurs négatives situées entre -3 et 6,6% apparaissent avec des nuances de bleu bien plus sombres que celle indiquées par l'échelle de couleur. Leur coloration se confond avec les voxels noirs qui représentent les valeurs inférieures à -6,6%. Les voxels rouges représentent quand à eux des écarts supérieurs ou égaux à 6,1%.

Par ailleurs, un écart d'amplitude sur l'ensemble des spectres peut être remarqué. En effet, la différence relative du nombre de PGs émis au cours de ces simulations a augmenté en comparaison aux cas précédents. Le tableau 4.2 récapitule les différences relatives du nombre de PGs émis et leurs incertitudes relatives, calculées à partir de l'équation 4.8, pour les trois cas étudiés.

TABEAU 4.2 – Différences relatives du nombre de PGs émis pour les différents cas étudiés.

	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3
Différence relative (%)	$0,09 \pm 0,033$	$0,13 \pm 0,032$	$1,0 \pm 0,016$

Une hypothèse pouvant expliquer à la fois la différence du nombre de PGs et les écarts relatifs de leur temps moyens d'émission est une erreur systématique liée à la PGdb causée par le manque de statistique dans certains bins. Une autre explication peut provenir du fait que dans les derniers MeV du proton, aucun PG n'est émis tandis que le tirage aléatoire du temps se fait jusqu'à sont arrêt complet, conduisant ainsi à un étalement de la distribution temporelle en fin de parcours. Une solution pourrait être de définir, dans le dernier voxel du parcours des protons, une valeur

T_{post} légèrement plus petite afin de ne pas tenir compte des dernières picosecondes du parcours des protons, durant lesquelles aucun PG n'est produit.

4.3 Prise en compte de l'incertitude associée à la base de données PGdb

Pour prendre en compte l'incertitude associée à la base de données PGdb, 99 PGdb ont été utilisées pour appliquer des fluctuations statistiques à toutes les étapes (étapes 0, 1 et 2) de la simulation vpgTLE-TT. La statistique associée à ces 99 PGdb correspond à 5×10^7 protons incidents, c'est-à-dire 200 fois moins que la PGdb utilisée dans les tests précédents.

Les rendements de production des PGs (PGyd) ont été obtenus pour 10^3 et 10^6 primaires pour le vpgTLE-TT et 10^6 primaires pour la méthode de référence. Comme pour les tests précédents, l'Étape 2 a été réalisée en propageant le nombre de PGs correspondant à 10^9 protons incidents.

Les distributions du nombre de PGs enregistrés dans le détecteur sont présentées dans la figure 4.9. Les valeurs moyennes de ces distributions ainsi que leurs incertitudes sont présentées dans le tableau 4.3. Comme attendu, les valeurs moyennes des simulations vpgTLE-TT réalisées avec des PGyd issus de 10^3 et 10^6 sont très proches et l'incertitude sur la moyenne est réduite d'un facteur ~ 30 avec l'augmentation de la statistique d'un facteur 1000 sur l'étape 1. Par ailleurs, les dispersions des distributions obtenues par les calculs vpgTLE-TT et MC analogique avec 10^3 et 10^6 primaires à l'étape 1 sont du même ordre de grandeur comme on pouvait s'y attendre d'après le gain en temps de calcul d'un facteur 10^3 apporté par la méthode vpgTLE. Finalement, l'écart entre les valeurs moyennes obtenues avec les méthodes vpgTLE-TT et MC analogiques avec 10^6 primaires à l'étape 1 est de 2189 ± 380 ce qui montre qu'il existe dans la méthode vpgTLE-TT un biais dont la cause n'est pas encore identifiée. Cet écart peut néanmoins être négligé.

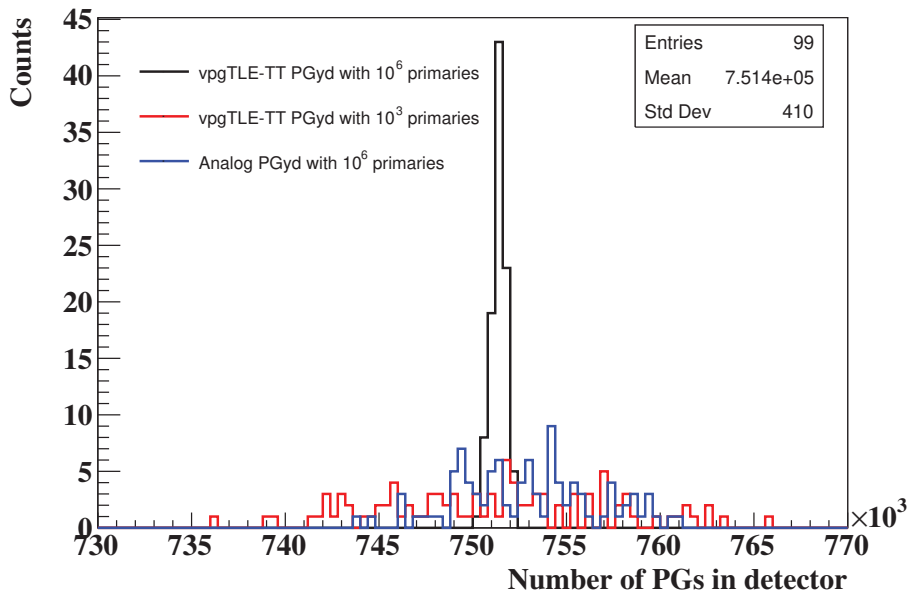


FIGURE 4.9 – Distributions du nombre de PGs atteignant l'espace de phase (détecteur) pour 99 simulations vpgTLE-TT avec des PGyd obtenus à partir de PGdb différentes avec 10^3 (rouge) et 10^6 (noir) primaires. L'histogramme bleu représente la distribution du nombre de PGs atteignant le détecteur pour 99 simulations MC analogiques avec un PGyd obtenu avec 10^6 primaires.

Au vu de l'ensemble des distributions observées, il semblerait que ces différences concernent les bins de la PGdb correspondant aux protons de faible énergie. Un moyen de vérifier cette supposition serait d'effectuer des simulations en appliquant des filtres en énergie sur les protons de manière à n'enregistrer que les interactions des protons de haute énergie dans un premier temps

TABLEAU 4.3 – Valeurs moyennes et incertitude sur ces valeurs moyennes des distributions de la figure 4.9.

	Moyenne (N)	Incertitude sur la moyenne (σ/\sqrt{N})
vpgTLE-TT PGyd with 10^3	750461	604,8
vpgTLE-TT PGyd with 10^6	750773	25,8
MC Analogique PGyd with 10^6	752962	379

puis de basse énergie et de comparer les différences statistiques par rapport à la référence dans ces deux cas.

4.4 Discussion

Le développement du module vpgTLE-TT repose essentiellement sur l'hypothèse de non corrélation de l'énergie et du temps d'émission des PGs. Les tests menés pour sa vérification ont été effectués sur quelques volumes d'intérêt pertinents au regard des caractéristiques physiques et balistiques des faisceaux de protons dans la matière. Cependant, cette étude pourrait être élargie à l'ensemble de la géométrie afin de s'assurer de l'absence totale de dépendance entre énergie de PGs et temps d'émission, quel que soit le site d'interaction des protons. Une étude élargie pourrait également permettre d'observer les spectres de temps d'émission en fonction de l'énergie des PGs dans des cas particuliers tels que des zones situées derrière une inhomogénéité latérale par rapport au faisceau en comparaison à une zone parfaitement homogène à profondeur égale.

Les différents cas étudiés pour tester la méthode vpgTLE-TT ont tous révélé des différences sur les temps d'émission des PGs les plus tardifs par rapport à l'approche MC analogique. En fin de parcours, le temps passé par les protons dans les voxels est plus long en raison de leur ralentissement. Le temps associé à l'émission des PGs est donc choisi aléatoirement sur une gamme plus large qui pourrait expliquer les écarts d'une dizaine de picosecondes.

Par ailleurs, les simulations réalisées avec un fantôme de carbone ont mis en avant l'existence d'une composante correspondant à une émission tardive de PGs postérieure au profil temporel continu (figure 4.5 et suivantes). L'explication à l'origine de ce phénomène n'a pas encore été identifiée et des investigations complémentaires doivent être effectuées. Une piste consiste à étudier les comportements des distributions des temps d'émission des PGs dans d'autres matériaux. Un étude dans une cible homogène voxélisée d'oxygène pourrait notamment permettre d'étudier plus précisément la corrélation temps-énergie des PGs au niveau du pic de Bragg à partir de la raie d'émission à 6,13 MeV.

Enfin, les solutions proposées par HUISMAN et al., 2016 pour réduire l'incertitude systématique de la PGdb aux faibles énergies, consistant à compléter la PGdb actuelle par fusion avec une PGdb obtenue à faible énergie de protons ou à remplir la PGdb en récupérant la section efficace données par Geant4 aux bins respectifs, restent valables.

Pour conclure, les développements et les tests effectués au cours de cette thèse ont permis d'intégrer une méthode d'enregistrement des temps de vol aux différentes phases de la simulation vpgTLE. Les tests réalisés montrent des résultats proches de ceux obtenus par simulation MC analogique, bien que des écarts sur le temps d'émission de certains PGs de l'ordre de ~ 20 ps et une différence sur le nombre de PGs émis d'environ 1% existent. Plusieurs pistes de recherche pour expliquer ces différences ont été identifiées. Néanmoins, il est désormais possible d'avoir recours au module vpgTLE-TT pour des applications associées au marquage temporel des PGs malgré les légers écarts relevé par rapport à une méthode MC standard.

Conclusion générale

Ce travail de thèse s'inscrit au sein des projets CLaRyS-GaMedi et CLaRyS-UFT menés par la collaboration regroupant les laboratoires IP2I, LPSC, CPPM et Créatis. Le projet CLaRyS-GaMedi a pour objectif de développer un système de détection (CLaRyS) pour l'imagerie des γ -prompts (PGs) dans le cadre du contrôle en ligne des faisceaux d'ions en hadronthérapie. Un des objectifs du second projet est, quant à lui, porté sur l'étude de l'apport d'excellentes résolutions temporelles, de l'ordre de ~ 100 ps, sur la précision de la reconstruction du profil des PGs et donc sur la position du pic de Bragg. Un système de détection (TEMPORAL), dédié aux mesures de coïncidences temporelles, a été développé dans cette optique, en partenariat avec la société DAMAVAN Imaging. Une activité transverse aux projets de la collaboration concerne le développement d'outils de simulation performants pour accélérer les études impliquant la production de PGs, dont la probabilité d'émission est relativement rare. Les travaux réalisés ont été répartis en deux axes principaux :

- la caractérisation des détecteurs des systèmes CLaRyS et TEMPORAL et de leur chaîne d'acquisition,
- l'amélioration du module de simulation vpgTLE, implémenté dans GATE/Geant4, par l'intégration d'une méthode (« Time Tagging ») permettant la récupération des informations temps de vol sur l'ensemble de la simulation.

En ce qui concerne la caractérisation du système CLaRyS, qui s'inscrit dans la continuité de nombreux travaux antérieurs sur le sujet, l'étude des blocs BGO de l'absorbeur a conduit à la mise au point d'une méthode permettant de régler l'alimentation en haute tension et les gains des PMTs ainsi que les seuils de déclenchement des comparateurs de la carte ASM pour adapter leur utilisation aux énergies de faisceaux cliniques. Un ensemble de huit blocs a été ainsi réglé et quatre d'entre eux ont été utilisés pour constituer un absorbeur de taille réduite lors d'un test en faisceau de la caméra collimatée. Les mesures de performances réalisées avec la caméra collimatée ont montré la capacité du système à reconstruire un profil PG corrélé au parcours de protons de 65 MeV. Cependant le temps mort de la carte ASM, évalué à $\sim 90\%$, constitue une forte limitation à son utilisation. Par ailleurs, bien que le choix du BGO se justifie par son absence de bruit intrinsèque, sa résolution en énergie rend le réglage des paramètres, basé sur l'analyse des spectres, plus difficile. De plus, la valeur des seuils des discriminateurs, qui est commune à tous les PMTs d'un bloc, ne permet pas d'optimiser au mieux le déclenchement de l'acquisition. Le développement d'un ASIC capable de fournir un signal « somme » et d'appliquer un seuil sur celui-ci pourrait permettre d'améliorer le déclenchement de l'acquisition des données et potentiellement d'augmenter légèrement l'efficacité de détection.

Les performances de l'hodoscope à fibres scintillantes ont, pour leur part, été évaluées en termes d'efficacité de détection, de résolution temporelle, de multiplicité et de résistance aux radiations lors de plusieurs tests en faisceaux. Une méthodologie pour la configuration des seuils des ASICs et des gains des voies a été testée et a permis d'obtenir une efficacité de 98% avec un « OU » logique et 72% avec un « ET » logique entre les plans de fibre X et Y ainsi qu'une résolution temporelle de 2 ns (FWHM) pour une intensité inférieure à 1 MHz. Ces performances sont en accord avec l'état de l'art mais des améliorations des ASICs sont requises pour atteindre la capacité de taux de comptage définie dans les spécifications (100 MHz).

Au sujet de la caractérisation des détecteurs DSSDs associés à leur carte frontale, la program-

mation de la carte d'acquisition a connu des retards importants qui n'ont permis de n'effectuer que des tests préliminaires de fonctionnement de la carte frontale en injectant des signaux produits par un générateur d'impulsions puis en connectant un DSSD pour mesurer les signaux créés par le passage de rayonnements cosmiques dans les détecteurs. Ces premiers tests n'ont pas montré de résultats concluants et le réglage des paramètres des ASICs doit encore être affiné pour permettre de distinguer un signal issu d'une source de rayons X. Enfin, le couplage de la caméra CLaRyS avec l'hodoscope de faisceau n'a pas pu être évalué en raison des limitations actuelles des électroniques frontales qui ne permettent pas l'acquisition de débits de données suffisants. La caractérisation des DSSDs en laboratoire et sur faisceau ainsi que les tests de performances du système complet, avec l'ensemble des détecteurs connectés à l'architecture μ -TCA, devront être effectués après qu'une amélioration des cartes frontales ait été opérée.

L'étude de la caméra TEMPORAL a été effectuée en laboratoire dans un premier temps. Ces tests préliminaires ont permis d'évaluer les performances des modules PUMA en termes de résolution en énergie, de résolution spatiale et temporelle, de répétabilité, d'homogénéité de réponse et de capacité de taux de comptage. Les résultats obtenus lors de ces mesures sont en accord, ou proches, de ceux attendus. Par la suite, une carte dédiée à l'injection d'un signal externe dans le système de base a été développée par la société DAMAVAN Imaging. Cette carte a connu plusieurs versions dont le fonctionnement a été vérifié en laboratoire lors de mesures en coïncidence temporelle. Ces mesures ont montré des résolutions temporelles de l'ordre de 300 ps (σ) sans optimisation particulière des seuils et des « walks » des discriminateurs.

Pour terminer, un test en faisceau ayant mis en évidence des résultats prometteurs a été réalisé. En effet, l'utilisation indépendante des modules de la caméra a montré la capacité du système à détecter des décalages de 10 mm d'une cible de PMMA en analysant uniquement les spectres de temps de vol. En revanche, les spectres en énergie mesurés par les deux détecteurs ont montré que la détection des photons de haute énergie est limitée en raison du matériau (CeBr_3) et des dimensions du volume sensible. La conception d'un système de caméra non collimatée ou à collimation purement temporelle, ayant une grande efficacité de détection, pourrait donc être envisagée pour obtenir des profils PG 1D en effectuant des sélections temporelles en fonction de la position sur un alignement de détecteurs, à condition que les taux de comptage admissibles le permettent. Malgré cette limitation, l'acquisition réalisée en configuration caméra Compton a permis de reconstruire un profil PG, corrélé à la position du pic de Bragg, à l'aide d'un algorithme analytique ligne-cône après sélection des événements d'énergie supérieure à 4 MeV. Cependant, l'utilisation des données temps de vol n'a pas été exploitée pour la reconstruction du profil. Un développement de l'algorithme de reconstruction et la réalisation d'une simulation de l'expérience pour estimer les données temporelles attendues devront être effectués lors d'un travail ultérieur. Une amélioration de la géométrie de la caméra pour des acquisitions Compton ainsi que de l'électronique d'acquisition afin d'optimiser la validation des données peuvent également être étudiées.

