



HAL
open science

Développement de détecteurs, caractérisations, analyse de données et modélisation, du domaine de la physique des hautes énergies à celui de la physique médicale

Marie-Laure Gallin-Martel

► To cite this version:

Marie-Laure Gallin-Martel. Développement de détecteurs, caractérisations, analyse de données et modélisation, du domaine de la physique des hautes énergies à celui de la physique médicale. Physique des Hautes Energies - Expérience [hep-ex]. Université Grenoble Alpes (France), 2016. tel-02074980

HAL Id: tel-02074980

<https://hal.science/tel-02074980v1>

Submitted on 21 Mar 2019

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.

Mémoire

Pour obtenir le diplôme d'

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Spécialité : **Physique**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Marie-Laure Andrieux Gallin-Martel

préparée au sein du **Laboratoire de Physique Subatomique et
de Cosmologie**
dans l'**École Doctorale de Physique**

Développement de détecteurs, caractérisations, analyse de données et modélisation, du domaine de la physique des hautes énergies à celui de la physique médicale

HDR soutenue publiquement le **8 juin 2016**,
devant le jury composé de :

Denis Dauvergne

Directeur de Recherches au CNRS, Président

Joël Héroult

Physicien Médical au CAL HDR, Rapporteur

Gérard Montarou

Directeur de Recherches au CNRS, Rapporteur

Dominique Yvon

Ingénieur-Physicien au CEA HDR, Rapporteur

David Brasse

Directeur de Recherches au CNRS, Membre



Acronymes et abréviations

ADC	Analog to Digital Converter
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AL	Angle Limite
APD	Avalanche Photo Diode
ASIC	Application-Specific Integrated Circuit
ATLAS	A Toroidal LHC ApparatuS
BERT	Bit Error Tester
BGO	Bismuth Germinate
BGR	Burst Generation Rate
BNCT	Boron Neutron Capture Therapy
CAMAC	Computer Automated Measurement And Control
CAN	Convertisseur Analogique Numérique
CdTe	Tellure de Cadmium
CERI	Centre d'Etudes et de Recherches par Irradiation
CERN	Centre Européen pour la Recherche Nucléaire
CFD	Constant Fraction Discriminator
CMOS	Complementary Metal Oxide Semiconductor
CMP	CoMPareteur
CNA	Convertisseur Numérique Analogique
CPT	ComPTeur
CR	Coefficient de réflexion
CTRL	ConTRôle
CVD	Chemical Vapour Deposition
CZT	CdZnTe Cadmium Zinc Telluride
DAQ	Data Acquisition
DLL	Delay Locked Loop
DMILL	Durci Mixte sur Isolant Logico-Linéaire
DOI	Depth Of Interaction

EBR	Efficacité Biologique Relative
ESRF	European Synchrotron Radiation Facility
FBP	RétroProjection Filtrée
FDG	FluoroDéoxyGlucose
FEB	Front End Board
FPGA	Field-Programmable Gate Array
FWHM	Full Width at Half Maximum
GANIL	Grand Accélérateur National d'Ions Lourds
GAPD	Geiger Mode Avalanche Photodiodes
GePEToS	A Geant4 Monte Carlo simulation package for Positron Emission Tomography
GLINK	Giga bit Link
GSI	Gesellschaft für Schwerionenforschung
GSO	Gadolinium oxyorthosilicate
HDR	Haut Débit de Dose
HF	High Frequency
HP	Équivalent de dose individuelle
HPD	Hybrid Photo Detector
HT	Haute Tension
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
INL	Non Linéarité Intégrale
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
LaBr3	Lanthanum Bromide
LEP	Large Electron Positron collider
LHC	Large Hadron Collider
LINAC	LINear ACcelerator
LOR	Line Of Response
LSB	Less Significant Bit
LSO	Cerium-doped Lutetium Oxyorthosilicate
LuI3	Lutetium iodide
LuYAP	Lutetium Yttrium Perovskite

LXe	Liquid Xenon
LYSO	Cerium-doped Lutetium Yttrium Oxyorthosilicate
MAP	Maximum A Posteriori
ML	Maximization Likelihood
MLC	Multi Leaf Collimator
MLEM	Maximization Likelihood Expectation Maximization
MPPC	Multi-Pixel Photon Counter
NaI	Iodure de sodium
NIM	Nuclear Instrumentation Module
PAC	Pré-Amplificateur de Charge
PCB	Printed Circuit Board
PMMA	PolyMéthacrylate de Méthyle
PM (PMT)	PhotoMultiplier Tube
PSPMT	Position Sensitive Photomultiplier Tube
PSRPM	Personnes Spécialisées en Radiophysique Médicale
QDC	Charge to Digital Converter
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité
REG	REGistre
RES	RESidu
RF	Radio Fréquence
RIB	Radioactive Ion Beams
ROD	Read Out Data
ROI	Region Of Interest
RMS	Root Mean Square (quadratic mean)
RVB	Rouge Vert Bleu
SAPD	Silicon Avalanche Photo Diode
SARA	Système Accélérateur Rhône-Alpes
SCA	Storage Capacitive Array
SEE	Single Event Effect
SEU	Single Event Upset

SiPM	Silicon Photo Multiplier
SMUX	Single MULTipleXer
SOBP	Spread Out Bragg Peak
SSRB	Single Slice Rebinning
SUV	Standardized Uptake Value
μTCA™	Micro Telecom Computer Architecture
TDC	Time to Digital Converter
TEL	Transfert d'Énergie Linéique
TEP	Tomographie par Emission de Positons
μTEP	Micro Tomographe à Emission de Positons
TMBi	Tri-MéthylBismuth
TOF	Time Of Flight
TPC	Time Projection Chamber
UM	Unités Moniteur
UV	UltraViolet
VCSEL	Vertical Surface Emitting Laser diode
WLS	Wave Lengh Shifter

Table des matières

Acronymes et abréviations	0
INTRODUCTION :.....	12
I R&D, caractérisations, analyses de données et modélisation en physique des hautes énergies.	20
I.1 Introduction.....	20
I.2 Le contexte : présentation du LHC et du détecteur ATLAS	21
I.3 La problématique du transfert à haut débit des données du calorimètre électromagnétique d'ATLAS dans un environnement radiatif.....	23
I.3.1 Une transmission par lien optique en mode série à 1.6 Gb/s.	24
I.3.2 Conception d'un circuit intégré en technologie durcie.	25
I.3.3 Protocole d'évaluation de la fiabilité de la transmission de données en environnement radiatif : classification et quantification des erreurs transitoires.	25
I.3.3.1 Mise en œuvre de tests en irradiation et résultats expérimentaux.....	25
I.3.3.2 Analyse, modélisation et extrapolation du taux d'erreurs transitoires au cas d'ATLAS	30
I.3.3.3 Conception d'un Bit Error Tester	36
I.4 Synthèse de mon implication dans le projet	38
II Développement de détecteurs, caractérisations et analyse de données en physique médicale.....	42
II.1 Introduction	42
II.2 Conception d'un Micro Tomographe Xénon Liquide pour l'imagerie du petit animal	46
II.2.1 Introduction.....	46
II.2.2 Pourquoi la TEP ? Sa problématique, ses principes, ses limites : de la conception du détecteur à la reconstruction d'images et au diagnostic médical.....	46
II.2.2.1 La TEP : une technique d'imagerie fonctionnelle et quantitative.....	46
II.2.2.2 Les étapes de la TEP : de la production du radiotracer aux processus physiques de l'émission du signal.....	47
II.2.2.3 Le principe de détection des deux photons en coïncidence	49
II.2.2.4 Les limites intrinsèques d'un système TEP.	51
II.2.2.4.1 Les limitations qualitatives	51
II.2.2.4.2 Les limitations quantitatives	52
II.2.2.5 De la détection des gammas à la formation d'une image.	53
II.2.2.5.1 Définition du concept général de « sinogramme » et des variables de Radon, utilisation de « projections ».....	55
II.2.2.5.2 Le principe de la reconstruction d'images à partir des projections.....	58

II.2.2.6 De l'image à la détermination de la concentration du radiotraceur : vers une optimisation de la reconstruction tomographique !	60
II.2.2.6.1 Vers des développements mathématiques : des algorithmes de correction d'images en réponse à des problèmes posés par la physique.	60
II.2.2.6.2 Vers la conception de nouveaux détecteurs : intérêt de la mesure de la profondeur d'interaction (DOI).	61
II.2.3 Des détecteurs TEP innovants répondant à la problématique de la mesure de la profondeur d'interaction (de 2000 à nos jours).	63
II.2.3.1 Utilisation de cristaux : des choix technologiques adaptés en fonction de la géométrie adoptée.	63
II.2.3.1.1 La géométrie conventionnelle radiale ou pointante.	63
II.2.3.1.2 La géométrie axiale.	66
II.2.3.2 Le xénon liquide : une alternative aux cristaux ?	70
II.2.3.3 Autres solutions innovantes alternatives aux cristaux.	72
II.2.3.3.1 Les liquides organométalliques (projet CaLIPSO)	72
II.2.3.3.2 Les semi-conducteurs (projet TEP – TOPASE-MED)	73
II.2.3.3.3 Les plastiques scintillants (projet J-PET).	74
II.2.3.4 TEP avec mesure du temps de vol : émergence des TOF PET depuis le milieu des années 2000.	75
II.2.4 Un projet précurseur : le projet du LPSC de μ TEP xénon liquide en 2000.	77
II.2.4.1 Une géométrie innovante	77
II.2.4.2 Le xénon liquide comme milieu scintillant : avantages, inconvénients, utilisation en TEP.	79
II.2.5 Le projet μ TEP xénon phase I : R&D et performances d'un module prototype	81
II.2.5.1 Le dispositif expérimental	81
II.2.5.2 La simulation Monte-Carlo d'un module prototype	85
II.2.5.3 La modélisation des guides de lumière et résultats de simulation	87
II.2.5.4 Les résultats expérimentaux et la validation du modèle.	94
II.2.5.5 Conclusion de la phase I	97
II.2.6 Le projet μ TEP xénon phase II : R&D et première reconstruction de la désintégration d'une source de ^{22}Na par deux modules μ TEP mis en coïncidence	99
II.2.6.1 Le dispositif expérimental	99
II.2.6.2 Simulation Monte-Carlo du TEP LXe complet (16 modules) et problématique de la reconstruction d'images.	100
II.2.6.3 Performances du TEP LXe : résolution spatiale, en énergie et en temps mesurées expérimentalement.	106
II.2.6.4 La reconstruction d'images à partir des données expérimentales	113
II.2.7 Les performances du prototype TEP LXe versus celles des autres projets TEP dont la conception inclut la mesure de la DOI	119
II.2.8 Résumé et synthèse de mon implication dans le projet	121

II.3 Etude d'un profileur de faisceaux pour le contrôle en ligne de la radiothérapie : détecteur TraDeRa.	126
II.3.1 Introduction.....	126
II.3.2 Le projet Profileur de faisceaux : le contexte.	127
II.3.2.1 La radiothérapie dans le traitement du cancer	127
II.3.2.2 Le principe de fonctionnement des accélérateurs de particules et les problématiques liées à radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI)	128
II.3.2.2.1 Les accélérateurs de particules de radiothérapie.....	128
II.3.2.2.2 La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI).....	130
II.3.2.3 Le problème des systèmes de contrôle et les solutions proposées – état de l'art et présentation globale du projet TraDeRa.	132
II.3.2.3.1 Le contrôle de qualité de l'accélérateur et du collimateur multilames tel qu'il est pratiqué actuellement dans les centres.....	132
II.3.2.3.2 Vers des développements pour le contrôle en ligne : le détecteur TraDeRa.	133
II.3.3 Le principe de fonctionnement du détecteur TraDeRa	134
II.3.4 Le dispositif expérimental.	135
II.3.5 Calibration du démonstrateur à l'échelle ¼ (TraDeRa 324).	139
II.3.5.1 Principe de fonctionnement de l'électronique de lecture.....	139
II.3.5.2 La calibration électronique du détecteur.....	145
II.3.5.3 Tests sur accélérateur de radiothérapie : problématique de la calibration en dose du détecteur.	152
II.3.5.4 Développement d'un banc de test avec une source HDR pour la calibration en dose de TraDeRa	160
II.3.6 Premiers résultats expérimentaux sur le contrôle en ligne du faisceau et performance du démonstrateur à l'échelle ¼ (TraDeRa 324).	168
II.3.7 Développement en cours et perspectives : le démonstrateur à l'échelle 1 (TraDeRa 1600)	171
II.3.8 Synthèse de mon implication dans le projet	171
II.4 Conclusion et perspectives en physique médicale.....	173
III Projet de recherches : Contrôle en ligne de l'hadronthérapie - monitoring diamant (MONIDIAM).	178
III.1 Introduction.....	178
III.2 La hadronthérapie versus la radiothérapie	179
III.2.1 Pourquoi la hadronthérapie dans le traitement du cancer ?	179
III.2.2 Le développement de l'hadronthérapie en France et de par le monde.	181
III.2.3 Pourquoi développer un système de monitoring pour la hadronthérapie ?	183
III.3 Les systèmes de monitoring pour la hadronthérapie	185
III.3.1 Un système clinique existant : la TEP – détection rayonnement β^+	185
III.3.1.1 La TEP en ligne	185

III.3.1.2 La TEP « hors ligne »	186
III.3.2 Détection des gammas prompts : les projets innovants de gamma caméras	187
III.3.2.1 La caméra gamma prompt collimatée	188
III.3.2.2 La caméra Compton	189
III.4 Le rôle de l'hodoscope dans le monitoring.....	190
III.5 Le projet d'hodoscope de faisceau technologie diamant.	192
III.5.1 Le choix du diamant pour la détection	192
III.5.1.1 Propriétés physiques et état de l'art.....	192
III.5.1.2 Les processus industriels de synthèse du diamant.....	193
III.5.1.3 Le diamant : un axe de recherche pluridisciplinaire au LPSC dans lequel pourrait s'inscrire désormais la physique médicale	194
III.5.2 Le projet : description du point de vue scientifique	195
III.5.2.1 Le cahier des charges pour l'hodoscope diamant.....	195
III.5.2.2 La géométrie du détecteur hodoscope diamant	195
III.5.2.3 La conception de banc de tests : premiers résultats et projets d'expériences à venir	195
III.5.2.4 Le développement d'une électronique de lecture intégrée rapide et bas bruit.....	198
III.5.3 Organisation du projet : ressources et organisation temporelle.....	199
III.6 Conclusion	199
CONCLUSION.....	202
Bibliographie.....	204
Table des illustrations	212
ANNEXES	218
A.1 Curriculum vitae.	220
A.1.1 Fonction actuelle	220
A.1.2 Formation	220
A.1.3 Activités de recherches	220
A.1.3.1 Mars à Juin 1993 :	220
A.1.3.2 Octobre 1993 à avril 1996 :	221
A.1.3.2.1 Thèse	221
A.1.3.2.2 Monitorat de l'enseignement supérieur	221
A.1.3.3 Octobre 1996 à février 2002 :	221
A.1.3.3.1 Thème 1: Recherche et développement pour la mise au point de liaisons optiques Gb pour le transfert des données du calorimètre électromagnétique d'ATLAS. Responsable des campagnes d'irradiation (neutrons et protons) – Analyse de données et mise en œuvre protocole de tests pour la tenue aux irradiations des composants électroniques équipant le calorimètre à argon liquide.....	221

A.1.3.3.2 Thème 2: Simulation du fonctionnement de l'étage de calorimétrie à argon liquide de l'expérience ATLAS, analyse des tests en faisceaux et construction du pré-échantillonneur (1 ^{er} étage du calorimètre).....	224
A.1.3.3.3 Thème 3 : Physique des mésons beaux et du Higgs dans ATLAS : participation aux groupes de travail dans la collaboration sur cette thématique.	224
A.1.3.4 Septembre 2001 à décembre 2009 :.....	225
A.1.3.5 Depuis janvier 2010 :.....	227
A.1.4 Encadrements.....	229
A.1.4.1 Encadrement de thèses :	229
A.1.4.2 Encadrement de postdocs :	229
A.1.4.3 Encadrement de stagiaires :	230
A.1.4.4 Encadrement de groupes de travail (niveau ingénieur et technicien) :	230
A.2 Liste des publications.	232
A.2.1 Ouvrages.....	232
A.2.2 Revues à comités de lecture	232
A.2.3 Publications soumises aux conférences.....	234
A.2.4 Séminaires et communications données dans les conférences	236
A.2.5 Dépôts de brevets	236

INTRODUCTION :

Depuis mon entrée au CNRS en octobre 1996 j'ai travaillé successivement dans le domaine de la physique des hautes énergies avec l'expérience ATLAS (A Thoroidal LHC ApparatuS) du collisionneur LHC (Large Hadron Collider) au CERN et en interface physique médecine pour les expériences « Tomographe Xénon Liquide » en imagerie médicale et « Profileur de Faisceaux » en radiothérapie en collaboration notamment avec le CHU de Grenoble.