Enfin, le module « vpgTLE » implémenté dans l'outil GATE/Geant4 a été amélioré au cours de cette thèse. Une méthode de récupération de l'information temps de vol (« Time Tagging ») basée sur l'hypothèse d'une indépendance entre l'énergie et le temps d'émission des PGs a été développée. La vérification de cette hypothèse a été réalisée en étudiant la dispersion du temps d'émission des PGs en fonction de leur énergie par une approche MC analogique sur quelques voxels d'intérêt. Trois cas d'irradiation ont ensuite été simulés pour comparer les spectres temporels obtenus par la méthode « Time Tagging » à ceux produits par la méthode de référence MC analogique. De manière générale, les distributions obtenues montrent un bon accord à l'exception de la zone correspondant à la partie distale du spectre de temps d'émission des PGs. Une légère variation du temps d'émission de ~ 20 ps peut être constatée pour environ 1% des primaires. Cependant, cette observation n'est pas répercutée sur le spectre de distribution temporelle global. Lors de ces tests, une différence sur nombre de PGs produits par rapport à la référence, allant de 0,2 à 0,6%, a pu

être notée. L'étude menée sur l'incertitude statistique liée à la construction de la PGdb a montré que celle-ci n'explique qu'une partie des différences observées. Les autres sources d'incertitudes restent à déterminer. Afin de valider la méthode développée au cours de cette thèse pour son intégration dans une prochaine version de GATE, l'hypothèse d'indépendance énergie-temps d'émission des PGs doit être vérifiée par une étude plus approfondie sur un plus grand nombre de voxels, dans une structure voxélisée.

Pour conclure, les dispositifs étudiés par la collaboration CLaRyS et dans le cadre de cette thèse sont destinés à une utilisation clinique pour le contrôle en ligne pour le parcours des ions. L'intensité typique des faisceaux de protons générés par les cyclotrons et synchro-cyclotrons est de 10^{10} protons·s⁻¹ avec des spots contenant un nombre de protons allant de 10^6 à 10^8 . Au même titre que les autres prototypes développés pour ce champ d'application, des données suffisamment nombreuses et précises doivent être collectées, dans le temps le plus court possible, idéalement à l'échelle d'un spot de faisceau pour identifier un éventuel décalage au plus tôt. Cependant, les performances actuelles des systèmes ne permettent pas de traiter suffisamment de données dans les conditions de traitement actuelles. Les équipes de recherche optimisent leurs systèmes en fonction des évolutions technologiques disponibles mais une possibilité à envisager serait de réduire l'intensité des faisceaux au tout début des traitements, sur les premiers spots de traitement, afin de permettre une meilleure collection des données pour le contrôle de la position du faisceau dans le patient.

Bibliographie

- ACHENBACH, P. et al. (2008). « In-beam tests of scintillating fibre detectors at MAMI and at GSI ». In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 593.3, p. 353 -360. ISSN : 0168-9002. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.nima.2008.05.017>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900208007043> (cf. p. 30).
- ADAMO, G. et al. (mars 2014). « SNR measurements of silicon photomultipliers in the continuous wave regime ». In : sous la dir. de Joel KUBBY et Graham T. REED. San Francisco, California, United States, p. 899019. DOI : [10.1117/12.2039720](https://doi.org/10.1117/12.2039720). URL : <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?doi=10.1117/12.2039720> (visité le 20/07/2022) (cf. p. 50).
- AHLEN, Steven P. (avr. 1982). « Calculation of the relativistic Bloch correction to stopping power ». en. In : *Physical Review A* 25.4, p. 1856-1867. ISSN : 0556-2791. DOI : [10.1103/PhysRevA.25.1856](https://doi.org/10.1103/PhysRevA.25.1856). URL : <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevA.25.1856> (visité le 12/01/2022) (cf. p. 9).
- ALBERTINI, F, E B HUG et A J LOMAX (mai 2010). « The influence of the optimization starting conditions on the robustness of intensity-modulated proton therapy plans ». In : *Physics in Medicine and Biology* 55.10, p. 2863-2878. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/55/10/005](https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/10/005). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/55/10/005> (visité le 22/02/2022) (cf. p. 21).
- ALBINSSON, H (mars 1971). « Decay Curves and Half-lives of Gamma-Emitting States from a Study of Prompt Fission Gamma Radiation ». In : *Physica Scripta* 3.3-4, p. 113-117. ISSN : 0031-8949, 1402-4896. DOI : [10.1088/0031-8949/3/3-4/005](https://doi.org/10.1088/0031-8949/3/3-4/005). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-8949/3/3-4/005> (visité le 05/08/2022) (cf. p. 106).
- ALLEGRI, O. et al. (fév. 2021). « Characterization of a beam-tagging hodoscope for hadrontherapy monitoring ». In : *Journal of Instrumentation* 16.02, P02028-P02028. ISSN : 1748-0221. DOI : [10.1088/1748-0221/16/02/P02028](https://doi.org/10.1088/1748-0221/16/02/P02028). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-0221/16/02/P02028> (visité le 10/01/2022) (cf. p. viii, 30, 41).
- ALTMAN, N. S. (août 1992). « An Introduction to Kernel and Nearest-Neighbor Nonparametric Regression ». en. In : *The American Statistician* 46.3, p. 175-185. ISSN : 0003-1305, 1537-2731. DOI : [10.1080/00031305.1992.10475879](https://doi.org/10.1080/00031305.1992.10475879). URL : <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00031305.1992.10475879> (visité le 20/05/2022) (cf. p. 54).
- ALVAREZ, Luis W. et al. (fév. 1955). « Berkeley Proton Linear Accelerator ». en. In : *Review of Scientific Instruments* 26.2, p. 111-133. ISSN : 0034-6748, 1089-7623. DOI : [10.1063/1.1771253](https://doi.org/10.1063/1.1771253). URL : <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.1771253> (visité le 02/08/2022) (cf. p. 8).
- ALZIMAMI, K. et al. (déc. 2008). « Characterization of LaBr₃: Ce and LaCl₃: Ce scintillators for gamma-ray spectroscopy ». en. In : *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 278.3, p. 755-759. ISSN : 0236-5731, 1588-2780. DOI : [10.1007/s10967-008-1606-6](https://doi.org/10.1007/s10967-008-1606-6). URL : <http://link.springer.com/10.1007/s10967-008-1606-6> (visité le 23/05/2022) (cf. p. xv, 45).
- AMALDI, Ugo, Saverio BRACCINI et Paolo PUGGIONI (jan. 2009). « High Frequency Linacs for Hadrontherapy ». en. In : *Reviews of Accelerator Science and Technology* 02.01, p. 111-131. ISSN : 1793-6268, 1793-8058. DOI : [10.1142/S179362680900020X](https://doi.org/10.1142/S179362680900020X). URL : <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S179362680900020X> (visité le 28/01/2022) (cf. p. 14).

- AMSLER, C. et al. (sept. 2008). « Review of Particle Physics ». en. In : *Physics Letters B* 667.1-5, p. 1-6. ISSN : 03702693. DOI : [10.1016/j.physletb.2008.07.018](https://doi.org/10.1016/j.physletb.2008.07.018). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0370269308008435> (visité le 24/12/2021) (cf. p. 9).
- BALDACCI, F. et al. (mars 2015). « A track length estimator method for dose calculations in low-energy X-ray irradiations: implementation, properties and performance ». en. In : *Zeitschrift für Medizinische Physik* 25.1, p. 36-47. ISSN : 09393889. DOI : [10.1016/j.zemedi.2014.04.001](https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2014.04.001). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939388914000634> (visité le 04/08/2022) (cf. p. 101).
- BARALE, J. et al. (1975). « Performance of the Bevalac ». In : *IEEE Transactions on Nuclear Science* 22.3, p. 1672-1674. ISSN : 0018-9499. DOI : [10.1109/TNS.1975.4327963](https://doi.org/10.1109/TNS.1975.4327963). URL : <http://ieeexplore.ieee.org/document/4327963/> (visité le 02/08/2022) (cf. p. 8).
- BARBARINO, Giancarlo et al. (2012). « High Gain Hybrid Photomultipliers Based on Solid State p-n Junctions in Geiger Mode and Their use in Astroparticle Physics ». en. In : *Physics Procedia* 37, p. 703-708. ISSN : 18753892. DOI : [10.1016/j.phpro.2012.02.419](https://doi.org/10.1016/j.phpro.2012.02.419). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875389212017610> (visité le 21/07/2022) (cf. p. viii, 50).
- BARKAS, Walter H., John N. DYER et Harry H. HECKMAN (1963). « Resolution of the Σ^- -Mass Anomaly ». In : *Phys. Rev. Lett.* 11 (1), p. 26-28. DOI : [10.1103/PhysRevLett.11.26](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.11.26). URL : <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.11.26> (cf. p. 9).
- BARRIENTOS, L. et al. (oct. 2021). « Performance evaluation of MACACO II Compton camera ». en. In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 1014, p. 165702. ISSN : 01689002. DOI : [10.1016/j.nima.2021.165702](https://doi.org/10.1016/j.nima.2021.165702). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900221006872> (visité le 21/03/2022) (cf. p. 27).
- BARRIO, J. et al. (déc. 2018). « Performance improvement tests of MACACO: A Compton telescope based on continuous crystals and SiPMs ». en. In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 912, p. 48-52. ISSN : 01689002. DOI : [10.1016/j.nima.2017.10.033](https://doi.org/10.1016/j.nima.2017.10.033). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900217310938> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 27).
- BAVERSTOCK, K. F. et W. G. BURNS (mars 1976). « Primary production of oxygen from irradiated water as an explanation for decreased radiobiological oxygen enhancement at high LET ». en. In : *Nature* 260.5549, p. 316-318. ISSN : 0028-0836, 1476-4687. DOI : [10.1038/260316a0](https://doi.org/10.1038/260316a0). URL : <http://www.nature.com/articles/260316a0> (visité le 08/02/2022) (cf. p. 19).
- BEDNARZ, Bryan, Juliane DAARTZ et Harald PAGANETTI (déc. 2010). « Dosimetric accuracy of planning and delivering small proton therapy fields ». In : *Physics in Medicine and Biology* 55.24, p. 7425-7438. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/55/24/003](https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/24/003). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/55/24/003> (visité le 15/02/2022) (cf. p. 21).
- BEDNARZ, Bryan et al. (mai 2011). « Uncertainties and correction methods when modeling passive scattering proton therapy treatment heads with Monte Carlo ». In : *Physics in Medicine and Biology* 56.9, p. 2837-2854. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/56/9/013](https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/9/013). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/56/9/013> (visité le 15/02/2022) (cf. p. 21).
- BELLI, M. et al. (jan. 1989). « RBE-LET Relationship for the Survival of V79 Cells Irradiated with Low Energy Protons ». en. In : *International Journal of Radiation Biology* 55.1, p. 93-104. ISSN : 0955-3002, 1362-3095. DOI : [10.1080/09553008914550101](https://doi.org/10.1080/09553008914550101). URL : <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09553008914550101> (visité le 04/02/2022) (cf. p. 17).
- BERGER, M. J. et al. (avr. 2016). « Report 49 ». In : *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* os25.2, NP-NP. ISSN : 1473-6691. DOI : [10.1093/jicru/os25.2.Report49](https://doi.org/10.1093/jicru/os25.2.Report49). eprint : <https://academic.oup.com/jicru/article-pdf/os25/2/NP/9587198/jicruos25-NP.pdf>. URL : <https://doi.org/10.1093/jicru/os25.2.Report49> (cf. p. 9, 21).

- BERT, C et M DURANTE (août 2011). « Motion in radiotherapy: particle therapy ». In : *Physics in Medicine and Biology* 56.16, R113-R144. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/56/16/R01](https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/16/R01). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/56/16/R01> (visité le 31/01/2022) (cf. p. 15).
- BETHE, H. A. (mars 1953). « Molière's Theory of Multiple Scattering ». en. In : *Physical Review* 89.6, p. 1256-1266. ISSN : 0031-899X. DOI : [10.1103/PhysRev.89.1256](https://doi.org/10.1103/PhysRev.89.1256). URL : <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.89.1256> (visité le 17/01/2022) (cf. p. 11).
- BODGI, Larry et al. (avr. 2016). « Mathematical models of radiation action on living cells: From the target theory to the modern approaches. A historical and critical review ». en. In : *Journal of Theoretical Biology* 394, p. 93-101. ISSN : 00225193. DOI : [10.1016/j.jtbi.2016.01.018](https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2016.01.018). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022519316000515> (visité le 03/02/2022) (cf. p. 16).
- BOWMAN, J. D., W. J. SWIATECKI et C. F. TSANG (juill. 1973). « ABRASION AND ABLATION OF HEAVY IONS ». In : (cf. p. 11).
- BRACCINI, S et al. (2012). « A beam monitor detector based on doped silica and optical fibres ». In : *Journal of Instrumentation* 7.02, T02001-T02001. DOI : [10.1088/1748-0221/7/02/t02001](https://doi.org/10.1088/1748-0221/7/02/t02001). URL : <https://doi.org/10.1088/1748-0221/7/02/t02001> (cf. p. 30).
- CACHEMICHE, J.-P. et al. (2010). « Study for the LHCb upgrade read-out board ». In : *J. Instrum.* 5.12, p. C12036 (cf. p. 39).
- CAEN (2017). *Mod. N840-N841 8-16 Channel Leading Edge Discriminator*. CAEN (cf. p. 86).
- CAPLAN, C. et al. (2019). « A μ TCA Back-End Firmware for Data Acquisition and Slow Control of the CLaRyS Compton Camera ». In : *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*, p. 1-4 (cf. p. 39).
- CAPORASO, George J. et al. (2011). « Status Of The Dielectric Wall Accelerator For Proton Therapy ». In : Fort Worth, Texas, (USA), p. 369-373. DOI : [10.1063/1.3586122](https://doi.org/10.1063/1.3586122). URL : <http://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.3586122> (visité le 28/01/2022) (cf. p. 14).
- CARLIER, Bram et al. (mars 2020). « Proton range verification with ultrasound imaging using injectable radiation sensitive nanodroplets: a feasibility study ». In : *Physics in Medicine & Biology* 65.6, p. 065013. ISSN : 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/ab7506](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab7506). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ab7506> (visité le 04/04/2022) (cf. p. 35).
- CASSETTA, Roberto et al. (avr. 2019). « Accuracy of low-dose proton CT image registration for pre-treatment alignment verification in reference to planning proton CT ». en. In : *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 20.4, p. 83-90. ISSN : 1526-9914, 1526-9914. DOI : [10.1002/acm2.12565](https://doi.org/10.1002/acm2.12565). URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acm2.12565> (visité le 18/02/2022) (cf. p. 20).
- CHADWICK, K H et H P LEENHOUTS (1973). « A molecular theory of cell survival ». In : *Physics in Medicine and Biology* 18.1, p. 78-87. DOI : [10.1088/0031-9155/18/1/007](https://doi.org/10.1088/0031-9155/18/1/007). URL : <https://doi.org/10.1088/0031-9155/18/1/007> (cf. p. 16).
- CHANG, David S. et al. (2014). « Oxygen Effect, Relative Biological Effectiveness and Linear Energy Transfer ». en. In : *Basic Radiotherapy Physics and Biology*. Cham : Springer International Publishing, p. 235-240. ISBN : 978-3-319-06840-4 978-3-319-06841-1. DOI : [10.1007/978-3-319-06841-1_22](https://doi.org/10.1007/978-3-319-06841-1_22). URL : http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-06841-1_22 (visité le 08/02/2022) (cf. p. vii, 18).
- CHEN, X. et al. (2017). « A Data Acquisition System for a Beam-Tagging Hodoscope used in Hadrontherapy Monitoring ». In : *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. IEEE, p. 1-4 (cf. p. 39, 43).
- CHEN, X. et al. (2019). « A Time-Of-Flight Gamma Camera Data Acquisition System for Hadrontherapy Monitoring ». In : *IEEE MIC*. Manchester, United Kingdom (cf. p. 39).
- CHVETSOV, Alexei V et Sandra L PAIGE (mars 2010). « The influence of CT image noise on proton range calculation in radiotherapy planning ». In : *Physics in Medicine and Biology* 55.6, N141-N149. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/55/6/N01](https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/6/N01). URL : <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/6/N01>

- [//iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/55/6/N01](https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/55/6/N01) (visité le 15/02/2022) (cf. p. 21).
- CIVIDEC INSTRUMENTATION (2022). *C2 BROADBAND AMPLIFIER, 2 GHz, 40 dB*. CIVIDEC Instrumentation (cf. p. 88).
- COLLOT, Johann et al. (jan. 2018). « Production and characterization of large-size diamond detectors for particle tracking and medical applications ». en. In : *Proceedings of The European Physical Society Conference on High Energy Physics — PoS(EPS-HEP2017)*. Venice, Italy : Sissa Medialab, p. 781. DOI : [10.22323/1.314.0781](https://doi.org/10.22323/1.314.0781). URL : <https://pos.sissa.it/314/781> (visité le 11/04/2022) (cf. p. 30).
- CUNHA, M et al. (fév. 2017). « NanOx, a new model to predict cell survival in the context of particle therapy ». In : *Physics in Medicine and Biology* 62.4, p. 1248-1268. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/aa54c9](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa54c9). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aa54c9> (visité le 11/02/2022) (cf. p. 19).
- CURTONI, S. et al. (nov. 2021). « Performance of CVD diamond detectors for single ion beam-tagging applications in hadrontherapy monitoring ». en. In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 1015, p. 165757. ISSN : 01689002. DOI : [10.1016/j.nima.2021.165757](https://doi.org/10.1016/j.nima.2021.165757). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900221007427> (visité le 10/04/2022) (cf. p. 30, 89).
- CURTONI, Sébastien (2020). « Développement d'un démonstrateur d'hodoscope faisceau en diamant pour le contrôle en ligne du parcours des ions en hadronthérapie ». Thèse de doctorat dirigée par Gallin-Martel, Marie-Laure Physique appliquée Université Grenoble Alpes 2020. Thèse de doct. URL : <http://www.theses.fr/2020GRALY045> (cf. p. 30).
- DAHOUMANE, M. et al. (nov. 2014). « A Low Noise and High Dynamic Range CMOS Integrated Electronics associated with Double Sided Silicon Strip Detectors for a Compton Camera gamma-ray Detecting System ». In : *NSS-MIC*. Proceeding of NSS-MIC 2014. Seattle, United States. URL : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01131450> (cf. p. 43).
- DAL BELLO, Riccardo et al. (mai 2020). « Prompt gamma spectroscopy for absolute range verification of ^{12}C ions at synchrotron-based facilities ». In : *Physics in Medicine & Biology* 65.9, p. 095010. ISSN : 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/ab7973](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab7973). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ab7973> (visité le 23/03/2022) (cf. p. 30).
- DAM, Herman T van et al. (juill. 2011). « A practical method for depth of interaction determination in monolithic scintillator PET detectors ». In : *Physics in Medicine and Biology* 56.13, p. 4135-4145. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/56/13/025](https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/13/025). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/56/13/025> (visité le 18/08/2022) (cf. p. 99).
- DENG, S. et al. (2013). « Very fast front end ASIC associated with multi-anode PMTs for a scintillating-fibre beam hodoscope ». en. In : *J. Instrum.* **8**.01, p. C01047. (Visité le 01/11/2015) (cf. p. 39).
- DRAEGER, E et al. (jan. 2018). « 3D prompt gamma imaging for proton beam range verification ». In : *Physics in Medicine & Biology* 63.3, p. 035019. ISSN : 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/aaa203](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaa203). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aaa203> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 27).
- DURANTE, Marco et Harald PAGANETTI (sept. 2016). « Nuclear physics in particle therapy: a review ». In : *Reports on Progress in Physics* 79.9. Hadrontherapie avantagée du point de vue de la physique nucléaire. Cependant, cette technique est controversée en raison de son coût élevé et du manque d'études cliniques prouvant ses bénéfices par rapport aux X., p. 096702. ISSN : 0034-4885, 1361-6633. DOI : [10.1088/0034-4885/79/9/096702](https://doi.org/10.1088/0034-4885/79/9/096702). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0034-4885/79/9/096702> (visité le 21/12/2021) (cf. p. 15).
- EICKHOFF, Hartmut, Udo WEINRICH et Jose ALONSO (2012). « Design Criteria for Medical Accelerators ». In : *Ion Beam Therapy*. Sous la dir. d'Ute LINZ. T. 320. Series Title: Biological and Medical

- Physics, Biomedical Engineering. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, p. 325-343. ISBN : 978-3-642-21413-4 978-3-642-21414-1. DOI : [10.1007/978-3-642-21414-1_20](https://doi.org/10.1007/978-3-642-21414-1_20). URL : http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-21414-1_20 (visité le 31/01/2022) (cf. p. 15).
- EICKHOFF, Hartmut et al. (juin 1999). « The GSI Cancer Therapy Project ». en. In : *Strahlentherapie und Onkologie* 175.S2, p. 21-24. ISSN : 0179-7158, 1439-099X. DOI : [10.1007/BF03038880](https://doi.org/10.1007/BF03038880). URL : <http://link.springer.com/10.1007/BF03038880> (visité le 02/08/2022) (cf. p. 8).
- EKELHOF, Robert Jan (2016). « Studies for the LHCb SciFi Tracker - Development of Modules from Scintillating Fibres and Tests of their Radiation Hardness ». Presented 18 May 2016. URL : <https://cds.cern.ch/record/2212494> (cf. p. 78).
- EL KANAWATI, W et al. (oct. 2015). « Monte Carlo simulation of prompt γ -ray emission in proton therapy using a specific track length estimator ». In : *Physics in Medicine and Biology* 60.20, p. 8067-8086. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/60/20/8067](https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/20/8067). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/60/20/8067> (visité le 15/04/2022) (cf. p. 101, 102).
- ENGHARDT, W. et al. (déc. 2004). « Dose quantification from in-beam positron emission tomography ». en. In : *Radiotherapy and Oncology* 73, S96-S98. ISSN : 01678140. DOI : [10.1016/S0167-8140\(04\)80024-0](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(04)80024-0). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814004800240> (visité le 09/03/2022) (cf. p. 34).
- ESPAÑA, Samuel et Harald PAGANETTI (déc. 2010). « The impact of uncertainties in the CT conversion algorithm when predicting proton beam ranges in patients from dose and PET-activity distributions ». In : *Physics in Medicine and Biology* 55.24, p. 7557-7571. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/55/24/011](https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/24/011). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/55/24/011> (visité le 15/02/2022) (cf. p. 21).
- (juill. 2011). « Uncertainties in planned dose due to the limited voxel size of the planning CT when treating lung tumors with proton therapy ». In : *Physics in Medicine and Biology* 56.13, p. 3843-3856. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/56/13/007](https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/13/007). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/56/13/007> (visité le 15/02/2022) (cf. p. 21).
- ESSEN, C.F. von et al. (sept. 1987). « Long-term results of pion therapy at Los Alamos ». en. In : *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 13.9, p. 1389-1398. ISSN : 03603016. DOI : [10.1016/0360-3016\(87\)90235-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(87)90235-5). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0360301687902355> (visité le 23/12/2021) (cf. p. 8).
- FARINA, E. et al. (2015). « Geant4 simulation for a study of a possible use of carbon ion pencil beams for the treatment of ocular melanomas with the active scanning system at CNAO ». In : *Journal of Physics: Conference Series* 664.7, p. 072048. DOI : [10.1088/1742-6596/664/7/072048](https://doi.org/10.1088/1742-6596/664/7/072048). URL : <https://doi.org/10.1088/1742-6596/664/7/072048> (cf. p. vii, 10).
- FERRERO, Veronica et al. (nov. 2018). « Double-Field Hadrontherapy Treatment Monitoring With the INSIDE In-Beam PET Scanner: Proof of Concept ». In : *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences* 2.6, p. 588-593. ISSN : 2469-7311, 2469-7303. DOI : [10.1109/TRPMS.2018.2870478](https://doi.org/10.1109/TRPMS.2018.2870478). URL : <https://ieeexplore.ieee.org/document/8466012/> (visité le 24/02/2022) (cf. p. 34).
- FIRESTONE, R B et al. (1997). *The 8th edition of the Table of Isotopes* (cf. p. 106).
- FONTANA, M. et al. (août 2018). « Large surface gamma cameras for medical imaging: characterization of the bismuth germanate blocks ». In : *Journal of Instrumentation* 13.08, P08018-P08018. ISSN : 1748-0221. DOI : [10.1088/1748-0221/13/08/P08018](https://doi.org/10.1088/1748-0221/13/08/P08018). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-0221/13/08/P08018> (visité le 19/07/2022) (cf. p. 45).
- FONTANA, M. et al. (mars 2020). « Monitoring Ion Beam Therapy With a Compton Camera: Simulation Studies of the Clinical Feasibility ». In : *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences* 4.2, p. 218-232. ISSN : 2469-7311, 2469-7303. DOI : [10.1109/TRPMS.2019.2933985](https://doi.org/10.1109/TRPMS.2019.2933985). URL : <https://ieeexplore.ieee.org/document/8792199/> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 28).

- FONTANA, Mattia (déc. 2018a). « Tests and characterization of gamma cameras for medical applications ». Theses. Université de Lyon. URL : <https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-02017992> (cf. p. 36).
- (2018b). « Tests and characterization of gamma cameras for medical applications ». Thèse de doctorat dirigée par Testa, Étienne et Létang, Jean-Michel Physique médicale Lyon 2018. Thèse de doct. URL : <http://www.theses.fr/2018LYSE1285> (cf. p. 38, 45, 55, 59, 71).
- FOWLER, P. H. et D. H. PERKINS (fév. 1961). « The Possibility of Therapeutic Applications of Beams of Negative π -Mesons ». en. In : *Nature* 189.4764, p. 524-528. ISSN : 0028-0836, 1476-4687. DOI : [10.1038/189524a0](https://doi.org/10.1038/189524a0). URL : <https://www.nature.com/articles/189524a0> (visité le 25/01/2022) (cf. p. 8).
- FRACH, T. et al. (oct. 2009). « The digital silicon photomultiplier — Principle of operation and intrinsic detector performance ». In : *2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*. Orlando, FL : IEEE, p. 1959-1965. ISBN : 978-1-4244-3961-4. DOI : [10.1109/NSSMIC.2009.5402143](https://doi.org/10.1109/NSSMIC.2009.5402143). URL : <http://ieeexplore.ieee.org/document/5402143/> (visité le 12/05/2022) (cf. p. 50).
- FRACH, T et al. (oct. 2010). « The digital silicon photomultiplier — System architecture and performance evaluation ». In : *IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference*. Knoxville, TN : IEEE, p. 1722-1727. ISBN : 978-1-4244-9106-3. DOI : [10.1109/NSSMIC.2010.5874069](https://doi.org/10.1109/NSSMIC.2010.5874069). URL : <http://ieeexplore.ieee.org/document/5874069/> (visité le 12/05/2022) (cf. p. 50).
- GALLIN-MARTEL, M.-L. et al. (2018). « A large area diamond-based beam tagging hodoscope for ion therapy monitoring ». In : *EPJ Web of Conferences* 170. Sous la dir. d'A. LYOUSSI et al., p. 09005. ISSN : 2100-014X. DOI : [10.1051/epjconf/201817009005](https://doi.org/10.1051/epjconf/201817009005). (Visité le 27/06/2022) (cf. p. 88).
- GALLIN-MARTEL, M. L. et al. (sept. 2021). « Characterization of Diamond and Silicon Carbide Detectors With Fission Fragments ». In : *Frontiers in Physics* 9, p. 732730. ISSN : 2296-424X. DOI : [10.3389/fphy.2021.732730](https://doi.org/10.3389/fphy.2021.732730). (Visité le 27/06/2022) (cf. p. 88).
- GENSHEIMER, Michael F et al. (sept. 2010). « In Vivo Proton Beam Range Verification Using Spine MRI Changes ». en. In : *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 78.1, p. 268-275. ISSN : 03603016. DOI : [10.1016/j.ijrobp.2009.11.060](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.11.060). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609036347> (visité le 04/04/2022) (cf. p. 34).
- GOLDHABER, A.S. (déc. 1974). « Statistical models of fragmentation processes ». en. In : *Physics Letters B* 53.4, p. 306-308. ISSN : 03702693. DOI : [10.1016/0370-2693\(74\)90388-8](https://doi.org/10.1016/0370-2693(74)90388-8). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0370269374903888> (visité le 19/01/2022) (cf. p. 11).
- GOLNIK, C. et al. (juin 2016). « Tests of a Compton imaging prototype in a monoenergetic 4.44 MeV photon field—a benchmark setup for prompt gamma-ray imaging devices ». In : *Journal of Instrumentation* 11.06, P06009-P06009. ISSN : 1748-0221. DOI : [10.1088/1748-0221/11/06/P06009](https://doi.org/10.1088/1748-0221/11/06/P06009). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-0221/11/06/P06009> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 27).
- GOLNIK, Christian et al. (sept. 2014). « Range assessment in particle therapy based on prompt γ -ray timing measurements ». In : *Physics in Medicine and Biology* 59.18, p. 5399-5422. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/59/18/5399](https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/18/5399). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/59/18/5399> (visité le 28/03/2022) (cf. p. viii, 31, 32).
- GONG, Chun-hui et al. (juin 2017). « Optimization of the Compton camera for measuring prompt gamma rays in boron neutron capture therapy ». en. In : *Applied Radiation and Isotopes* 124, p. 62-67. ISSN : 09698043. DOI : [10.1016/j.apradiso.2017.03.014](https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2017.03.014). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969804316309320> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 28).
- GOODMAN, G.B. et al. (déc. 1982). « Pions, Vancouver ». en. In : *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 8.12. Utilisation des pions a Vancouver pour le traitement de patients,

- p. 2187-2190. ISSN : 03603016. DOI : [10.1016/0360-3016\(82\)90568-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(82)90568-5). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0360301682905685> (visité le 21/12/2021) (cf. p. 8).
- GRAFFMAN, S., A. BRAHME et B. LARSSON (déc. 1985). « Proton radiotherapy with the Uppsala cyclotron. Experience and plans ». eng. In : *Strahlentherapie* 161.12, p. 764-770. ISSN : 0039-2073 (cf. p. 8).
- GUNZERT-MARX, K et al. (juill. 2008). « Secondary beam fragments produced by 200 MeV $u^{-1} {}^{12}C$ ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy ». In : *New Journal of Physics* 10.7, p. 075003. ISSN : 1367-2630. DOI : [10.1088/1367-2630/10/7/075003](https://doi.org/10.1088/1367-2630/10/7/075003). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1367-2630/10/7/075003> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 23).
- HAETTNER, E et al. (déc. 2013). « Experimental study of nuclear fragmentation of 200 and 400 MeV/ $u^{-1} {}^{12}C$ ions in water for applications in particle therapy ». In : *Physics in Medicine and Biology* 58.23, p. 8265-8279. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/58/23/8265](https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/23/8265). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/58/23/8265> (visité le 18/01/2022) (cf. p. vii, 12).
- HAWKINS, Roland B. (juill. 1998). « A microdosimetric-kinetic theory of the dependence of the RBE for cell death on LET ». en. In : *Medical Physics* 25.7, p. 1157-1170. ISSN : 00942405. DOI : [10.1118/1.598307](https://doi.org/10.1118/1.598307). URL : <http://doi.wiley.com/10.1118/1.598307> (visité le 26/06/2022) (cf. p. 19).
- HENRIQUET, P et al. (juill. 2012). « Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study ». In : *Physics in Medicine and Biology* 57.14, p. 4655-4669. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/57/14/4655](https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/14/4655). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/57/14/4655> (visité le 02/08/2022) (cf. p. 22).
- HIGHLAND, Virgil L. (1975). « Some practical remarks on multiple scattering ». In : *Nuclear Instruments and Methods* 129.2, p. 497-499. ISSN : 0029-554X. DOI : [https://doi.org/10.1016/0029-554X\(75\)90743-0](https://doi.org/10.1016/0029-554X(75)90743-0). URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0029554X75907430> (cf. p. 11).
- HIRAOKA, T et al. (juin 1994). « Energy loss of 70 MeV protons in tissue-substitute materials ». In : *Physics in Medicine and Biology* 39.6, p. 983-991. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/39/6/005](https://doi.org/10.1088/0031-9155/39/6/005). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/39/6/005> (visité le 15/02/2022) (cf. p. 21).
- HIRASAWA, M et T TOMITANI (avr. 2003). « An analytical image reconstruction algorithm to compensate for scattering angle broadening in Compton cameras ». In : *Physics in Medicine and Biology* 48.8, p. 1009-1026. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/48/8/304](https://doi.org/10.1088/0031-9155/48/8/304). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/48/8/304> (visité le 14/07/2022) (cf. p. 28).
- HISHIKAWA, Yoshio et al. (août 2002). « Usefulness of positron-emission tomographic images after proton therapy ». en. In : *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 53.5, p. 1388-1391. ISSN : 03603016. DOI : [10.1016/S0360-3016\(02\)02887-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02887-0). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301602028870> (visité le 28/02/2022) (cf. p. 33).
- HOFFMANN, Scott E (nov. 2017). « Prediction of deviations from the Rutherford formula for low-energy Coulomb scattering of wavepackets ». In : *Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics* 50.21, p. 215302. ISSN : 0953-4075, 1361-6455. DOI : [10.1088/1361-6455/aa8d9f](https://doi.org/10.1088/1361-6455/aa8d9f). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6455/aa8d9f> (visité le 17/01/2022) (cf. p. 10).
- HOFVERBERG, P et al. (juin 2022). « A 60 MeV proton beam-line dedicated to research and development programs ». en. In : *Applied Radiation and Isotopes* 184, p. 110190. ISSN : 09698043. DOI : [10.1016/j.apradiso.2022.110190](https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2022.110190). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969804322000896> (visité le 09/05/2022) (cf. p. 73).