La physique des hautes énergies étudie les constituants élémentaires de la matière et les forces fondamentales associées. Les outils pour ces études sont des expériences auprès d'accélérateurs de particules fonctionnant à des énergies très élevées ou délivrant des intensités de faisceaux très grandes, ainsi que d'imposants détecteurs ultra-sensibles. Ces appareils expérimentaux donnent accès aux lois de la physique à très courte distance. Le LHC, lancé en septembre 2008 au CERN, en est la réalisation la plus spectaculaire à ce jour. Depuis une caverne située à 100 mètres sous terre le détecteur ATLAS qui pèse 7000 tonnes sonde les particules fondamentales. Il étudie des domaines de physique très variés, de la recherche du boson de Higgs aux dimensions supplémentaires de l'espace-temps, en passant par les particules qui pourraient former la matière noire. En 2012, on a recensé plus de 3 000 scientifiques issus de 174 instituts, représentant pas moins de 38 pays, travaillant sur l'expérience ATLAS. Ce détecteur complexe a demandé pas moins de 20 années de construction. ATLAS est construit comme un assemblage de détecteurs qui ont chacun un rôle spécifique pour détecter et mesurer les caractéristiques des particules (énergie, vitesse, direction) et qui sont empilés selon une structure en oignon. Le LPSC Grenoble y a activement participé en concevant l'un des détecteurs de l'étage de calorimétrie : le « Preshower » ou « détecteur de pieds de gerbes ». C'est un détecteur de position qui participe à l'identification du canal de désintégration du boson de Higgs en 2γ . Il sert aussi à améliorer la résolution en énergie du calorimètre électromagnétique en mesurant l'énergie perdue dans la matière frontale. Le choix du calorimètre électromagnétique allant équiper ATLAS s'est porté lors de sa conception sur un calorimètre à échantillonnage où la zone active est de l'argon liquide et les plaques absorbantes sont en plomb. Il nécessite l'emploi d'un cryostat. Ce calorimètre a une forme en accordéon qui lui confère des qualités répondant aux contraintes imposées : rapidité, fine granularité, herméticité, bonne tenue au rayonnement, bonne résolution en énergie.

J'ai participé à la mise en œuvre de ce détecteur. J'ai tout particulièrement eu la responsabilité du transfert des données du calorimètre. En effet, le groupe de Grenoble s'est impliqué dans une activité de réalisation et de développement d'une liaison optique de transfert des données du calorimètre à argon liquide. Cela s'est fait en collaboration avec les laboratoires du CPPM à Marseille, du KTH à Stockholm et du SMU à Dallas. En ce qui concerne la partie émission du signal, l'utilisation de diodes laser VCSEL (Vertical Cavity Surface Emitting Laser diodes) a été envisagée. Il s'agit de cavités de $9\ \mu\text{m}$ de diamètre qui émettent un signal de longueur d'onde 850 nm. Un prototype de connecteur a été conçu. Au sein de cette activité j'ai joué un rôle essentiel dans la coordination et la mise en œuvre des tests d'irradiation neutroniques des composants optoélectroniques. Durant ces tests les composants sont alimentés électriquement et les signaux sont transférés par des fibres optiques avant d'être reconvertis en signaux électriques. L'ensemble donne lieu à une analyse en ligne grâce à une électronique conçue dans les laboratoires. L'objectif de ces tests est de pouvoir sélectionner un système émetteur/récepteur qui satisfasse les conditions imposées par le fonctionnement du LHC : transfert des données avec une vitesse de 320 Mb/s ou 1.6 Gb/s suivant l'option technologique

choisie (transfert parallèle ou série) avec une tenue aux radiations de l'ordre de 3.10^{13} neutrons/cm² et au rayonnement gamma de l'ordre de 1 Mrad, équivalents à dix ans de fonctionnement du LHC à haute luminosité. Les tests que j'ai dirigés ont eu lieu entre 1997 et 2001. J'ai mené une étude complète (conception de banc de test, analyse de données, modélisation, encadrement d'équipes techniques et une partie du travail de thèse de deux étudiants, publication) que je me propose de relater en première partie de ce document.

Mais l'activité du Groupe ATLAS ne s'est pas limitée aux tests d'irradiation de composants optoélectroniques. Nous avons axé une large partie de nos recherches sur les tests de pollution de l'argon liquide sous irradiation neutronique. Avec un faisceau de neutrons de 10^9 n/cm²/s produit par SARA (Système Accélérateur Rhône-Alpes basé au LPSC et ouvert jusqu'en juillet 1998) ou au CERI (Orléans), il est possible de reproduire en un à deux jours la fluence la plus grande attendue en 10 ans dans le tonneau du calorimètre électromagnétique d'ATLAS. La station d'irradiation que nous avons conçue au LPSC a donc été utilisée pour étudier la pollution de l'argon liquide du tonneau due à la radiolyse des polymères entrant dans sa composition. Ce test était essentiel car il devait permettre, suivant les résultats de l'irradiation, de ne pas employer les matériaux qui seraient jugés trop polluants. Le moniteur de pureté est une chambre d'ionisation ouverte baignant dans l'argon liquide et qui contient une source alpha (²⁴¹Am) déposée sur sa cathode. La diminution de la quantité de charges collectées sur l'anode pendant l'irradiation est le signe d'apparition d'impuretés provenant de la radiolyse. Un grand nombre d'éléments du calorimètre ont été testés pendant toute la phase de construction du détecteur ATLAS : câbles, connecteurs, FR4, G10, tissu pré-imprégné. Afin d'obtenir une réponse plus significative, la surface spécifique (m² par m³ de liquide) des échantillons a été augmentée aussi souvent que possible. Les résultats ainsi obtenus ont pu être extrapolés à la situation du calorimètre. On a pu en déduire que la réduction du signal du calorimètre, due aux impuretés, ne devrait pas dépasser 1,5% au bout de 10 ans de fonctionnement à la luminosité maximale.

La mise au point des instruments scientifiques pour le programme du grand accélérateur de particules LHC du CERN a permis aux techniques de détection des rayonnements de progresser. Il nous est rapidement apparu que ces apports pouvaient être exploités dans le domaine de l'imagerie médicale. La deuxième partie de ce document est donc axée sur mes travaux de recherches dans cette thématique. Elle se subdivise en deux parties : La première résume l'ensemble du projet Tomographe par Émission de Positons au Xénon Liquide. La deuxième relate mes activités dans le projet « Profileur de faisceaux pour la radiothérapie » avec la conception du détecteur TraDeRa (Transparent Detector for Radiotherapy).

Fort de notre expérience dans ATLAS, nous nous sommes convaincus que l'utilisation de xénon liquide en tant que détecteur de photons pourrait permettre d'améliorer les performances des tomographes à positons. En effet, les versions commerciales utilisent essentiellement des cristaux, plus lents et moins précis en résolution sur image. La tomoscintigraphie par émission de positons (TEP), dénommée PET ou PET scan pour « Positron Emission Tomography » en anglais, est une méthode d'imagerie médicale pratiquée par les spécialistes en médecine nucléaire qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus d'un produit radioactif injecté au préalable. Une collaboration entre le LPSC et les unités d'IRM et de médecine nucléaire du CHU de Grenoble est donc née en 1999 afin d'étudier la faisabilité de cette nouvelle technologie de tomographie à émission de positons.

J'ai activement participé à ce projet dont j'ai eu l'entière responsabilité de 2004 à sa conclusion en 2009. Il a été financé par la région Rhône-Alpes, l'IN2P3, l'université Joseph-Fourier et l'INSERM. Ce développement marque une réorientation de ma carrière de chercheur et un intérêt manifeste pour le développement et la caractérisation de détecteurs pour la physique

médicale. C'est un projet d'envergure. Il a démarré par la conception d'un premier module prototype. Il s'agit de la phase I dite de faisabilité. Il s'est achevé avec la conception d'une « micro caméra ». Il s'agit de la phase II où j'ai pu mettre deux modules en coïncidence et obtenir la première image d'une source de ^{22}Na . J'ai encadré des équipes techniques aussi bien en mécanique (cryostat, cellule de détection, guides de lumière) qu'en électronique (conception d'ASIC) ou encore en instrumentation (banc de test). J'ai travaillé en partenariat avec des industriels Air Liquide (station de liquéfaction) et Hamamatsu (Photomultiplicateurs à anodes croisées pour la détection de photons VUV 168 nm à température cryogénique de 165 K). J'ai dirigé la partie expérimentale du travail de thèse d'un étudiant Yannick Grondin sur le thème « Étude de l'échantillonnage des données en Tomographie par Émission de Positons » en collaboration avec Laurent Desbat pour la partie théorique. Les programmes de reconstruction d'images que nous avons utilisés ont été basés sur des algorithmes de rétroprojection filtrée et d'algorithmes itératifs implémentés par Nicolas Gac au cours de sa thèse au GIPSA-lab sous la direction de Michel Desvignes. Ensemble nous avons étroitement collaboré dans le cadre de ARCHITEP et signé plusieurs publications.