- HORIKAWA, S et al. (2004). « Development of a scintillating-fibre detector with position-sensitive photomultipliers for high-rate experiments ». In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 516.1, p. 34 -49. ISSN : 0168-9002. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.nima.2003.07.038>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900203024100> (cf. p. 30).
- HUESO-GONZÁLEZ, F et al. (sept. 2015a). « Comparison of LSO and BGO block detectors for prompt gamma imaging in ion beam therapy ». In : *Journal of Instrumentation* 10.09, P09015-P09015. ISSN : 1748-0221. DOI : [10.1088/1748-0221/10/09/P09015](https://doi.org/10.1088/1748-0221/10/09/P09015). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-0221/10/09/P09015> (visité le 19/07/2022) (cf. p. 45).
- HUESO-GONZÁLEZ, Fernando et al. (août 2015b). « First test of the prompt gamma ray timing method with heterogeneous targets at a clinical proton therapy facility ». In : *Physics in Medicine and Biology* 60.16, p. 6247-6272. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/60/16/6247](https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/16/6247). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/60/16/6247> (visité le 28/03/2022) (cf. p. 31).
- HUESO-GONZÁLEZ, Fernando et al. (sept. 2018). « A full-scale clinical prototype for proton range verification using prompt gamma-ray spectroscopy ». In : *Physics in Medicine & Biology* 63.18, p. 185019. ISSN : 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/aad513](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aad513). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aad513> (visité le 23/03/2022) (cf. p. 30).
- HÜFNER, J., K. SCHÄFER et B. SCHÜRMAN (1975). « Abrasion-ablation in reactions between relativistic heavy ions ». In : *Phys. Rev. C* 12 (6), p. 1888-1898. DOI : [10.1103/PhysRevC.12.1888](https://doi.org/10.1103/PhysRevC.12.1888). URL : <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevC.12.1888> (cf. p. 11).
- HUISMAN, Brent F B et al. (nov. 2016). « Accelerated prompt gamma estimation for clinical proton therapy simulations ». In : *Physics in Medicine and Biology* 61.21, p. 7725-7743. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/61/21/7725](https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/21/7725). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/61/21/7725> (visité le 04/08/2022) (cf. p. xii, 101-105, 108, 109, 111, 116).
- HUMM, John L., Anatoly ROSENFELD et Alberto DEL GUERRA (nov. 2003). « From PET detectors to PET scanners ». en. In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 30.11, p. 1574-1597. ISSN : 1619-7070, 1619-7089. DOI : [10.1007/s00259-003-1266-2](https://doi.org/10.1007/s00259-003-1266-2). URL : <http://link.springer.com/10.1007/s00259-003-1266-2> (visité le 23/05/2022) (cf. p. xv, 45).
- HÄLG, R A et al. (mai 2014). « Measurements of the neutron dose equivalent for various radiation qualities, treatment machines and delivery techniques in radiation therapy ». In : *Physics in Medicine and Biology* 59.10, p. 2457-2468. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/59/10/2457](https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/10/2457). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/59/10/2457> (visité le 08/02/2022) (cf. p. 18).
- HÜNEMOHR, Nora et al. (mai 2014). « Tissue decomposition from dual energy CT data for MC based dose calculation in particle therapy: Tissue decomposition from DECT for MC-based dose calculation ». en. In : *Medical Physics* 41.6Part1, p. 061714. ISSN : 00942405. DOI : [10.1118/1.4875976](https://doi.org/10.1118/1.4875976). URL : <http://doi.wiley.com/10.1118/1.4875976> (visité le 18/02/2022) (cf. p. 20).
- IAEA (2008). *Relative Biological Effectiveness in Ion Beam Therapy*. Technical Reports Series 461. Vienna: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. ISBN : 978-92-0-107807-0. URL : <https://www.iaea.org/publications/7682/relative-biological-effectiveness-in-ion-beam-therapy> (cf. p. 19).
- ILTIS, Alain et Hichem SNOUSSI (août 2015). « The Temporal PET Camera: A New Concept With High Spatial and Timing Resolution for PET Imaging ». en. In : *Journal of Imaging* 1.1, p. 45-59. ISSN : 2313-433X. DOI : [10.3390/jimaging1010045](https://doi.org/10.3390/jimaging1010045). URL : <http://www.mdpi.com/2313-433X/1/1/45> (visité le 11/05/2022) (cf. p. 48).
- ILTIS, Alain et al. (oct. 2016). « Temporal imaging: Observation and localization of a Compton effect inside a 20 mm monolithic LYSO plate with a Philips digital Si-PM ». In : *2016 IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor De-*

- tector Workshop (NSS/MIC/RTSD)*. Strasbourg : IEEE, p. 1-2. ISBN : 978-1-5090-1642-6. DOI : [10.1109/NSSMIC.2016.8069801](https://doi.org/10.1109/NSSMIC.2016.8069801). URL : <https://ieeexplore.ieee.org/document/8069801/> (visité le 25/07/2022) (cf. p. 48).
- INANIWA, Taku et al. (2015). « Reformulation of a clinical-dose system for carbon-ion radiotherapy treatment planning at the National Institute of Radiological Sciences, Japan ». In : *Physics in Medicine and Biology* 60.8, p. 3271-3286. DOI : [10.1088/0031-9155/60/8/3271](https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/3271). URL : <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/3271> (cf. p. 19).
- INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2016). *Protonthérapie, indications et capacité de traitement*. Rapp. tech. Institut National du Cancer (cf. p. 8).
- JACQUET, Maxime et al. (juill. 2021). « A time-of-flight-based reconstruction for real-time prompt-gamma imaging in proton therapy ». In : *Physics in Medicine & Biology* 66.13, p. 135003. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/ac03ca](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac03ca). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ac03ca> (visité le 03/04/2022) (cf. p. 33, 107).
- JONES, Bleddyn (juill. 2016). « Why RBE must be a variable and not a constant in proton therapy ». en. In : *The British Journal of Radiology* 89.1063, p. 20160116. ISSN : 0007-1285, 1748-880X. DOI : [10.1259/bjr.20160116](https://doi.org/10.1259/bjr.20160116). URL : <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20160116> (visité le 10/02/2022) (cf. p. 19).
- JONES, Dan et al. (2007). « ICRU Report No. 78, Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy. » In : (cf. p. 19).
- JORAM, Christian et al. (2015). *LHCb Scintillating Fibre Tracker Engineering Design Review Report: Fibres, Mats and Modules*. Rapp. tech. Geneva : CERN. URL : <https://cds.cern.ch/record/2004811> (cf. p. 78).
- KANAI, Tatsuaki, Kiyomitsu KAWACHI et Takeshi HIRAOKA (avr. 1991). « An irradiation facility and a beam simulation program for proton radiation therapy ». en. In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 302.1, p. 158-164. ISSN : 01689002. DOI : [10.1016/0168-9002\(91\)90505-K](https://doi.org/10.1016/0168-9002(91)90505-K). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/016890029190505K> (visité le 25/06/2022) (cf. p. 15).
- KANAI, Tatsuaki et al. (avr. 1999). « Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy ». en. In : *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 44.1, p. 201-210. ISSN : 03603016. DOI : [10.1016/S0360-3016\(98\)00544-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00544-6). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301698005446> (visité le 02/08/2022) (cf. p. 8).
- KASPER, Jonas et al. (août 2020). « The SiFi-CC project – Feasibility study of a scintillation-fiber-based Compton camera for proton therapy monitoring ». en. In : *Physica Medica* 76, p. 317-325. ISSN : 11201797. DOI : [10.1016/j.ejmp.2020.07.013](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.07.013). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179720301733> (visité le 21/03/2022) (cf. p. 28).
- KAVANAGH, J. N. et al. (déc. 2013). « Antiproton induced DNA damage: proton like in flight, carbon-ion like near rest ». en. In : *Scientific Reports* 3.1, p. 1770. ISSN : 2045-2322. DOI : [10.1038/srep01770](https://doi.org/10.1038/srep01770). URL : <http://www.nature.com/articles/srep01770> (visité le 25/01/2022) (cf. p. 8).
- KEIL, E., A. M. SESSLER et D. TRBOJEVIC (2007). « Hadron cancer therapy complex using nonscaling fixed field alternating gradient accelerator and gantry design ». In : *Phys. Rev. ST Accel. Beams* 10 (5), p. 054701. DOI : [10.1103/PhysRevSTAB.10.054701](https://doi.org/10.1103/PhysRevSTAB.10.054701). URL : <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevSTAB.10.054701> (cf. p. 14).
- KELLERER, A. M. et H. D. ROSSI (1974). « The theory of dual radiation action ». In : *Current topics in radiation research* (cf. p. 16).
- KELLETER, Laurent et al. (fév. 2017). « Spectroscopic study of prompt-gamma emission for range verification in proton therapy ». en. In : *Physica Medica* 34, p. 7-17. ISSN : 11201797. DOI : [10.1016/j.ejmp.2017.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.01.003). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179717300030> (visité le 09/05/2022) (cf. p. 73).

- KIM, Jong-Won (oct. 2009). « Pinhole Camera Measurements of Prompt Gamma-rays for Detection of Beam Range Variation in Proton Therapy ». en. In : *Journal of the Korean Physical Society* 55.4, p. 1673-1676. ISSN : 0374-4884. DOI : [10.3938/jkps.55.1673](https://doi.org/10.3938/jkps.55.1673). URL : <http://www.jkps.or.kr/journal/DOIx.php?id=10.3938/jkps.55.1673> (visité le 18/03/2022) (cf. p. 25).
- KIM, Jung-in, Jong Min PARK et Hong-Gyun WU (sept. 2020). « Carbon Ion Therapy: A Review of an Advanced Technology ». en. In : *Progress in Medical Physics* 31.3, p. 71-80. ISSN : 2508-4445, 2508-4453. DOI : [10.14316/pmp.2020.31.3.71](https://doi.org/10.14316/pmp.2020.31.3.71). URL : <http://www.progmedphys.org/journal/view.html?doi=10.14316/pmp.2020.31.3.71> (visité le 25/01/2022) (cf. p. vii, 10).
- KNOPF, Antje-Christin et Antony LOMAX (août 2013). « *In vivo* proton range verification: a review ». In : *Physics in Medicine and Biology* 58.15, R131-R160. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/58/15/R131](https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/15/R131). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/58/15/R131> (visité le 14/02/2022) (cf. p. vii, 20).
- KNUDSEN, Helge V. et al. (fév. 2008). « Antiproton therapy ». en. In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 266.3, p. 530-534. ISSN : 0168583X. DOI : [10.1016/j.nimb.2007.12.035](https://doi.org/10.1016/j.nimb.2007.12.035). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X07018083> (visité le 25/01/2022) (cf. p. 8).
- KOIDE, Ayako et al. (déc. 2018). « Precision imaging of 4.4 MeV gamma rays using a 3-D position sensitive Compton camera ». en. In : *Scientific Reports* 8.1, p. 8116. ISSN : 2045-2322. DOI : [10.1038/s41598-018-26591-2](https://doi.org/10.1038/s41598-018-26591-2). URL : <http://www.nature.com/articles/s41598-018-26591-2> (visité le 21/03/2022) (cf. p. 28).
- KOZLOVSKY, Benzion, Ronald J. MURPHY et Reuven RAMATY (2002). « Nuclear Deexcitation Gamma-Ray Lines from Accelerated Particle Interactions ». In : *The Astrophysical Journal Supplement Series* 141.2, p. 523-541. DOI : [10.1086/340545](https://doi.org/10.1086/340545) (cf. p. 106).
- KRAFT, G (2000). « Tumor therapy with heavy charged particles ». en. In : *Progress in Particle and Nuclear Physics* 45, S473-S544. ISSN : 01466410. DOI : [10.1016/S0146-6410\(00\)00112-5](https://doi.org/10.1016/S0146-6410(00)00112-5). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146641000001125> (visité le 23/06/2022) (cf. p. 12).
- KRIMMER, J. et al. (avr. 2017). « A cost-effective monitoring technique in particle therapy via uncollimated prompt gamma peak integration ». en. In : *Applied Physics Letters* 110.15, p. 154102. ISSN : 0003-6951, 1077-3118. DOI : [10.1063/1.4980103](https://doi.org/10.1063/1.4980103). URL : <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.4980103> (visité le 30/03/2022) (cf. p. 32).
- KRIMMER, J et al. (2018). « Prompt-gamma monitoring in hadrontherapy: A review ». In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 878, p. 58-73. DOI : [10.1016/j.nima.2017.07.063](https://doi.org/10.1016/j.nima.2017.07.063) (cf. p. vii, viii, xv, 16, 22-24, 31).
- KRÄMER, M et M SCHOLZ (2000). « Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: calculation and optimization of biologically effective dose ». In : *Physics in Medicine and Biology* 45.11, p. 3319-3330. DOI : [10.1088/0031-9155/45/11/314](https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/11/314). URL : <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/11/314> (cf. p. 19).
- KUMAZAKI, Y. et al. (nov. 2007). « Determination of the mean excitation energy of water from proton beam ranges ». en. In : *Radiation Measurements* 42.10, p. 1683-1691. ISSN : 13504487. DOI : [10.1016/j.radmeas.2007.10.019](https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2007.10.019). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S135044870700409X> (visité le 15/02/2022) (cf. p. 21).
- KURFESS, J. D. (2000). « Considerations for the next Compton telescope mission ». en. In : *AIP Conference Proceedings*. T. 510. ISSN: 0094243X. Portsmouth, New Hampshire (USA) : AIP, p. 789-793. DOI : [10.1063/1.1303306](https://doi.org/10.1063/1.1303306). URL : <http://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.1303306> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 26).
- LAWRENCE, Ernest O. et M. Stanley LIVINGSTON (1932). « The Production of High Speed Light Ions Without the Use of High Voltages ». In : *Phys. Rev.* 40 (1), p. 19-35. DOI : [10.1103/PhysRev.40.19](https://doi.org/10.1103/PhysRev.40.19). URL : <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.40.19> (cf. p. 13).