Travailler au cœur de la thématique physique médicale, c'est relever des défis scientifiques et sociétaux. Il est indéniable que dans notre société, le cancer constitue l'une des menaces principales pour la santé de l'être humain. En Europe c'est la deuxième cause de mortalité après les maladies cardio-vasculaires. L'engagement du LPSC ne s'est donc pas arrêté avec le TEP xénon mais il s'est poursuivi avec la conception du détecteur TraDeRa pour la radiothérapie.

Aujourd'hui, la radiothérapie, la chimiothérapie et la chirurgie sont les trois méthodes qui sont principalement utilisées seules ou par combinaison pour lutter contre le cancer. La radiothérapie conventionnelle emploie des photons X ou gamma pour irradier la tumeur et y déposer une dose suffisante pour tuer les cellules cancéreuses. Actuellement, les rayons X de hautes énergies sont produits par des accélérateurs de particules. L'efficacité de la radiothérapie dépend du choix de la technique de traitement en tenant compte de la dose nécessaire au contrôle tumoral, de la dose de tolérance aux tissus sains contenus dans le volume irradié ainsi que de la nature des complications qui peuvent survenir et de leurs conséquences. Cette pratique médicale impose donc un risque calculé permettant le meilleur contrôle local (supérieur à 90%) avec le minimum de lésions aux tissus sains (moins de 5%). Ainsi, l'efficacité de la radiothérapie sur les tissus tumoraux peut être accompagnée d'effets secondaires sur les tissus sains, le plus souvent asymptomatiques, mais parfois graves. Le procès du plus grave accident de radiothérapie survenu en France s'est ouvert lundi 24 septembre 2012, au tribunal de grande instance de Paris. 450 patients de l'hôpital Jean-Monnet d'Épinal (Vosges) ont reçu des doses de rayons supérieures à celles prévues pour traiter leur cancer, entre 2001 et 2006. La réduction du volume de tissus normaux présents dans le champ d'irradiation par de nouvelles techniques de radiothérapie (radiothérapie conformationnelle, IMRT : radiothérapie à intensité modulée, ...) est une stratégie visant à limiter les effets secondaires. Cependant la toxicité aux tissus sains reste, aujourd'hui, un problème incontournable lié à ce type de traitement.

Dans ce contexte, le groupe DAME (Développement et Applications pour le Médical) du LPSC a donc initié, en 2009, le développement d'un détecteur gazeux à transmission pour le contrôle en temps réel du flux de photons en sortie d'accélérateur donc en amont du patient, en mettant l'accent sur la transparence (mesurer en atténuant au minimum le faisceau), la résolution spatiale (de l'ordre du millimètre au point de prescription du dépôt de dose), la simplicité de mise en œuvre et la tenue dans le temps à l'irradiation intense. Ce détecteur se nomme TraDeRa. Je participe à son développement depuis la fin du projet TEP xénon. C'est un projet qui se place dans une autre perspective temporelle que le précédent auquel j'ai contribué. Il s'agit pour nous physicien de répondre rapidement à une demande du milieu médical avec lequel nous avons déjà collaboré sur un besoin précis et sur une échelle de temps courte. L'objectif sera à très

court terme la valorisation d'un détecteur (2 dépôts de brevet à ce jour et engagement au sein de la structure SATT) puis son industrialisation en ayant à l'esprit qu'il doit répondre de manière efficace au problème de sur- ou sous-dosage en temps réel tout en étant d'une utilisation simple quotidienne en milieu hospitalier. Mon implication a donc revêtu divers aspects, la part la plus importante de mon travail que je détaillerai dans ce document est la calibration électronique du prototype à l'échelle $\frac{1}{4}$ de TraDeRa. Dans le cadre de cette activité, j'ai encadré des équipes techniques principalement en électronique et instrumentation et de nombreux stages de masters d'étudiants issus de la filière « physique médicale » de l'université Joseph Fourier. Cette dernière vise, si on reprend ses textes fondateurs, à préparer à l'exercice de la profession de physicien médical qui a pour vocation :

- d'intégrer les services hospitaliers de radiothérapie, de médecine nucléaire et de radiologie pour l'exploitation, la qualification et la planification des matériels destinés au diagnostic et au traitement des maladies par l'application des radiations ionisantes.
- d'assurer la qualité et la sécurité des patients et du personnel soignant lors de l'utilisation des rayonnements ionisants.
- de poursuivre des développements scientifiques et techniques en collaboration avec des médecins et/ou des laboratoires de recherche et/ou des industries biomédicales.

Néanmoins un faible pourcentage d'étudiants est sensible à ce dernier aspect et peu poursuivent en thèse. Le groupe compte actuellement un thésard Robin Fabbro qui fournit un travail important de modélisation par simulation des caractéristiques des faisceaux délivrés par les accélérateurs. La calibration en dose du détecteur que je mets en œuvre expérimentalement est un aspect de son travail de recherches. La validation du détecteur échelle $\frac{1}{4}$ s'est faite en relation avec un panel d'industriels dans le cadre de la collaboration OSEO entre 2010 et 2014. Notre travail a été plébiscité par cette collaboration en septembre 2014 lors de la clôture du financement sur 4 ans accordé. Le projet est désormais en cours de valorisation via SATT GATE1 Grenoble INP. Les années 2015 et 2016 vont être décisives mais c'est une part du projet dans laquelle je ne compte pas m'impliquer, préférant me consacrer à des travaux purement de recherches dans un autre domaine de la physique médicale : l'hadronthérapie.

Le développement du détecteur TraDeRa m'a sensibilisée à une technique de radiothérapie par rayonnement X. Dans le cas des photons de haute énergie, on se rend compte que la distribution de dose atteint un maximum après 2 ou 3 cm de profondeur de pénétration dans les tissus. L'efficacité thérapeutique des photons reste donc limitée par ses propriétés physiques et biologiques face à certains cas cliniques. L'hadronthérapie emploie des particules lourdes (les hadrons) pour traiter les tumeurs. Les particules chargées ont une meilleure balistique de dépôt de dose. Les ions déposent un maximum de dose en fin de parcours (pic de Bragg). Les ions utilisés en radiothérapie sont principalement les protons et les ions carbone. Les ions carbone ont une meilleure efficacité biologique que les protons (2 à 5 fois supérieure dans un pic de Bragg étalé). L'hadronthérapie carbone est tout particulièrement indiquée dans le cas de tumeurs radio résistantes localisées près d'organes à risque. On peut en effet déposer une dose très élevée à un endroit très précis. La protonthérapie est au contraire bien indiquée pour des tumeurs profondes. Au cours d'une irradiation, une partie des ions incidents va subir des réactions de fragmentations nucléaires qui ont pour effet de délocaliser le dépôt de dose dans le patient. C'est donc une source d'incertitude. Or pour profiter des avantages de l'hadronthérapie que j'ai évoqués précédemment, un contrôle précis du dépôt de dose est absolument nécessaire. Une technique pour opérer ce contrôle en ligne est la TEP mais elle apporte beaucoup de contrainte et est rarement utilisée en temps réel dans les centres. Si on s'intéresse à la physique des réactions de fragmentations on s'aperçoit qu'il va y avoir au même instant (à l'échelle de

la picoseconde) émission de gammas prompts. Il a été démontré notamment par un travail de recherches mené par des équipes de l'IPN de Lyon que ces photons gamma prompts issus de la fragmentation nucléaire peuvent permettre la mise au point d'un système de contrôle en ligne et en temps réel de la dose déposée lors d'un traitement. Dans le cas des ions carbone, ce système nécessite de mesurer le temps de vol des photons entre le patient (la cible) et le détecteur, afin de supprimer le bruit de fond important induit par les neutrons et les autres rayonnements diffusés. En protonthérapie il permet d'améliorer le rapport contraste sur bruit, et donc la sensibilité de la méthode. Un élément important pour la mesure du temps de vol est l'utilisation d'un hodoscope faisceau. Il existe de tels détecteurs basés sur un maillage de fibres scintillantes et de fibres optiques lues par un ou plusieurs photomultiplicateurs (PMT). Cependant la tenue aux irradiations de ce dispositif est limitée et ne convient pas pour une utilisation prolongée sur plusieurs années dans le cadre du monitoring de l'hadronthérapie. En revanche, les propriétés avantageuses, en termes de rapidité et de résistance aux radiations, font du diamant un matériau adapté pour un tel moniteur faisceau. Un détecteur diamant poly cristallin de grande surface, avec une électronique de lecture intégrée dédiée (faible bruit, grande capacité de comptage, résolution temporelle inférieure à la nanoseconde), sera partie intégrante d'un ou plusieurs systèmes de détection développés par la collaboration nationale CLaRyS qui regroupe des laboratoires de Rhône-Alpes et Auvergne (IPN Lyon, LPC Clermont, LPSC Grenoble, CREATIS Lyon, LIRIS Lyon), le CPPM Marseille et le centre clinique CAL Nice. Ce projet s'inscrit également dans le cadre des programmes scientifiques du LabEx PRIMES et de France Hadron.