- LECOQ, Paul, Alexander GEKTIK et Mikhail KORZHIK (2017). « How User's Requirements Influence the Development of Scintillators ». In : *Inorganic Scintillators for Detector Systems*. Series Title: Particle Acceleration and Detection. Cham : Springer International Publishing, p. 43-101. ISBN : 978-3-319-45521-1 978-3-319-45522-8. DOI : [10.1007/978-3-319-45522-8_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45522-8_2). URL : http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-45522-8_2 (visité le 24/05/2022) (cf. p. xv, 45).
- LEHRACK, Sebastian et al. (août 2017). « Submillimeter ionoacoustic range determination for protons in water at a clinical synchrocyclotron ». In : *Physics in Medicine & Biology* 62.17, p. L20-L30. ISSN : 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/aa81f8](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa81f8). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aa81f8> (visité le 04/04/2022) (cf. p. 35).
- LEVERINGTON, B.D. et al. (2018). « A prototype scintillating fibre beam profile monitor for Ion Therapy beams ». In : *Journal of Instrumentation* 13.05, P05030-P05030. DOI : [10.1088/1748-0221/13/05/p05030](https://doi.org/10.1088/1748-0221/13/05/p05030). URL : <https://doi.org/10.1088/1748-0221/13/05/p05030> (cf. p. 30).
- LEY, Jean-Luc (déc. 2015). « Mise en oeuvre d'un démonstrateur de caméra Compton pour l'imagerie en médecine nucléaire et pour le contrôle en temps réel de l'hadronthérapie à l'aide des rayonnements gamma prompts ». Theses. Université Claude Bernard - Lyon I. URL : <https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-01280098> (cf. p. 35, 43).
- LIN, Jianming et al. (nov. 2019). « True random number generation based on arrival time and position of dark counts in a multichannel silicon photomultiplier ». en. In : *Review of Scientific Instruments* 90.11, p. 114704. ISSN : 0034-6748, 1089-7623. DOI : [10.1063/1.5109034](https://doi.org/10.1063/1.5109034). URL : <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.5109034> (visité le 21/07/2022) (cf. p. viii, 50).
- LIPRANDI, Silvia (2018). « Development and performance evaluation of detectors in a Compton camera arrangement for ion beam range monitoring in particle therapy ». URL : <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bvb:19-231113> (cf. p. 28).
- LIVINGSTONE, Jayde et al. (juin 2021). « Influence of sub-nanosecond time of flight resolution for online range verification in proton therapy using the line-cone reconstruction in Compton imaging ». In : *Physics in Medicine & Biology* 66.12, p. 125012. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/ac03cb](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac03cb). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ac03cb> (visité le 22/03/2022) (cf. p. vii, 29, 36, 98).
- LO PRESTI, D. et al. (sept. 2016). « Design and characterisation of a real time proton and carbon ion radiography system based on scintillating optical fibres ». en. In : *Physica Medica* 32.9, p. 1124-1134. ISSN : 11201797. DOI : [10.1016/j.ejmp.2016.08.015](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.08.015). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179716309085> (visité le 14/07/2022) (cf. p. 30).
- LOEFFLER, Jay S. et Marco DURANTE (juill. 2013). « Charged particle therapy—optimization, challenges and future directions ». en. In : *Nature Reviews Clinical Oncology* 10.7, p. 411-424. ISSN : 1759-4774, 1759-4782. DOI : [10.1038/nrclinonc.2013.79](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.79). URL : <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2013.79> (visité le 08/02/2022) (cf. p. vii, 18).
- LU, Wenzhuo et al. (mars 2022). « Simulation Study of a 3-D Multislit Prompt Gamma Imaging System for Proton Therapy Monitoring ». In : *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences* 6.3, p. 355-365. ISSN : 2469-7311, 2469-7303. DOI : [10.1109/TRPMS.2021.3107411](https://doi.org/10.1109/TRPMS.2021.3107411). URL : <https://ieeexplore.ieee.org/document/9521585/> (visité le 10/07/2022) (cf. p. 26).
- MAALMI, Jihane, Eric DELAGNES et Dominique BRETON (2009). « Picosecond time measurement using ultra analog memories ». en. In : Publisher: CERN. DOI : [10.5170/CERN-2009-006.149](https://doi.org/10.5170/CERN-2009-006.149). URL : <http://cds.cern.ch/record/1234885> (visité le 28/06/2022) (cf. p. 88).
- MACCHI, Andrea, Marco BORGHESI et Matteo PASSONI (2013). « Ion acceleration by superintense laser-plasma interaction ». In : *Rev. Mod. Phys.* 85 (2), p. 751-793. DOI : [10.1103/RevModPhys.85.751](https://doi.org/10.1103/RevModPhys.85.751). URL : <https://link.aps.org/doi/10.1103/RevModPhys.85.751> (cf. p. 14).
- MACKIN, Dennis et al. (déc. 2012). « The effects of Doppler broadening and detector resolution on the performance of three-stage Compton cameras: Effects of detector resolution on Compton camera performance ». en. In : *Medical Physics* 40.1, p. 012402. ISSN : 00942405. DOI : [10.1118/](https://doi.org/10.1118/)

- 1.4767756. URL : <http://doi.wiley.com/10.1118/1.4767756> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 27).
- MAGALHAES MARTINS, Paulo et al. (mai 2020). « A Single-Particle Trigger for Time-of-Flight Measurements in Prompt-Gamma Imaging ». In : *Frontiers in Physics* 8, p. 169. ISSN : 2296-424X. DOI : [10.3389/fphy.2020.00169](https://doi.org/10.3389/fphy.2020.00169). URL : <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphy.2020.00169/full> (visité le 23/03/2022) (cf. p. 30, 73).
- MARCATILI, S et al. (déc. 2020). « Ultra-fast prompt gamma detection in single proton counting regime for range monitoring in particle therapy ». In : *Physics in Medicine & Biology* 65.24, p. 245033. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/ab7a6c](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab7a6c). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ab7a6c> (visité le 28/03/2022) (cf. p. 32, 99).
- MARCATILI, Sara et al. (oct. 2019). « A 100 ps TOF Detection System for On-Line Range-Monitoring in Hadrontherapy ». In : *2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. Manchester, United Kingdom : IEEE, p. 1-4. ISBN : 978-1-72814-164-0. DOI : [10.1109/NSS/MIC42101.2019.9059815](https://doi.org/10.1109/NSS/MIC42101.2019.9059815). URL : <https://ieeexplore.ieee.org/document/9059815/> (visité le 03/04/2022) (cf. p. 33).
- MARDINI-BOVEA, Johan et al. (jan. 2019). « A review to refrigeration with thermoelectric energy based on the Peltier effect ». In : *DYNA* 86.208, p. 9-18. ISSN : 2346-2183, 0012-7353. DOI : [10.15446/dyna.v86n208.72589](https://doi.org/10.15446/dyna.v86n208.72589). URL : <https://revistas.unal.edu.co/index.php/dyna/article/view/72589> (visité le 14/05/2022) (cf. p. 50).
- MARROCCHESI, P.S. et al. (avr. 2009). « Active control of the gain of a Silicon PhotoMultiplier ». en. In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 602.2, p. 391-395. ISSN : 01689002. DOI : [10.1016/j.nima.2008.12.199](https://doi.org/10.1016/j.nima.2008.12.199). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900209000035> (visité le 20/07/2022) (cf. p. 50).
- MATERIALS, Hellma (2014). *Radiation Detection Materials*. Hellma Materials Lithotec Crystals (cf. p. xv, 45).
- MATSUFUJI, Naruhiro et al. (nov. 1998). « Relationship between CT number and electron density, scatter angle and nuclear reaction for hadron-therapy treatment planning ». In : *Physics in Medicine and Biology* 43.11, p. 3261-3275. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/43/11/007](https://doi.org/10.1088/0031-9155/43/11/007). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/43/11/007> (visité le 15/02/2022) (cf. p. 21).
- MAXIM, Voichita (jan. 2014). « Filtered Backprojection Reconstruction and Redundancy in Compton Camera Imaging ». In : *IEEE Transactions on Image Processing* 23.1, p. 332-341. ISSN : 1057-7149, 1941-0042. DOI : [10.1109/TIP.2013.2288143](https://doi.org/10.1109/TIP.2013.2288143). URL : <http://ieeexplore.ieee.org/document/6651800/> (visité le 10/07/2022) (cf. p. 28).
- MCMILLAN, Edwin M. (sept. 1945). « The Synchrotron—A Proposed High Energy Particle Accelerator ». en. In : *Physical Review* 68.5-6, p. 143-144. ISSN : 0031-899X. DOI : [10.1103/PhysRev.68.143](https://doi.org/10.1103/PhysRev.68.143). URL : <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.68.143> (visité le 27/01/2022) (cf. p. 14).
- METROPOLIS, Nicholas et S. ULAM (sept. 1949). « The Monte Carlo Method ». en. In : *Journal of the American Statistical Association* 44.247, p. 335-341. ISSN : 0162-1459, 1537-274X. DOI : [10.1080/01621459.1949.10483310](https://doi.org/10.1080/01621459.1949.10483310). URL : <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1949.10483310> (visité le 03/08/2022) (cf. p. 101).
- MIN, Chul Hee et al. (mars 2012). « Development of array-type prompt gamma measurement system for *in vivo* range verification in proton therapy: Development of array-type prompt gamma measurement system ». en. In : *Medical Physics* 39.4, p. 2100-2107. ISSN : 00942405. DOI : [10.1118/1.3694098](https://doi.org/10.1118/1.3694098). URL : <http://doi.wiley.com/10.1118/1.3694098> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 25).
- MOLIERE, Gert (1948). « Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen II Mehrfach- und Vielfachstreuung ». In : *Zeitschrift für Naturforschung A* 3.2, p. 78-97. DOI : [doi:10.1515/zna-1948-0203](https://doi.org/10.1515/zna-1948-0203). URL : <https://doi.org/10.1515/zna-1948-0203> (cf. p. 11).

- MORI, Shinichiro, Antje-Christin KNOPF et Kikuo UMEGAKI (nov. 2018). « Motion management in particle therapy ». en. In : *Medical Physics* 45.11. ISSN : 0094-2405, 2473-4209. DOI : [10.1002/mp.12679](https://doi.org/10.1002/mp.12679). URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.12679> (visité le 25/06/2022) (cf. p. 15).
- MOSZYŃSKI, M. et al. (fév. 1998). « Properties of the YAP : Ce scintillator ». en. In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 404.1, p. 157-165. ISSN : 01689002. DOI : [10.1016/S0168-9002\(97\)01115-7](https://doi.org/10.1016/S0168-9002(97)01115-7). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900297011157> (visité le 24/05/2022) (cf. p. xv, 45).
- MUÑOZ, Enrique et al. (jan. 2020). « A spectral reconstruction algorithm for two-plane Compton cameras ». In : *Physics in Medicine & Biology* 65.2, p. 025011. ISSN : 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/ab58ad](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab58ad). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ab58ad> (visité le 22/03/2022) (cf. p. xi, 29, 97).
- MUÑOZ, Enrique et al. (déc. 2021). « Proton range verification with MACACO II Compton camera enhanced by a neural network for event selection ». en. In : *Scientific Reports* 11.1, p. 9325. ISSN : 2045-2322. DOI : [10.1038/s41598-021-88812-5](https://doi.org/10.1038/s41598-021-88812-5). URL : <https://www.nature.com/articles/s41598-021-88812-5> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 29).
- NAGAO, Yuto et al. (sept. 2018). « Astatine-211 imaging by a Compton camera for targeted radiotherapy ». en. In : *Applied Radiation and Isotopes* 139, p. 238-243. ISSN : 09698043. DOI : [10.1016/j.apradiso.2018.05.022](https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2018.05.022). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969804317313714> (visité le 21/03/2022) (cf. p. 28).
- NAKAMURA, Y et al. (août 2016). « Development of a novel handheld intra-operative laparoscopic Compton camera for ¹⁸F-Fluoro-2-deoxy-2-D-glucose-guided surgery ». In : *Physics in Medicine and Biology* 61.15, p. 5837-5850. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/61/15/5837](https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/15/5837). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/61/15/5837> (visité le 21/03/2022) (cf. p. 28).
- NIEDŹWIECKI, S. et al. (2017). « J-PET: A New Technology for the Whole-body PET Imaging ». en. In : *Acta Physica Polonica B* 48.10, p. 1567. ISSN : 0587-4254, 1509-5770. DOI : [10.5506/APhysPolB.48.1567](https://doi.org/10.5506/APhysPolB.48.1567). URL : <http://www.actaphys.uj.edu.pl/findarticle?series=Reg&vol=48&page=1567> (visité le 21/03/2022) (cf. p. 28).
- NISHIO, Teiji et al. (jan. 2010). « The Development and Clinical Use of a Beam ON-LINE PET System Mounted on a Rotating Gantry Port in Proton Therapy ». en. In : *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 76.1, p. 277-286. ISSN : 03603016. DOI : [10.1016/j.ijrobp.2009.05.065](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.05.065). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609009213> (visité le 28/02/2022) (cf. p. 34).
- NURAINI, Rany et Rena WIDITA (août 2019). « Tumor Control Probability (TCP) and Normal Tissue Complication Probability (NTCP) with Consideration of Cell Biological Effect ». In : *Journal of Physics: Conference Series* 1245.1, p. 012092. ISSN : 1742-6588, 1742-6596. DOI : [10.1088/1742-6596/1245/1/012092](https://doi.org/10.1088/1742-6596/1245/1/012092). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1245/1/012092> (visité le 07/02/2022) (cf. p. 18).
- ORDONEZ, C.E., A. BOLOZDYNIA et W. CHANG (1997). « Doppler broadening of energy spectra in Compton cameras ». In : *1997 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. T. 2. Albuquerque, NM, USA : IEEE, p. 1361-1365. ISBN : 978-0-7803-4258-3. DOI : [10.1109/NSSMIC.1997.670574](https://doi.org/10.1109/NSSMIC.1997.670574). URL : <http://ieeexplore.ieee.org/document/670574/> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 26).
- ORTEC (2017). *DB463 Delay Box*. Ortec Ametek (cf. p. 86).
- OWEN, Hywel, Antony LOMAX et Simon JOLLY (fév. 2016). « Current and future accelerator technologies for charged particle therapy ». en. In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 809, p. 96-104. ISSN : 01689002. DOI : [10.1016/j.nima.2015.08.038](https://doi.org/10.1016/j.nima.2015.08.038). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900215009729> (visité le 27/01/2022) (cf. p. vii, 13).