La participation au développement d'un tel détecteur se situe aussi au point de convergence de plusieurs thématiques au LPSC. En effet, la caractérisation de diamant mono cristallin pour la conception de futurs détecteurs de traces (haute luminosité du LHC horizon 2025) intéresse le groupe ATLAS (dépôt d'ANR en 2012). Pour la conception d'un hodoscope en vue du monitoring de l'hadronthérapie, le groupe Physique pour les Applications Médicales auquel j'appartiens se penche désormais sur l'étude et la caractérisation des diamants poly cristallins. Enfin le Centre de Recherche Plasmas-Matériaux-Nanostructures (CRPMN) du LPSC mène déjà des études autour de l'aspect métallisation du diamant pour son usage en tant que détecteur en physique. C'est donc autour de cette nouvelle thématique qui émerge en physique médicale au LPSC que j'ai bâti mon projet de recherches. Il sera développé dans la troisième et dernière partie du présent document.

Dans la rédaction de ce document qui recouvre 20 années de ma carrière de chargée de recherches au CNRS, j'ai choisi de présenter dans les détails les aspects scientifiques de chaque développement. Cependant, afin d'en faciliter la lecture et de faire apparaître clairement mon degré d'implication (points forts de l'activité de recherches, publications, encadrement, valorisation) dans chacun des projets présentés, un paragraphe que j'intitule « synthèse de mon implication dans le projet » conclut chaque partie.

Première partie

**R&D, caractérisations, analyses de données et
modélisation en physique des hautes énergies**

I R&D, caractérisations, analyses de données et modélisation en physique des hautes énergies.

I.1 Introduction

La transmission de données à haut débit en environnement radiatif est un problème récurrent que l'on rencontre quand on cherche à concevoir des détecteurs aussi bien en physique des hautes énergies qu'en physique médicale. C'est pourquoi l'étude que j'ai menée sur cette thématique fait l'objet de la première partie de ce mémoire.

J'ai eu la responsabilité de 1996 à 2001 de l'étude et du développement de liaisons optiques Gb pour le transfert des données du calorimètre électromagnétique. Les physiciens, ingénieurs et techniciens du LPSC Grenoble, KTH Stockholm, CPPM Marseille et SMU Dallas tous fédérés en une seule équipe, ont étudié et proposé plusieurs solutions (nombreuses publications voir annexes A.1.3.3.1 page 221 et A.2 page 232). Celle choisie en septembre 2000 par le comité en charge de l'électronique du calorimètre est une solution de transmission série en mode numérique dite «**GLINK**». Elle fonctionne à 1.6 Gb/s et permet de transmettre sur une seule liaison série (fibre optique) les données de 128 canaux du calorimètre. Un circuit multiplexeur de données (**SMUX** : Single MUX) a été spécifiquement conçu en technologie durcie aux irradiations par une équipe du LPSC que j'ai dirigée. Ce circuit est placé en amont de l'émetteur **GLINK**.

J'ai également dirigé les tests en irradiation neutrons (CERI - Orléans) et protons (CRC - Louvain la Neuve, Belgique) des composants situés sur la partie émettrice du lien. J'ai quantifié le taux de SEU (Single Event Upset) attendu dans les conditions futures de fonctionnement du détecteur ATLAS du LHC. J'ai mis en place un protocole de test et j'ai élaboré une méthode d'analyse basée sur le modèle BGR (Burst Generation Rate) qui m'a permis d'extrapoler les résultats de mesures au cas d'ATLAS en fonctionnement à haute luminosité. Ce travail a été repris par la collaboration argon liquide. La méthode développée fait partie depuis cette date des deux méthodes proposées pour les tests des composants électroniques devant équiper le détecteur.

En mai 2000, la conception et la mise au point d'un «BERT» (Bit Error Tester) a fait l'objet d'un projet «Jeunes Chercheurs» dont j'ai été le porteur. Ce dispositif permet un contrôle d'erreur continu, instantané et simultané de plusieurs liaisons optiques, en particulier en environnement radiatif. Il a joué un rôle déterminant dans le choix des liaisons optiques.

Pour l'ensemble de ce projet, qui m'a permis d'acquérir des connaissances sur :

- les développements en électronique en complément de ma formation initiale en thèse en physique des particules (expérience DELPHI du LEP : simulation et analyse de données),
 - le développement de détecteurs pour la physique des hautes énergies,
- je soulignerai :
- le contexte (l'expérience ATLAS du LHC) et la problématique à l'origine du développement (la transmission des données du calorimètre électromagnétique),
 - les réalisations techniques en présentant les solutions innovantes proposées (le choix de liens optiques en transmission série),

- les résultats expérimentaux (tests sous irradiations neutron, gamma et protons), l'analyse de données et le travail de modélisation (modèle BGR Burst Generation Rate),

j'insisterai sur :

- les points forts de mes activités dans les différents domaines (analyses physiques et réalisations techniques),
- le travail que j'ai dirigé (participation à l'encadrement de thèse, mais aussi d'équipes techniques),
- les publications qui jalonnent cette activité.

I.2 Le contexte : présentation du LHC et du détecteur ATLAS

Le LHC est un collisionneur localisé au CERN, dans un tunnel quasi-circulaire de 27 km de circonférence en lieu et place du collisionneur à leptons LEP (Large Electron Positron collider). C'est le collisionneur le plus puissant en service, avec une énergie dans le centre de masse qui pourrait atteindre les 14 TeV pour les collisions proton-proton, avec une haute luminosité espérée (10^{34} cm⁻²/s). Contrairement au collisionneur LEP, où des cavités radiofréquences étaient disposées pour diminuer les pertes d'énergie des leptons par rayonnement synchrotron, le LHC dispose de 1232 aimants dipolaires supraconducteurs pour maîtriser la trajectoire des protons dans les sections courbes. Dans ces aimants règnent deux champs magnétiques opposés de 8.3 T chacun.

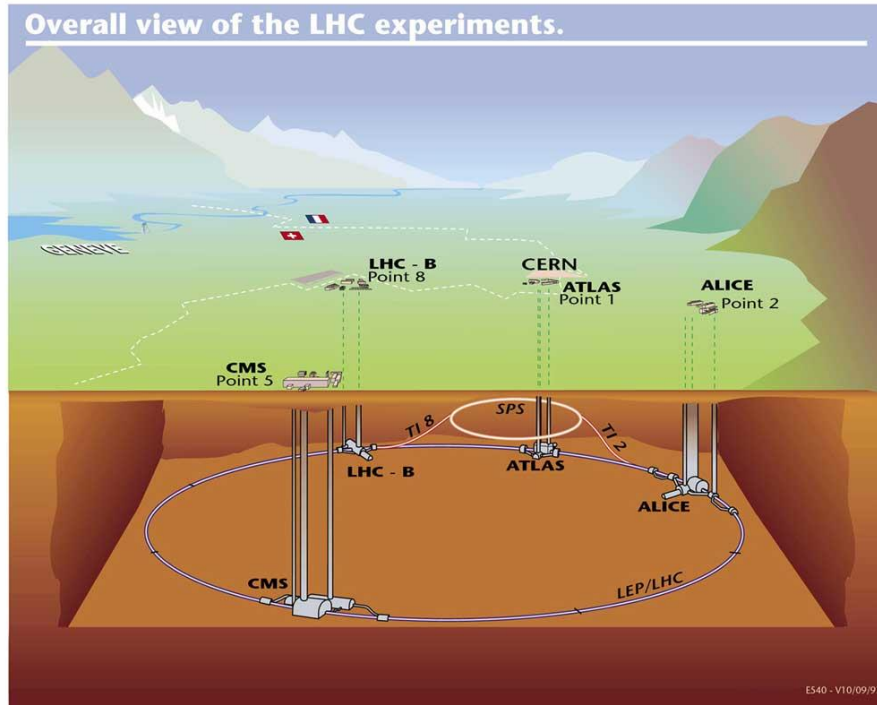


Figure 1 Le LHC du CERN

Les faisceaux se rencontrent en 4 points où sont situées les expériences suivantes :

- ATLAS et CMS qui sont deux expériences généralistes conçues pour être aussi bien des instruments de mesure de précision que de recherche directe de nouveaux phénomènes.
- LHCb qui est un spectromètre avec une couverture asymétrique, orienté vers l'avant de la collision. Il est spécifiquement dédié aux mesures de précision dans le domaine de la physique des mésons beaux.
- ALICE qui est dédiée à l'étude les collisions d'ions lourds produits par le LHC.