- OWEN, Hywel et al. (avr. 2014). « Hadron accelerators for radiotherapy ». en. In : *Contemporary Physics* 55.2, p. 55-74. ISSN : 0010-7514, 1366-5812. DOI : [10.1080/00107514.2014.891313](https://doi.org/10.1080/00107514.2014.891313). URL : <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00107514.2014.891313> (visité le 28/01/2022) (cf. p. 14).
- OZOEMELAM, Ikechi et al. (déc. 2020). « Feasibility of quasi-prompt PET-based range verification in proton therapy ». In : *Physics in Medicine & Biology* 65.24, p. 245013. ISSN : 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/aba504](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aba504). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aba504> (visité le 19/07/2022) (cf. p. 34).
- PAGANETTI, H. (2012). « Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte-Carlo simulations ». In : *Phys. Med. Biol.* **57**.11, R99-R117 (cf. p. 20, 21).
- PAGANETTI, Harald (nov. 2014). « Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer ». In : *Physics in Medicine and Biology* 59.22, R419-R472. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/59/22/R419](https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/22/R419). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/59/22/R419> (visité le 10/02/2022) (cf. p. 19).
- PAGANETTI, Harald et al. (juin 2002). « Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy ». en. In : *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 53.2, p. 407-421. ISSN : 03603016. DOI : [10.1016/S0360-3016\(02\)02754-2](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02754-2). (Visité le 25/06/2022) (cf. p. 17).
- PAPA, A. et al. (2016). « Scintillating fibres coupled to silicon photomultiplier prototypes for fast beam monitoring and thin timing detectors ». In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 824. Frontier Detectors for Frontier Physics: Proceedings of the 13th Pisa Meeting on Advanced Detectors, p. 128 -130. ISSN : 0168-9002. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.nima.2015.11.097>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900215014710> (cf. p. 30).
- PARAJULI, Raj Kumar et al. (fév. 2019). « Annihilation gamma imaging for carbon ion beam range monitoring using Si/CdTe Compton camera ». In : *Physics in Medicine & Biology* 64.5, p. 055003. ISSN : 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/ab00b2](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab00b2). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ab00b2> (visité le 21/03/2022) (cf. p. 34).
- PARODI, K., F. PONISCH et W. ENGHARDT (juin 2005). « Experimental study on the feasibility of in-beam PET for accurate monitoring of proton therapy ». In : *IEEE Transactions on Nuclear Science* 52.3, p. 778-786. ISSN : 0018-9499. DOI : [10.1109/TNS.2005.850950](https://doi.org/10.1109/TNS.2005.850950). URL : <http://ieeexplore.ieee.org/document/1487723/> (visité le 06/08/2022) (cf. p. xii, 104, 108, 109).
- PARODI, Katia et al. (juill. 2007). « Patient Study of In Vivo Verification of Beam Delivery and Range, Using Positron Emission Tomography and Computed Tomography Imaging After Proton Therapy ». en. In : *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 68.3, p. 920-934. ISSN : 03603016. DOI : [10.1016/j.ijrobp.2007.01.063](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.063). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036030160700377X> (visité le 03/03/2022) (cf. p. 33).
- PAUSCH, G. et al. (avr. 2016). « Scintillator-Based High-Throughput Fast Timing Spectroscopy for Real-Time Range Verification in Particle Therapy ». In : *IEEE Transactions on Nuclear Science* 63.2, p. 664-672. ISSN : 0018-9499, 1558-1578. DOI : [10.1109/TNS.2016.2527822](https://doi.org/10.1109/TNS.2016.2527822). URL : <http://ieeexplore.ieee.org/document/7454861/> (visité le 28/03/2022) (cf. p. 31).
- PERALI, I et al. (oct. 2014). « Prompt gamma imaging of proton pencil beams at clinical dose rate ». In : *Physics in Medicine and Biology* 59.19, p. 5849-5871. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/59/19/5849](https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/19/5849). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/59/19/5849> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 25).
- PETERS, Lester J. et al. (jan. 1982). « Keynote address—the problem: Tumor radioresistance in clinical radiotherapy ». en. In : *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 8.1, p. 101-108. ISSN : 03603016. DOI : [10.1016/0360-3016\(82\)90392-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(82)90392-3). URL : <https://>

- linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0360301682903923 (visité le 08/02/2022) (cf. p. 18).
- PETZOLDT, J et al. (mars 2016). « Characterization of the microbunch time structure of proton pencil beams at a clinical treatment facility ». In : *Physics in Medicine and Biology* 61.6, p. 2432-2456. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/61/6/2432](https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/6/2432). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/61/6/2432> (visité le 28/03/2022) (cf. p. 30).
- PHILIPS DIGITAL PHOTON COUNTING (avr. 2016). *Tile-TEK User Manual, version 1.02* (cf. p. viii, 51, 53).
- PIMENTA CHEBLE CAPLAN, Cairo (2020). « Implementation and characterization of the data acquisition system of a Compton camera for prompt gamma imaging in protontherapy ». Thèse de doctorat dirigée par Morel, Christian et Cachemiche, Jean-Pierre Instrumentation Aix-Marseille 2020. Thèse de doct. URL : <http://www.theses.fr/2020AIXM0468/document> (cf. p. 46).
- PINTO, M et al. (déc. 2014). « Design optimisation of a TOF-based collimated camera prototype for online hadrontherapy monitoring ». In : *Physics in Medicine and Biology* 59.24, p. 7653-7674. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/59/24/7653](https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/24/7653). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/59/24/7653> (visité le 18/07/2022) (cf. p. 39).
- PINTO, M et al. (jan. 2015). « Absolute prompt-gamma yield measurements for ion beam therapy monitoring ». In : *Physics in Medicine and Biology* 60.2, p. 565-594. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/60/2/565](https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/2/565). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/60/2/565> (visité le 22/03/2022) (cf. p. vii, 23-25).
- PINTO, Marco (déc. 2014). « Modelling and simulation of physics processes for in-beam imaging in hadrontherapy ». Theses. Université Claude Bernard - Lyon I. URL : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01142951> (cf. p. 35).
- PINTO, Marco et al. (jan. 2016). « Assessment of Geant4 Prompt-Gamma Emission Yields in the Context of Proton Therapy Monitoring ». In : *Frontiers in Oncology* 6. ISSN : 2234-943X. DOI : [10.3389/fonc.2016.00010](https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00010). URL : <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2016.00010/abstract> (visité le 04/08/2022) (cf. p. 103).
- POLF, Jerimy C et al. (sept. 2015). « Imaging of prompt gamma rays emitted during delivery of clinical proton beams with a Compton camera: feasibility studies for range verification ». In : *Physics in Medicine and Biology* 60.18, p. 7085-7099. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/60/18/7085](https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/18/7085). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/60/18/7085> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 27).
- PRIEGNITZ, M et al. (juin 2015). « Measurement of prompt gamma profiles in inhomogeneous targets with a knife-edge slit camera during proton irradiation ». In : *Physics in Medicine and Biology* 60.12, p. 4849-4871. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/60/12/4849](https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/12/4849). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/60/12/4849> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 25).
- RALITE, Flavien et al. (août 2021). « Bremsstrahlung X-rays as a non-invasive tool for ion beam monitoring ». en. In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 500-501, p. 76-82. ISSN : 0168583X. DOI : [10.1016/j.nimb.2021.05.013](https://doi.org/10.1016/j.nimb.2021.05.013). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X21001750> (visité le 15/07/2022) (cf. p. 35).
- READY John Francis, III (jan. 2016). « Development of a multi-knife-edge slit collimator for prompt gamma ray imaging during proton beam cancer therapy ». Thèse de doct. University of California, Berkeley (cf. p. 26).
- RICHARD, Marie-Hélène (sept. 2012). « Design study of a Compton camera for prompts-gamma imaging during ion beam therapy ». Theses. Université Claude Bernard - Lyon I. URL : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00934715> (cf. p. 35, 42).

- RICHTER, Christian et al. (fév. 2016). « First clinical application of a prompt gamma based in vivo proton range verification system ». en. In : *Radiotherapy and Oncology* 118.2, p. 232-237. ISSN : 01678140. DOI : [10.1016/j.radonc.2016.01.004](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.01.004). (Visité le 06/05/2022) (cf. p. viii, 42).
- RIDOLFI, Riccardo (2018). « Study of the track reconstruction in the FOOT experiment for Hadrontherapy ». In : Publisher: Unpublished. DOI : [10.13140/RG.2.2.15768.29440](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.15768.29440). URL : <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.15768.29440> (visité le 19/01/2022) (cf. p. vii, 11).
- RINALDI, I et al. (juin 2014). « Experimental investigations on carbon ion scanning radiography using a range telescope ». In : *Physics in Medicine and Biology* 59.12, p. 3041-3057. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/59/12/3041](https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/12/3041). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/59/12/3041> (visité le 18/02/2022) (cf. p. 20).
- ROBERT, C et al. (mai 2013). « Distributions of secondary particles in proton and carbon-ion therapy: a comparison between GATE/Geant4 and FLUKA Monte Carlo codes ». In : *Physics in Medicine and Biology* 58.9, p. 2879-2899. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/58/9/2879](https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/9/2879). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/58/9/2879> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 23).
- ROBERTSON, J.B. et al. (oct. 1994). « Relative biological effectiveness and microdosimetry of a mixed energy field of protons up to 200 MeV ». en. In : *Advances in Space Research* 14.10, p. 271-275. ISSN : 02731177. DOI : [10.1016/0273-1177\(94\)90477-4](https://doi.org/10.1016/0273-1177(94)90477-4). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0273117794904774> (visité le 14/12/2022) (cf. p. 17).
- ROEHLINGHOFF, F. (2014). « Design and Implementation of a Prompt-Gamma Camera for Real-Time Monitoring of Ion Beam Therapy ». Joel Hérault, Rapporteur ; Frank Verhaegen, Rapporteur ; Dietmar Georg ; Tony Lomax ; David Sarrut ; Julien Smeets ; Denis Dauvergne. Mém. de mast. INSA de Lyon (cf. p. 39).
- RUTHERFORD, E. (mai 1911). « The scattering of α and β particles by matter and the structure of the atom ». en. In : *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 21.125, p. 669-688. ISSN : 1941-5982, 1941-5990. DOI : [10.1080/14786440508637080](https://doi.org/10.1080/14786440508637080). URL : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14786440508637080> (visité le 17/01/2022) (cf. p. 10).
- SAINT GOBAIN (2021). *Lanthanum Bromide Scintillators Performance Summary*. Saint Gobain Ceramics & Plastics (cf. p. xv, 45).
- SAWAKUCHI, Gabriel O et al. (sept. 2008). « Density heterogeneities and the influence of multiple Coulomb and nuclear scatterings on the Bragg peak distal edge of proton therapy beams ». In : *Physics in Medicine and Biology* 53.17, p. 4605-4619. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/53/17/010](https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/17/010). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/53/17/010> (visité le 15/02/2022) (cf. p. 21).
- SCHAFFNER, B et E PEDRONI (juin 1998). « The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning: experimental verification of the relation between CT-HU and proton stopping power ». In : *Physics in Medicine and Biology* 43.6, p. 1579-1592. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/43/6/016](https://doi.org/10.1088/0031-9155/43/6/016). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/43/6/016> (visité le 15/02/2022) (cf. p. 21).
- SCHARDT, D et al. (2006). « Experimental investigation of secondary fast neutrons produced in carbon ion radiotherapy ». In : *PoS*, p. 038 (cf. p. 18).
- SCHNEIDER, Uwe et Roger HÄLG (oct. 2015). « The Impact of Neutrons in Clinical Proton Therapy ». In : *Frontiers in Oncology* 5. ISSN : 2234-943X. DOI : [10.3389/fonc.2015.00235](https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00235). URL : <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2015.00235/abstract> (visité le 07/02/2022) (cf. p. 18).
- SEMENZA, Gregg L. (juill. 2007). « Hypoxia and cancer ». en. In : *Cancer and Metastasis Reviews* 26.2, p. 223-224. ISSN : 0167-7659, 1573-7233. DOI : [10.1007/s10555-007-9058-y](https://doi.org/10.1007/s10555-007-9058-y). URL : <http://link.springer.com/10.1007/s10555-007-9058-y> (visité le 26/06/2022) (cf. p. 18).
- SHELDON, Eric et Douglas M. VAN PATTEN (jan. 1966). « Compound Inelastic Nucleon and Gamma-Ray Angular Distributions for Even- and Odd-Mass Nuclei ». en. In : *Reviews of Modern Physics*

- 38.1, p. 143-186. ISSN : 0034-6861. DOI : [10.1103/RevModPhys.38.143](https://doi.org/10.1103/RevModPhys.38.143). URL : <https://link.aps.org/doi/10.1103/RevModPhys.38.143> (visité le 04/08/2022) (cf. p. 103).
- SHIBA, Shintaro et al. (2020). « Use of a Si/CdTe Compton Camera for In vivo Real-Time Monitoring of Annihilation Gamma Rays Generated by Carbon Ion Beam Irradiation ». English. In : *Frontiers in Oncology* 10. Publisher: Frontiers. ISSN : 2234-943X. DOI : [10.3389/fonc.2020.00635](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00635). URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.00635/full> (visité le 20/05/2020) (cf. p. 34).
- SIGMUND, Peter et Andreas SCHINNER (sept. 2020). « The Bloch correction, key to heavy-ion stopping ». en. In : *Journal of Applied Physics* 128.10, p. 100903. ISSN : 0021-8979, 1089-7550. DOI : [10.1063/5.0015478](https://doi.org/10.1063/5.0015478). URL : <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/5.0015478> (visité le 12/01/2022) (cf. p. 9).
- SINCLAIR, W. K. (mars 1962). « The relative biological effectiveness of 22-Mevp x-rays, cobalt-60 gamma rays, and 200-Kvcp x-rays. VII. Summary of studies for five criteria of effect ». eng. In : *Radiation Research* 16, p. 394-398. ISSN : 0033-7587 (cf. p. 17).
- SMEETS, J et al. (juin 2012). « Prompt gamma imaging with a slit camera for real-time range control in proton therapy ». In : *Physics in Medicine and Biology* 57.11, p. 3371-3405. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/57/11/3371](https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/11/3371). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/57/11/3371> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 23, 25).
- SMEETS, Julien et al. (juin 2016). « Experimental Comparison of Knife-Edge and Multi-Parallel Slit Collimators for Prompt Gamma Imaging of Proton Pencil Beams ». In : *Frontiers in Oncology* 6. ISSN : 2234-943X. DOI : [10.3389/fonc.2016.00156](https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00156). URL : <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2016.00156/abstract> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 26).
- SMITH, Bruce (2005). « Reconstruction methods and completeness conditions for two Compton data models ». In : *J. Opt. Soc. Am. A* 22.3, p. 445-459. DOI : [10.1364/JOSAA.22.000445](https://doi.org/10.1364/JOSAA.22.000445). URL : <http://opg.optica.org/josaa/abstract.cfm?URI=josaa-22-3-445> (cf. p. 28).
- SOLEVI, Paola et al. (juill. 2016). « Performance of MACACO Compton telescope for ion-beam therapy monitoring: first test with proton beams ». In : *Physics in Medicine and Biology* 61.14, p. 5149-5165. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/61/14/5149](https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/14/5149). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/61/14/5149> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 27).
- TABACCHINI, V et al. (juin 2014). « Probabilities of triggering and validation in a digital silicon photomultiplier ». In : *Journal of Instrumentation* 9.06, P06016-P06016. ISSN : 1748-0221. DOI : [10.1088/1748-0221/9/06/P06016](https://doi.org/10.1088/1748-0221/9/06/P06016). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-0221/9/06/P06016> (visité le 21/07/2022) (cf. p. 52).
- TAKAYANAGI, Taisuke et al. (déc. 2019). « A novel range-verification method using ionoacoustic wave generated from spherical gold markers for particle-beam therapy: a simulation study ». en. In : *Scientific Reports* 9.1, p. 4011. ISSN : 2045-2322. DOI : [10.1038/s41598-019-38889-w](https://doi.org/10.1038/s41598-019-38889-w). URL : <http://www.nature.com/articles/s41598-019-38889-w> (visité le 04/04/2022) (cf. p. 35).
- TASHIMA, Hideaki et al. (juill. 2012). « A single-ring OpenPET enabling PET imaging during radiotherapy ». In : *Physics in Medicine and Biology* 57.14, p. 4705-4718. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/57/14/4705](https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/14/4705). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/57/14/4705> (visité le 11/03/2022) (cf. p. 34).
- TASHIMA, Hideaki et al. (fév. 2016). « Development of a small single-ring OpenPET prototype with a novel transformable architecture ». In : *Physics in Medicine and Biology* 61.4, p. 1795-1809. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/61/4/1795](https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/4/1795). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/61/4/1795> (visité le 11/03/2022) (cf. p. 34).
- TAYA, T. et al. (sept. 2016). « First demonstration of real-time gamma imaging by using a handheld Compton camera for particle therapy ». en. In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 831, p. 355-

361. ISSN : 01689002. DOI : [10.1016/j.nima.2016.04.028](https://doi.org/10.1016/j.nima.2016.04.028). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900216301929> (visité le 21/03/2022) (cf. p. 27).
- TERÁN, Francisco Eduardo Enríquez-Mier-y et al. (déc. 2020). « Coincidence energy spectra due to the intrinsic radioactivity of LYSO scintillation crystals ». en. In : *EJNMMI Physics* 7.1, p. 21. ISSN : 2197-7364. DOI : [10.1186/s40658-020-00291-1](https://doi.org/10.1186/s40658-020-00291-1). URL : <https://ejnmmiophys.springeropen.com/articles/10.1186/s40658-020-00291-1> (visité le 24/05/2022) (cf. p. xv, 45).
- TESTA, E. et al. (sept. 2008). « Monitoring the Bragg peak location of 73MeV/u carbon ions by means of prompt γ -ray measurements ». en. In : *Applied Physics Letters* 93.9, p. 093506. ISSN : 0003-6951, 1077-3118. DOI : [10.1063/1.2975841](https://doi.org/10.1063/1.2975841). URL : <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.2975841> (visité le 02/08/2022) (cf. p. 93).
- TESTA, M. et al. (août 2010). « Real-time monitoring of the Bragg-peak position in ion therapy by means of single photon detection ». en. In : *Radiation and Environmental Biophysics* 49.3, p. 337-343. ISSN : 0301-634X, 1432-2099. DOI : [10.1007/s00411-010-0276-2](https://doi.org/10.1007/s00411-010-0276-2). URL : <http://link.springer.com/10.1007/s00411-010-0276-2> (visité le 02/08/2022) (cf. p. 93).
- TESTA, Mauro et al. (nov. 2013). « Proton radiography and proton computed tomography based on time-resolved dose measurements ». In : *Physics in Medicine & Biology* 58.22, p. 8215-8233. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/58/22/8215](https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/22/8215). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/58/22/8215> (visité le 18/02/2022) (cf. p. 20).
- THIROLF, P.G. et al. (2016). « A Compton camera prototype for prompt gamma medical imaging ». In : *EPJ Web of Conferences* 117. Sous la dir. de V. GRECO et al., p. 05005. ISSN : 2100-014X. DOI : [10.1051/epjconf/201611705005](https://doi.org/10.1051/epjconf/201611705005). URL : <http://www.epj-conferences.org/10.1051/epjconf/201611705005> (visité le 02/08/2022) (cf. p. 28).
- TINGANELLI, Walter et al. (déc. 2015). « Kill-painting of hypoxic tumours in charged particle therapy ». en. In : *Scientific Reports* 5.1, p. 17016. ISSN : 2045-2322. DOI : [10.1038/srep17016](https://doi.org/10.1038/srep17016). URL : <http://www.nature.com/articles/srep17016> (visité le 08/02/2022) (cf. p. 19).
- TRAINI, Giacomo et al. (fév. 2017). « Design of a new tracking device for on-line beam range monitor in carbon therapy ». en. In : *Physica Medica* 34, p. 18-27. ISSN : 11201797. DOI : [10.1016/j.ejmp.2017.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.01.004). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179717300042> (visité le 03/07/2022) (cf. p. 23).
- TRINKL, Sebastian et al. (mai 2017). « Systematic out-of-field secondary neutron spectrometry and dosimetry in pencil beam scanning proton therapy ». en. In : *Medical Physics* 44.5, p. 1912-1920. ISSN : 00942405. DOI : [10.1002/mp.12206](https://doi.org/10.1002/mp.12206). URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.12206> (visité le 07/02/2022) (cf. p. 18).
- UENOMACHI, Mizuki et al. (déc. 2021). « Simultaneous in vivo imaging with PET and SPECT tracers using a Compton-PET hybrid camera ». en. In : *Scientific Reports* 11.1, p. 17933. ISSN : 2045-2322. DOI : [10.1038/s41598-021-97302-7](https://doi.org/10.1038/s41598-021-97302-7). URL : <https://www.nature.com/articles/s41598-021-97302-7> (visité le 22/03/2022) (cf. p. 28).
- URIE, M et al. (jan. 1986). « Degradation of the Bragg peak due to inhomogeneities ». In : *Physics in Medicine and Biology* 31.1, p. 1-15. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/31/1/001](https://doi.org/10.1088/0031-9155/31/1/001). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/31/1/001> (visité le 15/02/2022) (cf. p. 21).
- VERBURG, Joost M et Joao SECO (déc. 2014). « Proton range verification through prompt gamma-ray spectroscopy ». In : *Physics in Medicine and Biology* 59.23, p. 7089-7106. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/59/23/7089](https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/23/7089). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/59/23/7089> (visité le 23/03/2022) (cf. p. 30, 98).
- VERBURG, Joost M, Helen A SHIH et Joao SECO (sept. 2012). « Simulation of prompt gamma-ray emission during proton radiotherapy ». In : *Physics in Medicine and Biology* 57.17, p. 5459-5472. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/57/17/5459](https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/17/5459). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/57/17/5459> (visité le 04/08/2022) (cf. p. 103).

- VERBURG, Joost M et al. (oct. 2013). « Energy- and time-resolved detection of prompt gamma-rays for proton range verification ». In : *Physics in Medicine and Biology* 58.20, p. L37-L49. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/58/20/L37](https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/20/L37). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/58/20/L37> (visité le 23/03/2022) (cf. p. 30).
- WENZL, Tatiana et Jan J WILKENS (déc. 2011). « Theoretical analysis of the dose dependence of the oxygen enhancement ratio and its relevance for clinical applications ». en. In : *Radiation Oncology* 6.1, p. 171. ISSN : 1748-717X. DOI : [10.1186/1748-717X-6-171](https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-171). URL : <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-6-171> (visité le 08/02/2022) (cf. p. 18).
- WERNER, Theresa et al. (mai 2019). « Processing of prompt gamma-ray timing data for proton range measurements at a clinical beam delivery ». In : *Physics in Medicine & Biology* 64.10, p. 105023. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/ab176d](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab176d). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ab176d> (visité le 28/03/2022) (cf. p. 32).
- WIESER, H P et al. (déc. 2021). « Experimental demonstration of accurate Bragg peak localization with ionoacoustic tandem phase detection (iTPD) ». In : *Physics in Medicine & Biology* 66.24, p. 245020. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/ac3ead](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac3ead). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ac3ead> (visité le 04/04/2022) (cf. p. 35).
- WILLERS, Henning et al. (juill. 2018). « Toward A variable RBE for proton beam therapy ». en. In : *Radiation Therapy and Oncology* 128.1, p. 68-75. ISSN : 01678140. DOI : [10.1016/j.radonc.2018.05.019](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.05.019). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814018302780> (visité le 10/02/2022) (cf. p. 19).
- WILLIAMSON, Jeffrey F. (juill. 1987). « Monte Carlo evaluation of kerma at a point for photon transport problems: Monte Carlo calculation of kerma at a point ». en. In : *Medical Physics* 14.4, p. 567-576. ISSN : 00942405. DOI : [10.1118/1.596069](https://doi.org/10.1118/1.596069). URL : <http://doi.wiley.com/10.1118/1.596069> (visité le 04/08/2022) (cf. p. 101, 102).
- WILSON, Robert R. (nov. 1946). « Radiological Use of Fast Protons ». en. In : *Radiology* 47.5, p. 487-491. ISSN : 0033-8419, 1527-1315. DOI : [10.1148/47.5.487](https://doi.org/10.1148/47.5.487). URL : <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/47.5.487> (visité le 25/01/2022) (cf. p. 8).
- WRONSKA, Aleksandra et Denis DAUVERGNE (2021). « Range verification by means of prompt-gamma detection in particle therapy ». In : *Radiation Detection Systems. Medical Imaging, Industrial Testing and Security Applications*. Sous la dir. de K.Iniewski J.S. IWANCZYK. T. chapter 6. CRC Press, 22 p. URL : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03085504> (cf. p. 27).
- WROŃSKA, A. et al. (2020). « Characterisation of Components of a Scintillation-fiber-based Compton Camera ». en. In : *Acta Physica Polonica B* 51.1, p. 17. ISSN : 0587-4254, 1509-5770. DOI : [10.5506/APhysPolB.51.17](https://doi.org/10.5506/APhysPolB.51.17). URL : <http://www.actaphys.uj.edu.pl/findarticle?series=Reg&vol=51&page=17> (visité le 21/03/2022) (cf. p. 28).
- XIE, Yunhe et al. (sept. 2017). « Prompt Gamma Imaging for In Vivo Range Verification of Pencil Beam Scanning Proton Therapy ». en. In : *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 99.1, p. 210-218. ISSN : 03603016. DOI : [10.1016/j.ijrobp.2017.04.027](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.027). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301617308489> (visité le 18/07/2022) (cf. p. 25).
- XU, X George, Bryan BEDNARZ et Harald PAGANETTI (juill. 2008). « A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction ». In : *Physics in Medicine and Biology* 53.13, R193-R241. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/53/13/R01](https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/13/R01). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/53/13/R01> (visité le 07/02/2022) (cf. p. 18).
- YAMAGUCHI, Mitsutaka et al. (fév. 2018). « Imaging of monochromatic beams by measuring secondary electron bremsstrahlung for carbon-ion therapy using a pinhole x-ray camera ». In : *Physics in Medicine & Biology* 63.4, p. 045016. ISSN : 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/](https://doi.org/10.1088/1361-6560/)

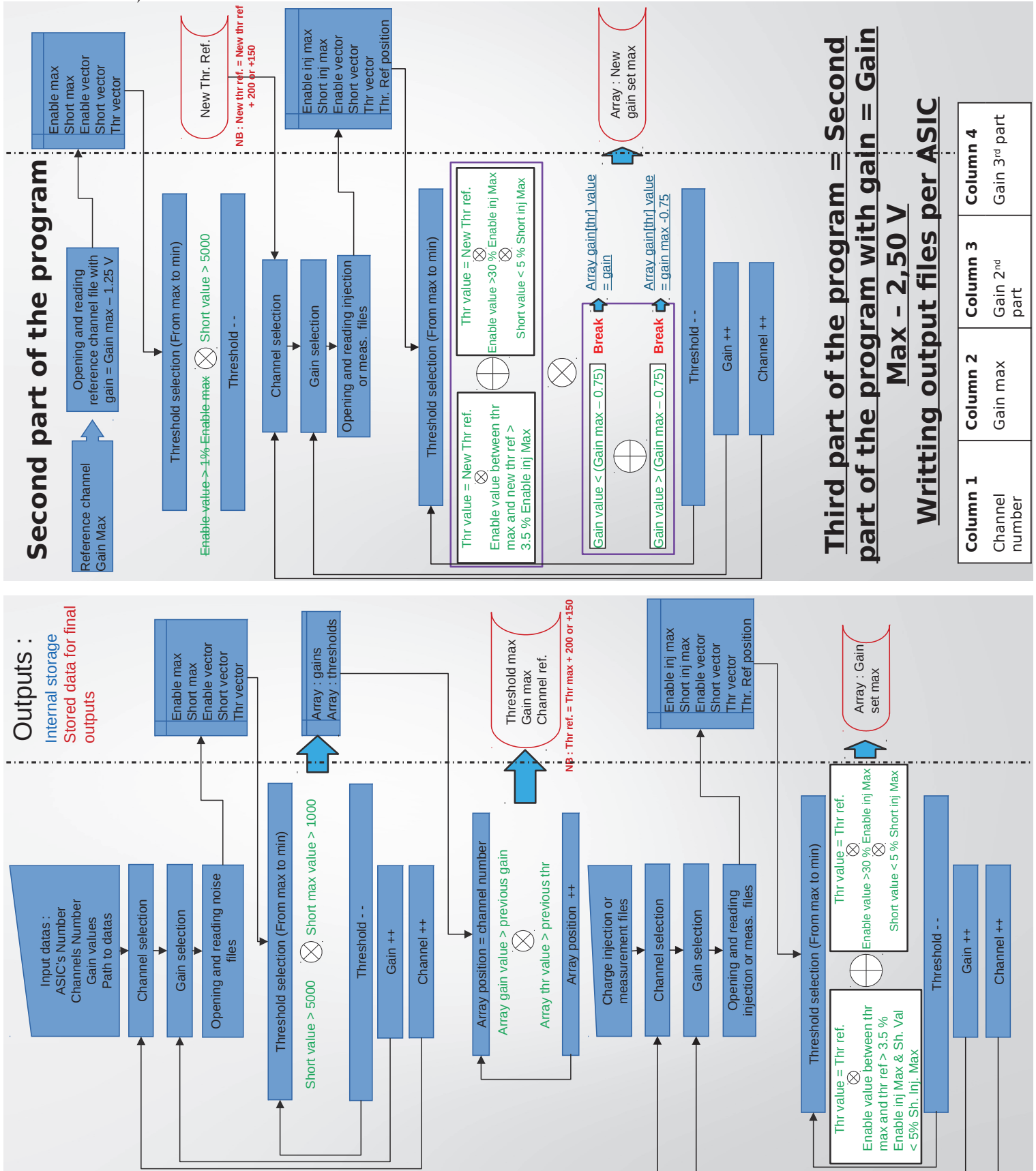
- aaa17c. URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aaa17c> (visité le 04/04/2022) (cf. p. 35).
- YAMAGUCHI, Mitsutaka et al. (août 2020). « Estimation of shifts of therapeutic carbon-ion beams owing to cavities in a polyethylene target by measuring prompt X-ray images ». In : *Japanese Journal of Applied Physics* 59.8, p. 087001. ISSN : 0021-4922, 1347-4065. DOI : [10.35848/1347-4065/aba22a](https://doi.org/10.35848/1347-4065/aba22a). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.35848/1347-4065/aba22a> (visité le 15/07/2022) (cf. p. 35).
- YAMAMOTO, Seiichi et al. (mai 2020). « Sensitivity improvement of YAP(Ce) cameras for imaging of secondary electron bremsstrahlung x-rays emitted during carbon-ion irradiation: problem and solution ». In : *Physics in Medicine & Biology* 65.10, p. 105008. ISSN : 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/ab7a6e](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab7a6e). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ab7a6e> (visité le 15/07/2022) (cf. p. 35).
- YANG, M et al. (mars 2010). « Theoretical variance analysis of single- and dual-energy computed tomography methods for calculating proton stopping power ratios of biological tissues ». In : *Physics in Medicine and Biology* 55.5, p. 1343-1362. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/55/5/006](https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/5/006). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/55/5/006> (visité le 18/02/2022) (cf. p. 20).
- YANG, Tracy Chui-hsu (juin 1999). « Proton radiobiology and uncertainties ». en. In : *Radiation Measurements* 30.3, p. 383-392. ISSN : 13504487. DOI : [10.1016/S1350-4487\(99\)00209-7](https://doi.org/10.1016/S1350-4487(99)00209-7). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350448799002097> (visité le 04/02/2022) (cf. p. 17).
- YONAI, Shunsuke et Shinnosuke MATSUMOTO (juin 2021). « Secondary Neutron Dose in Carbon-ion Radiotherapy: Investigations in QST-NIRS ». en. In : *Journal of Radiation Protection and Research* 46.2, p. 39-47. ISSN : 2508-1888, 2466-2461. DOI : [10.14407/jrpr.2020.00276](https://doi.org/10.14407/jrpr.2020.00276). URL : <http://jrpr.org/journal/view.php?doi=10.14407/jrpr.2020.00276> (visité le 08/02/2022) (cf. p. 18).
- YOSHIDA, Eiji et al. (juin 2020). « Whole gamma imaging: a new concept of PET combined with Compton imaging ». In : *Physics in Medicine & Biology* 65.12, p. 125013. ISSN : 1361-6560. DOI : [10.1088/1361-6560/ab8e89](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab8e89). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ab8e89> (visité le 21/03/2022) (cf. p. 28).
- ZEMAN, Elaine M. (2012). « Biologic Basis of Radiation Oncology ». en. In : *Clinical Radiation Oncology*. Elsevier, p. 3-42. ISBN : 978-1-4377-1637-5. DOI : [10.1016/B978-1-4377-1637-5.00001-8](https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1637-5.00001-8). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437716375000018> (visité le 26/06/2022) (cf. p. 19).
- ZHAO, Lei et al. (août 2019). « Fitting the Generalized Target Model to Cell Survival Data of Proton Radiation Reveals Dose-Dependent RBE and Inspires an Alternative Method to Estimate RBE in High-Dose Regions ». In : *Radiation Research* 192.5, p. 507. ISSN : 0033-7587. DOI : [10.1667/RR15428.1](https://doi.org/10.1667/RR15428.1). URL : <https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-192/issue-5/RR15428.1/Fitting-the-Generalized-Target-Model-to-Cell-Survival-Data-of/10.1667/RR15428.1.full> (visité le 03/02/2022) (cf. p. vii, 17).
- ZHU, Xuping et al. (juill. 2011). « Monitoring proton radiation therapy with in-room PET imaging ». In : *Physics in Medicine and Biology* 56.13, p. 4041-4057. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/56/13/019](https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/13/019). URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/56/13/019> (visité le 28/02/2022) (cf. p. 34).
- ZIEGLER, James F, M.D. ZIEGLER et J.P. BIRSACK (juin 2010). « SRIM – The stopping and range of ions in matter (2010) ». en. In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 268.11-12, p. 1818-1823. ISSN : 0168583X. DOI : [10.1016/j.nimb.2010.02.091](https://doi.org/10.1016/j.nimb.2010.02.091). URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X10001862> (visité le 09/05/2022) (cf. p. 74).
- ÖDÉN, Jakob et al. (nov. 2017). « The influence of breathing motion and a variable relative biological effectiveness in proton therapy of left-sided breast cancer ». en. In : *Acta Oncologica* 56.11, p. 1428-1436. ISSN : 0284-186X, 1651-226X. DOI : [10.1080/0284186X.2017.1348625](https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1348625). URL :

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2017.1348625> (visité le 21/02/2022) (cf. p. 21).