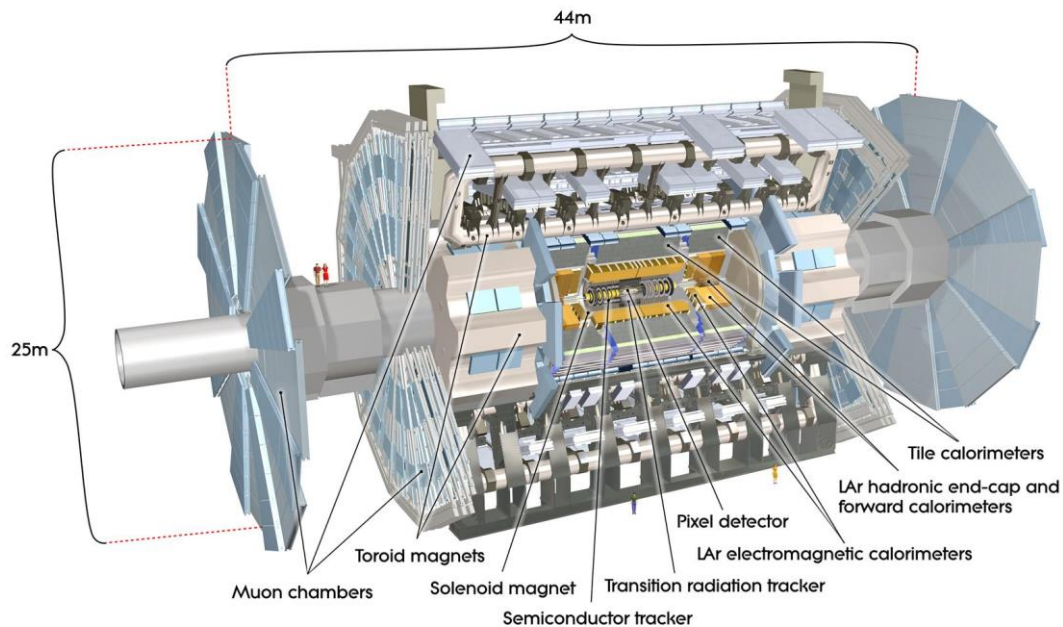


Figure 2 : Le détecteur ATLAS

L'expérience ATLAS est située au point de collision numéro 1 du LHC. Ce détecteur généraliste a été conçu et réalisé dans le cadre d'une collaboration internationale qui regroupe plus de 167 laboratoires issus de 37 pays différents, soit environ 1800 ingénieurs et techniciens. Sa construction a duré environ 20 ans. ATLAS est un assemblage de détecteurs qui ont chacun un rôle spécifique. Au plus près du point de collision des protons dans la partie cylindrique se trouve **le détecteur interne**. C'est un détecteur de traces. Le détecteur qui l'entoure est **un calorimètre électromagnétique**. C'est un détecteur à échantillonnage avec une structure particulière en « accordéon » de plomb (70 tonnes) et d'argon liquide (45 m³). Il forme un tonneau cylindrique de 6,8 m de longueur, avec un rayon interne de 1,15 m et un rayon externe de 2,25 m. Lui succède, dans l'ordre des détecteurs traversés par les particules émises au point de collision, **le calorimètre hadronique**. La partie centrale est formée de 64 modules trapézoïdaux composés de 600 000 plaques de fer de 6 mm d'épaisseur et de 3 mètres de longueur (*élément absorbant*) et de 400 000 tuiles de scintillateurs en polystyrène transparent de 3 mm d'épaisseur (*élément actif*). Ces éléments sont perpendiculaires aux faisceaux. La lumière engendrée est proportionnelle à l'énergie déposée par les hadrons dans le scintillateur. Enfin en périphérie se trouvent **les chambres à muons**.

Le LPSC Grenoble a participé à la construction du calorimètre à argon liquide et a eu la responsabilité avec le KTH de Stockholm de la conception du « **preshower** » soit du **détecteur de pied de gerbes**. J'ai participé à ce projet de 1996 à 2002.

La chaîne de lecture du calorimètre électromagnétique possède plusieurs étages. Les signaux sont d'abord sortis du cryostat par des traversées étanches pour arriver sur des **FEB** (Front End Board) où le signal est d'abord pré amplifié puis mis en forme. Trois gains électroniques sont à ce stade utilisés en suivant trois chemins indépendants. Les trois signaux analogiques sont alors stockés dans des mémoires de profondeur 144 cellules (appelés **SCA** pour « Storage Capacitive Array »), autorisant ainsi une latence de 3.6 ms, le temps d'attendre la décision de déclenchement de niveau 1. Parallèlement à ce stockage, une somme analogique des cellules appartenant à une même tour de déclenchement de niveau 1 est également réalisée à la sortie du module de mise en forme pour être directement envoyée vers des cartes de sommation supplémentaires puis finalement vers le système de déclenchement de niveau 1.

Quand un signal de déclenchement de niveau 1 est reçu par le calorimètre, les signaux stockés dans les mémoires analogiques peuvent alors être numérisés par des convertisseurs analogique - numérique 12 bits jusqu'à une fréquence de 75 kHz. Après sélection du gain optimal parmi les trois disponibles, les échantillons du signal numérisé (entre 5 et 32) peuvent être transmis par lien optique dans les cartes de traitement **ROD** situées dans les salles de comptage. C'est sur la conception de ces « liens optiques » que j'ai plus particulièrement travaillé en tant que membre de la collaboration ATLAS entre 1996 et 2002.

I.3 La problématique du transfert à haut débit des données du calorimètre électromagnétique d'ATLAS dans un environnement radiatif.

Compte tenu du nombre de canaux de lecture, de l'espace disponible sur le détecteur pour le passage des câbles et du bruit électronique (qu'on souhaite minimiser pour ne pas perturber l'acquisition de données), la collaboration ATLAS argon liquide s'est orientée vers le choix de liens optiques pour la transmission des données fournies par le calorimètre.

L'équipe que nous formions sur Grenoble était constituée de trois ingénieurs : D. Dzahini, L. Gallin-Martel et Ch. Vescovi et d'une physicienne, moi-même. Au sein de l'expérience ATLAS les équipes participant au projet sont le CPPM de Marseille (jusqu'en 2000), le KTH de Stockholm, le SMU de Dallas et l'université de Taïwan (depuis 2000).

De nombreuses solutions ont été étudiées entre octobre 1996 et septembre 2000 pour permettre la transmission des mots de 32 bits délivrés à la vitesse de 40 MHz par le calorimètre

- transmission en lien parallèle : projet AMPHENOL,
- transmission en lien série : projet **GLINK** et TRIQUINT.

La sélection s'est faite essentiellement sur :

- l'étude des performances des composants en milieu ionisant :
 - flux de neutrons attendu sur 10 ans de fonctionnement au LHC de $3 \cdot 10^{13} \text{ n/cm}^2$,
 - rayonnement gamma de 1 Mrad pour la même période.
- le coût financier total, la solution choisie devant permettre la lecture des $\approx 200\,000$ canaux du calorimètre.

I.3.1 Une transmission par lien optique en mode série à 1.6 Gb/s.