Annexe A

Annexes

A.1 Algorithme de la seconde méthode de définition des gains des voies et des seuils des ASICs de la carte frontale de l'Phodoscope



A.2 Fiches techniques des CeBr₃ produits par Damavan Imaging

	<h1>Crystal</h1> C20GPPUM1	Date :
		2018/11/05

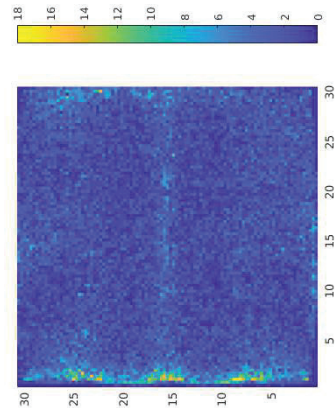
Crystal Type :	CeBr
Crystal Size :	32x32mm
Crystal thickness :	20mm
Coupler :	GP
Reflector :	BRG
Date of calibration :	18/10/30
Reference :	C20GPPUM1
Serial Title :	MP2A1413005948
CRT (C20GPPUM1+C20GPPUM2):	235ps FWHM

Photopic and Energy Resolution :

Number of die	16 Dies
Photopic (@511keV)	4103
E.R. (@511keV)	7,49 %
Photopic (@662keV)	5042
E.R. (@662keV)	6,53 %

Correction coefficient for Energy :

Coefficient A	Coefficient B
389	-2148

Flood image (511keV):**Time calibration skew :**

Die	Skew	
	FC bin	nsec
0	29	0.5664
1	24	0.4688
2	26	0.5078
3	24	0.4688
4	24	0.4688
5	25	0.4883
6	3	0.0586
7	0	0.0000
8	61	1.1914
9	54	1.0547
10	46	0.8984
11	41	0.8008
12	64	1.2500
13	58	1.1328
14	42	0.8203
15	46	0.8984

	<h1>Crystal</h1> C20GPPUM2	Date :
		2018/11/05

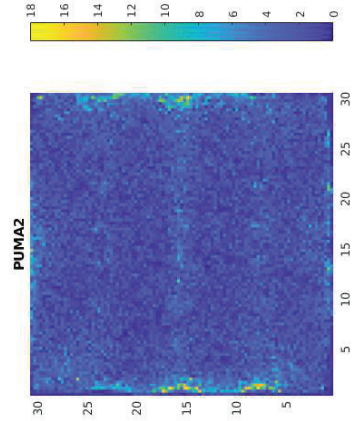
Crystal Type :	CeBr
Crystal Size :	32x32mm
Crystal thickness :	20mm
Coupler :	GP
Reflector :	BRG
Date of calibration :	18/10/30
Reference :	C20GPPUM2
Serial Title :	MP2A1407004230
CRT (C20GPPUM1+C20GPPUM2):	235ps FWHM

Photopic and Energy Resolution :

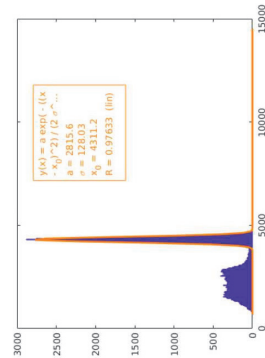
Number of die	16 Dies
Photopic (@511keV)	4311
E.R. (@511keV)	6,97 %
Photopic (@662keV)	5357
E.R. (@662keV)	6,25 %

Correction coefficient for Energy :

Coefficient A	Coefficient B
303	-524

Flood image (511keV):**Time calibration skew :**

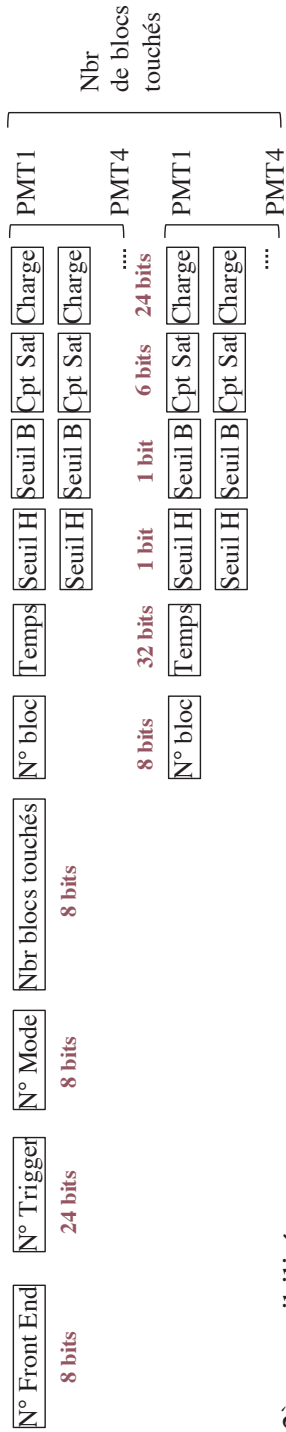
Die	Skew	
	FC bin	nsec
0	15	0.2930
1	20	0.3906
2	23	0.4492
3	18	0.3516
4	16	0.3125
5	23	0.4492
6	3	0.0586
7	0	0.0000
8	52	1.0156
9	52	1.0156
10	38	0.7422
11	39	0.7617
12	51	0.9961
13	52	1.0156
14	40	0.7812
15	36	0.7031



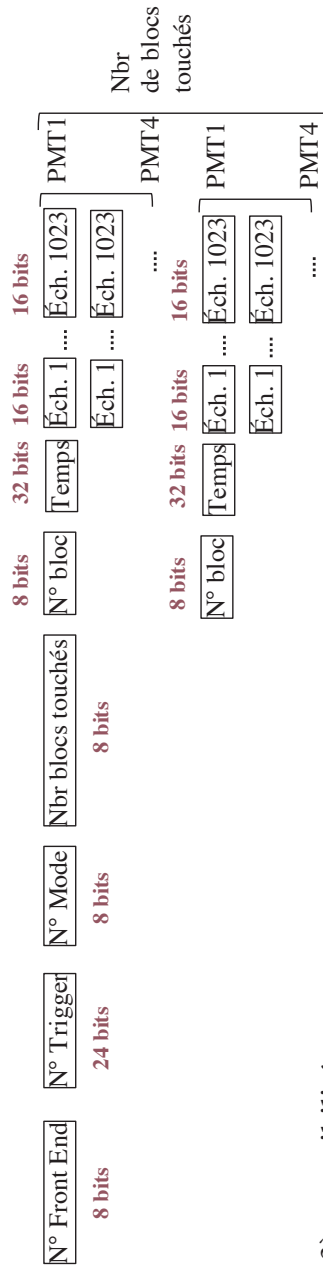
A.3 Structures des données produites par les cartes frontales des détecteurs du système CLaRyS

Absorbeur :

1^{ère} possibilité : optimale



2^{ème} possibilité :



3^{ème} possibilité :



Silicium :

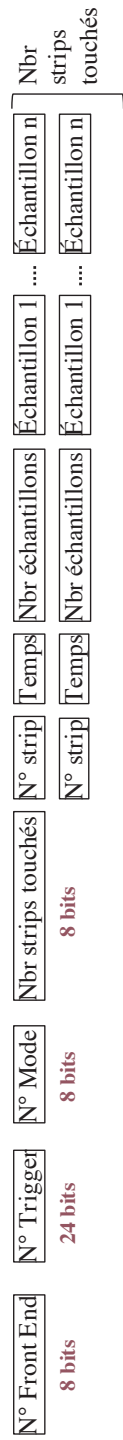
1^{ère} possibilité : optimale



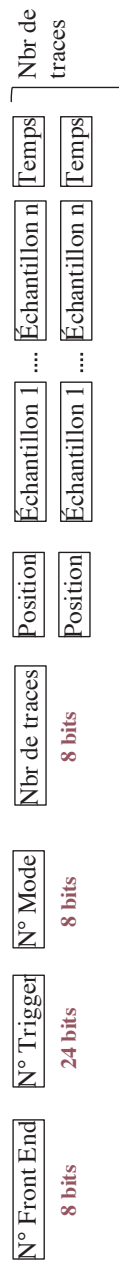
2^{ème} possibilité :



3^{ème} possibilité : optimale 2

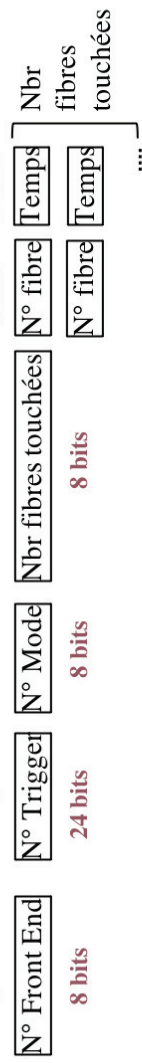


4^{ème} possibilité :



Hodoscope :

1^{ère} possibilité : optimale



2^{ème} possibilité : test



Glossaire

- ACS** Bouclier anti-Compton (*Anti-Compton Shield*). 30
- ADC** Convertisseur Analogique-Numérique (*Analog to Digital Converter*). 28, 30, 43, 44, 46
- ADN** Acide désoxyribonucléique. 16, 18
- AMC** Advanced Mezzanine Card. 46, 47, 48
- ASIC** Application-Specific Integrated Circuit. 39, 43, 44, 65, 68, 70, 71, 72, 74, 76, 78, 117
- ASM** Analog Sampling Module. 46, 47, 55, 60, 64
- BGO** Germanate de bismuth. 27, 28, 30, 34, 36, 44, 45, 46, 55, 56, 58, 59, 61
- CAL** Centre Antoine Lacassagne. 73
- CC** Caméra Compton. 26, 27, 28, 29
- CeBr₃** Bromure de Cérium. 30, 32, 45, 49, 50, 51, 53, 54, 84, 87, 93, 99
- CLaRyS** Contrôle en Ligne de l'hadronthérapie par Rayonnements Secondaires. 28, 35, 36, 38, 39, 42, 44, 47, 48, 49, 53, 55, 60, 61, 70, 72, 78, 99, 100
- CPPM** Centre de Physique des Particules de Marseille. 28, 33, 35
- CSA** Amplificateur sensible à la charge (*Charge Sensitive Amplifier*). 43, 65, 66
- CT** Tomodensitométrie (*Computed Tomography*). 20, 21, 103, 108, 110
- CTR** Résolution temporelle en coïncidence (*Coincidence Time Resolution*). 33, 78, 85, 86
- CZT** Tellurure de Cadmium-Zinc (*Cadmium Zinc Telluride*). 27
- DCR** Courant d'obscurité (*Dark Current Rate*). 50
- DEL** Diode électroluminescente. 38
- DFC** Discriminateur à fraction constante. 86, 88, 89, 93
- DSSD** Double-Sided Silicon Strip Detector. 28, 42, 43, 44, 65, 66, 68, 70
- EBR** Efficacité Biologique Relative. 8, 12, 17, 18, 19
- ENC** Charge équivalent de bruit (*Equivalent Noise Charge*). 43
- ESP** Évènement à impulsion courte (*Event with Short Pulse*). 70, 71, 74
- FFAG** Champ fixe et gradient alterné (*Fixed-Field alternating gradient*). 14
- FPGA** Field-Programmable Gate Array. 28, 39, 43, 44, 46, 47, 51, 53, 65, 70, 72, 73
- FWHM** Largeur à mi-hauteur (*Full Width Half Maximum*). 38, 42, 76, 78, 82
- GANIL** Grand Accélérateur National d'Ions Lourds. 78
- GATE** Geant4 Application for Tomographic Emission. 36, 60, 100, 101, 102, 107
- GE** Bon évènement (*Good Event*). 70
- HT** Haute Tension. 70

- IAEA** Agence internationale de l'énergie atomique (*International Atomic Energy Agency*). 19
- ICRU** Commission internationale des unités et mesures radiologiques (*International Commission on Radiation Units & Measurements*). 19
- IP2I** Institut de Physique des 2 Infinis. 25, 28, 35
- IRM** Imagerie par Résonance Magnétique. 34
- JTAG** Join Test Action Group. 73
- KES** Knife-Edge Slit. 25, 26, 39
- KNN** K-Nearest Neighbors. 79
- LEM** Local Effect Model. 19
- LFS** Lutetium Fine Silicate. 26
- LINAC** accélérateur linéaire (*Linear Accelerator*). 13, 14, 16
- LPSC** Laboratoire de Physique Subatomique et de Cosmologie. 28, 33, 35, 36, 86, 88
- LVDS** Low Voltage Differential Signaling. 44, 86, 87, 88, 90
- LYSO** Lutetium-Yttrium Oxyorthosilicate. 25, 28, 44, 45
- MC** Monte Carlo. 20, 29, 34, 101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 116
- MCS** diffusion coulombienne multiple (*Multiple Coulomb Scattering*). 11, 12
- MLEM** Maximum Likelihood Expectation Maximization. 28, 29
- mMKM** modified Microdosimetric-kinetic model. 19
- MPS** Multi-Parallel Slit. 25, 26, 39
- NIM** Nuclear Instrumentation Module. 55, 72, 73, 86, 87
- NTCP** Probabilité de complication dans les tissus normaux (*Normal Tissue Complication Probability*). 18
- OAR** Organe à Risque. 21
- OER** Oxygen Enhancement Ratio. 18, 19
- OSEM** Ordered Subset Expectation Maximization. 28
- OTV** valeur de seuil optimale (*Optimal Threshold Value*). 71
- PBS** Pencil Beam Scanning. 15
- PG** Gamma prompt (*Prompt gamma*). 11, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 39, 42, 44, 45, 48, 58, 59, 60, 61, 72, 78, 82, 84, 91, 93, 95, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 116
- PGI** Prompt Gamma Imaging. 31, 33, 35, 106
- PGPI** Prompt Gamma Peak Integral. 24, 32, 33, 106
- PGS** Prompt Gamma Spectroscopy. 24, 30, 106
- PGT** Prompt Gamma Timing. 24, 31, 32, 33, 106
- PGTI** Prompt Gamma Time Imaging. 106
- PMMA** Polyméthylmétacrilate. 23, 28, 29, 31, 32, 34, 46, 58, 61, 95, 98, 99, 108
- PMT** Tube photomultiplicateur (*Photomultiplier tube*). 27, 30, 32, 35, 38, 39, 45, 46, 49, 50, 55, 56, 59, 61, 70, 71, 72, 73, 74, 117
- QDC** Convertisseur charge-numérique (*Charge to digital converter*). 58, 73

- RMS** Moyenne quadratique (*Root Mean Square*). 29, 30, 32, 33, 43, 74, 86, 88, 89, 99
- RTL** Row Trigger Line. 52
- SiPM** Photomultiplicateurs digitaux en silicium (*Silicon Photomultiplier*). 25, 27, 33, 49, 50, 79, 81, 82
- SOBP** Pic de Bragg étalé (*Spread-Out Bragg Peak*). 15, 17, 19
- SPAD** Photodiode à avalanche monophotonique (*Single-Photon Avalanche Diode*). 50, 51, 52, 53, 99
- SRIM** Stopping and Range of Ions in Matter. 74
- STR** Gamme de seuils adaptés (*Suitable Threshold Range*). 71
- TAC** Convertisseur temps-analogique (*time to analog converter*). 73
- TCP** Probabilité de contrôle tumoral (*Tumor Control Probability*). 18
- TDC** Convertisseur temps-numérique (*Time to Digital Converter*). 39, 44, 50, 53
- TEL** Transfert d'Énergie Linéique. 9, 12, 17, 19
- TEMP** Tomographie par Emission Mono-Photonique. 28
- TEP** Tomographie par Emission de Positons. 28, 33, 34, 45
- THOR** Trigger Horloge. 46, 47
- THR** Seuil (*Threshold*). 39
- TOF** Temps de vol (*Time of flight*). 24, 29, 31, 32
- TPS** Système de planification des traitements (*Treatment Planning System*). 19
- TTL** Transistor-Transistor Logic. 54
- UFT** Ultra Fast Timing. 30, 36, 48, 49, 53, 99, 100