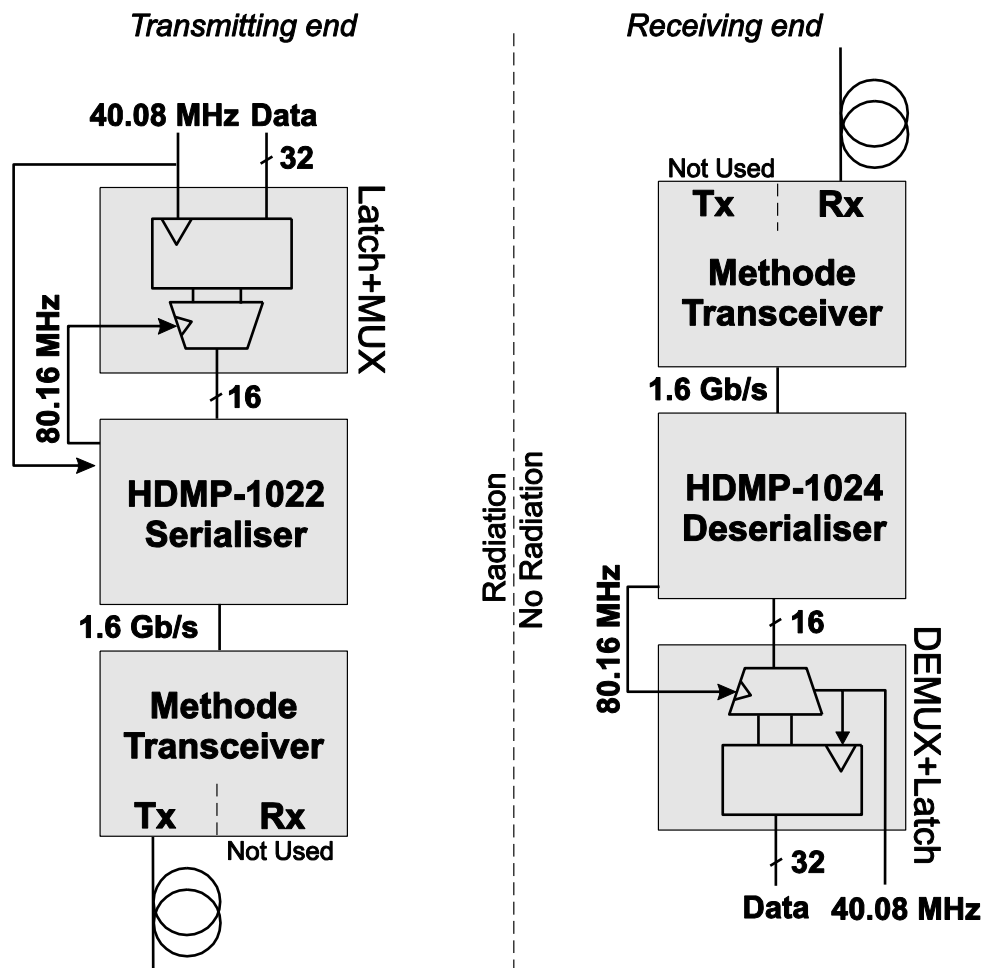


Figure 3: Un démonstrateur d'une liaison fonctionnant au Gb/s basée sur le GLINK

La solution choisie en septembre 2000 par le comité en charge de l'électronique du calorimètre d'ATLAS est une solution de transmission série en mode numérique dite «GLINK». Elle fonctionne à 1.6 Gb/s et permet de transmettre sur une seule liaison série des mots de 32 bits de données délivrés à la fréquence de 40.08 MHz par le calorimètre (chaque mot de 32 bits représentant 128 canaux du calorimètre). De manière très schématique elle opère de la façon suivante :

- les 32 bits de données à 40.08 MHz en provenance du détecteur sont transmis en deux trames de 16 bits à 80.16 MHz par l'intermédiaire d'un système de multiplexage (mis au point au LPSC en technologie durcie DMILL [1]) à l'entrée d'un circuit HDMP1022 manufacturé par Agilent technologies-Hewlett Packard appelé communément GLINK,
- le circuit HDMP1022 assure la conversion parallèle série (16 bits de données + 4 bits de contrôle ajouté en interne par le composant HDMP1022 → 1 bit).
- les données sont transmises à un émetteur optique, une cavité laser verticale appelée VCSEL (Vertical Surface Emitting Laser diode),
- ce laser est relié par une fibre optique (transmission à la vitesse de $(16 + 4) \text{ bits} \times 2 \text{ trames} \times 40.08 \text{ MHz} = 1.6 \text{ Gb/s}$) à la partie réception du lien. Elle est de conception symétrique à la partie émettrice. Le VCSEL est remplacé par une diode PIN et le circuit HDMP1022 qui opérait la conversion parallèle série par un circuit HDMP1024 qui permet la conversion inverse.

I.3.2 Conception d'un circuit intégré en technologie durcie.

Un circuit multiplexeur de données (**SMUX** : Single MUX) a été conçu par le LPSC [1] pour être placé en amont de l'émetteur GLINK HDMP1022. En effet, les données au format de 32 bits proviennent du calorimètre à une fréquence de 40.08 MHz, elles doivent être ensuite multiplexées à une fréquence double (80.16 MHz) en deux trames de 16 bits pour être compatibles avec le circuit de transmission série HDMP1022. La technologie durcie DMILL a été utilisée pour garantir la tenue aux irradiations.

Le LPSC a obtenu au sein de la collaboration la responsabilité de la réalisation et des tests de ce circuit. Les premiers prototypes ont été reçus en février 2001, ils ont été testés avec succès sur un banc de test spécialement conçu dans notre laboratoire (voir section I.3.3.3 concernant la réalisation d'un Bit Error Tester (BERT) destiné au test en ligne de liaisons optiques fonctionnant à la vitesse du Gb/s). Les résultats des tests d'irradiation ont confirmé une bonne résistance du circuit dans les conditions futures de fonctionnement du détecteur ATLAS, aucune détérioration des performances du SMUX n'ayant été observée. Ces composants SMUX sont venus équiper les Front End Boards (**FEB**) du calorimètre.

I.3.3 Protocole d'évaluation de la fiabilité de la transmission de données en environnement radiatif : classification et quantification des erreurs transitoires.

L'équipe du LPSC a dirigé les tests en irradiation neutrons des composants situés sur la partie émettrice du lien. Ces composants ont été exposés à un flux total en neutrons équivalent à 10 ans de fonctionnement du LHC à haute luminosité soit 3×10^{13} n/cm². Ces tests ont eu lieu jusqu'en juillet 1998 dans les locaux de SARA au LPSC, puis à la fermeture de ce site, la station neutron développée par le groupe ATLAS a été transférée au CERI d'Orléans. Plusieurs tests se sont déroulés au CERI entre mars 1999 et mars 2001.

Les tests d'irradiation neutrons avaient une double vocation :

- démontrer la résistance des composants à la dose totale de 3×10^{13} n/cm².
- étudier en détails les phénomènes d'erreurs transitoires induits par l'interaction des neutrons avec la matière qui constitue la partie dite «sensible» ou «active» des circuits électroniques ou optoélectroniques, ces phénomènes sont généralement regroupés sous le terme générique de «SEU» (Single Event Upset).

I.3.3.1 Mise en œuvre de tests en irradiation et résultats expérimentaux

Mon travail de physicienne a consisté principalement à analyser les résultats enregistrés lors des expériences et à quantifier le taux de SEU attendu dans les conditions futures de fonctionnement du détecteur ATLAS. J'ai donc participé à la mise en place d'un protocole de test et j'ai élaboré une méthode d'analyse basée sur le modèle BGR (Burst Generation Rate) [2] qui m'a permis de reproduire les résultats de tests et d'extrapoler ces résultats au cas d'ATLAS. Ce travail a été repris ultérieurement par la collaboration ATLAS argon liquide.

Pour mener à bien cette étude, j'ai encadré :

- une équipe d'ingénieurs et techniciens qui ont participé à la mise en place des bancs de tests,

- une partie du travail de thèse d'Olivier Martin (CPPM Marseille) [3] et Johann Lundquist [4] (KTH Stockholm) avec :
 - l'analyse des phénomènes physiques liés aux interactions neutron-silicium, générant des SEU c'est-à-dire des erreurs transitoires de transmission des liens,
 - l'extrapolation du taux de SEU pouvant perturber la transmission des données du calorimètre dans un fonctionnement futur du détecteur ATLAS au LHC.

L'ensemble des résultats obtenus a donné lieu pour ma part à des présentations dans les conférences [5] et [6], à des publications dans la revue NIM dont je suis le premier auteur [7] (voir aussi liste de publications jointe section A.2 page 232 et dans la bibliographie les références [8] [9] [10] [11]).

Lors de ces tests, seule la partie émettrice du lien a été exposée au flux de neutrons. Un circuit logique programmable de type ALTERA EMP 7128 a été placé sur la partie réception du lien située en salle d'acquisition pour permettre le démultiplexage des données et le contrôle d'erreurs telles que :

- le « link down flag » (absence totale de transmission entre émetteur et récepteur signal de contrôle fourni par le Glink lui-même)
- les erreurs d'au moins 1 bit dans les trames transmises par l'émetteur.

Un tel dispositif a été au préalable testé pendant des mois dans un environnement non radiatif sans qu'aucune erreur n'ait été détectée ce qui dépasse largement le taux d'erreur de 10^{-14} donné par le constructeur.

La production de neutrons était identique à SARA et au CERI. Un faisceau de deutons venait impacter une cible de béryllium. La partie émettrice du lien était montée sur une plaque d'aluminium à environ 30 cm de la cible. A SARA on obtenait ainsi des flux de neutrons d'environ $(2.5 \pm 0.4) \times 10^{11} n cm^{-2} h^{-1}$ soit environ deux ordres de grandeurs au delà de ce qu'on attend au LHC. La dose en neutrons était mesurée avec une précision d'environ 1.5% grâce à des pastilles de nickel qu'on venait positionner sur les composants et qui ensuite étaient analysées par les membres du laboratoire basse activité du LPSC (réaction nucléaire du type $^{58}Ni(n, p)^{58}Co$). Au CERI, contrairement à SARA, l'énergie du flux de deutons incidents était ajustable de 5 MeV à 25 MeV. On pouvait même le remplacer par un faisceau de protons dont l'énergie pouvait varier de 8 MeV à 34 MeV. Le spectre en énergie des neutrons obtenu dans les différents cas est illustré par la Figure 4.

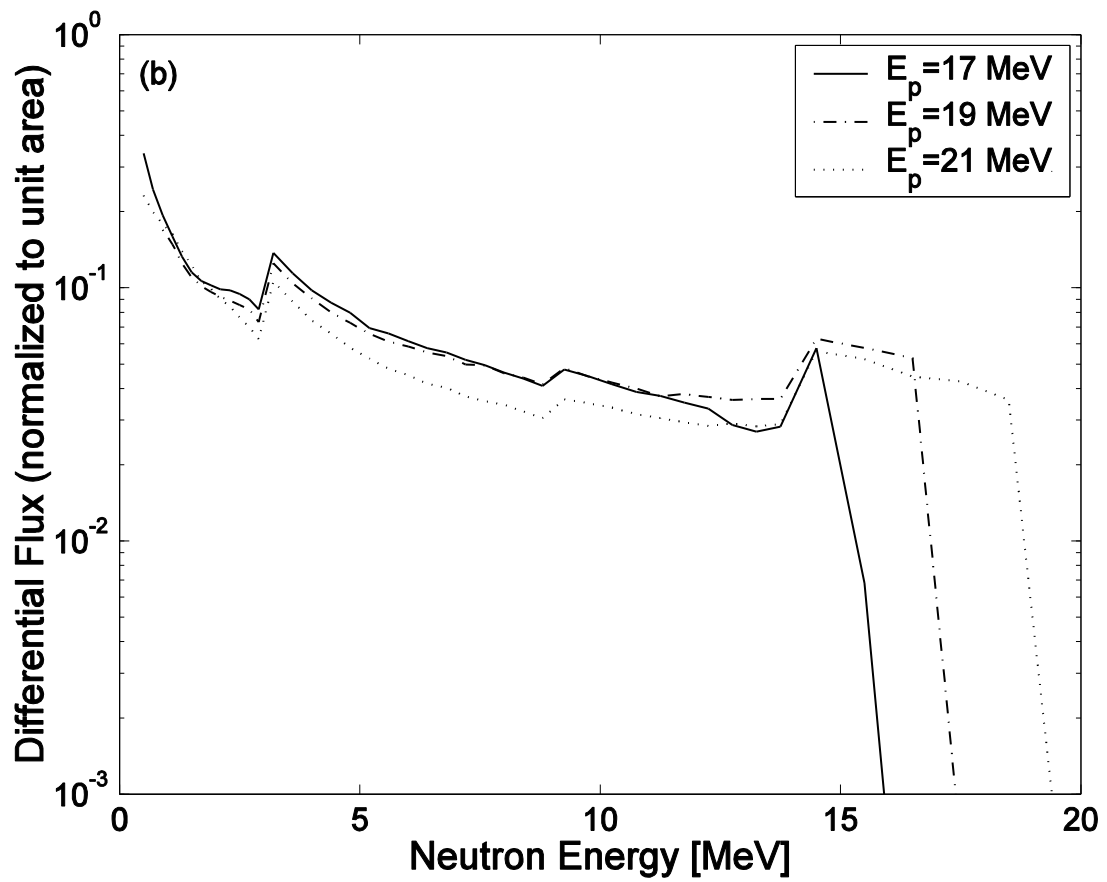
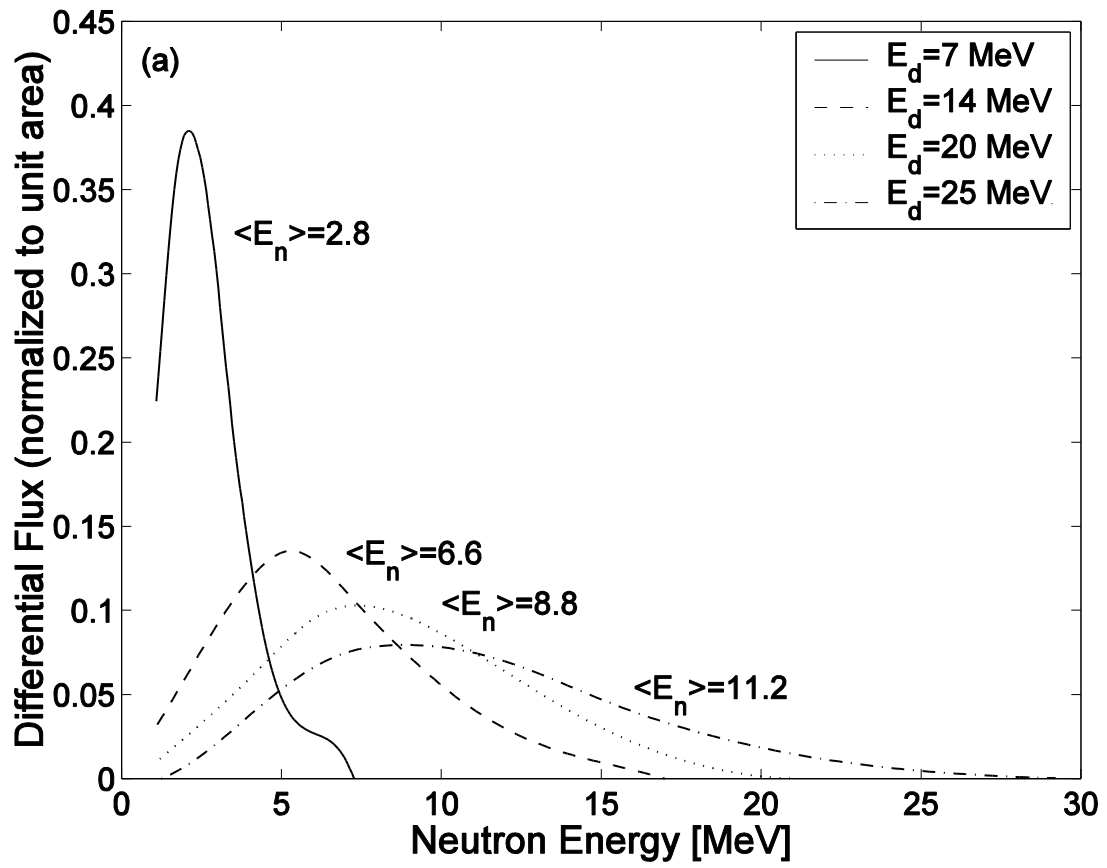


Figure 4 Le spectre en énergie des neutrons

Pendant toute la durée du test d'irradiation les composants électroniques étaient en fonctionnement et les mesures se faisaient en ligne.

Deux aspects ont été mesurés :

- la tenue en irradiation à la dose totale équivalente LHC sur 10 ans de fonctionnement,
- le taux d'erreur sur la transmission bit à bit du lien en environnement radiatif principalement dû aux Single Event Upset et Single Event Latch-up.

L'analyse des données a démontré que :

- l'exposition de la partie émettrice du lien aux irradiations neutrons n'était pas destructrice,
- des erreurs transitoires apparaissaient.

J'ai étudié en détail ce type d'erreur, voir Figure 5. La valeur de 5 μA utilisée pour l'expérience correspondait à un flux nominal de $(2.5 \pm 0.4) \times 10^{11} \text{ n cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$. J'ai prouvé qu'à flux de neutrons donné, le taux d'erreur transitoire augmentait avec l'énergie moyenne des neutrons. De même que pour une énergie de neutrons donnée, il augmentait avec le flux de neutrons. Une expérience supplémentaire menée sur le site de Chalmers (Suède) a prouvé qu'il existait un seuil à 2.5 MeV en dessous duquel aucune erreur transitoire n'était observée.

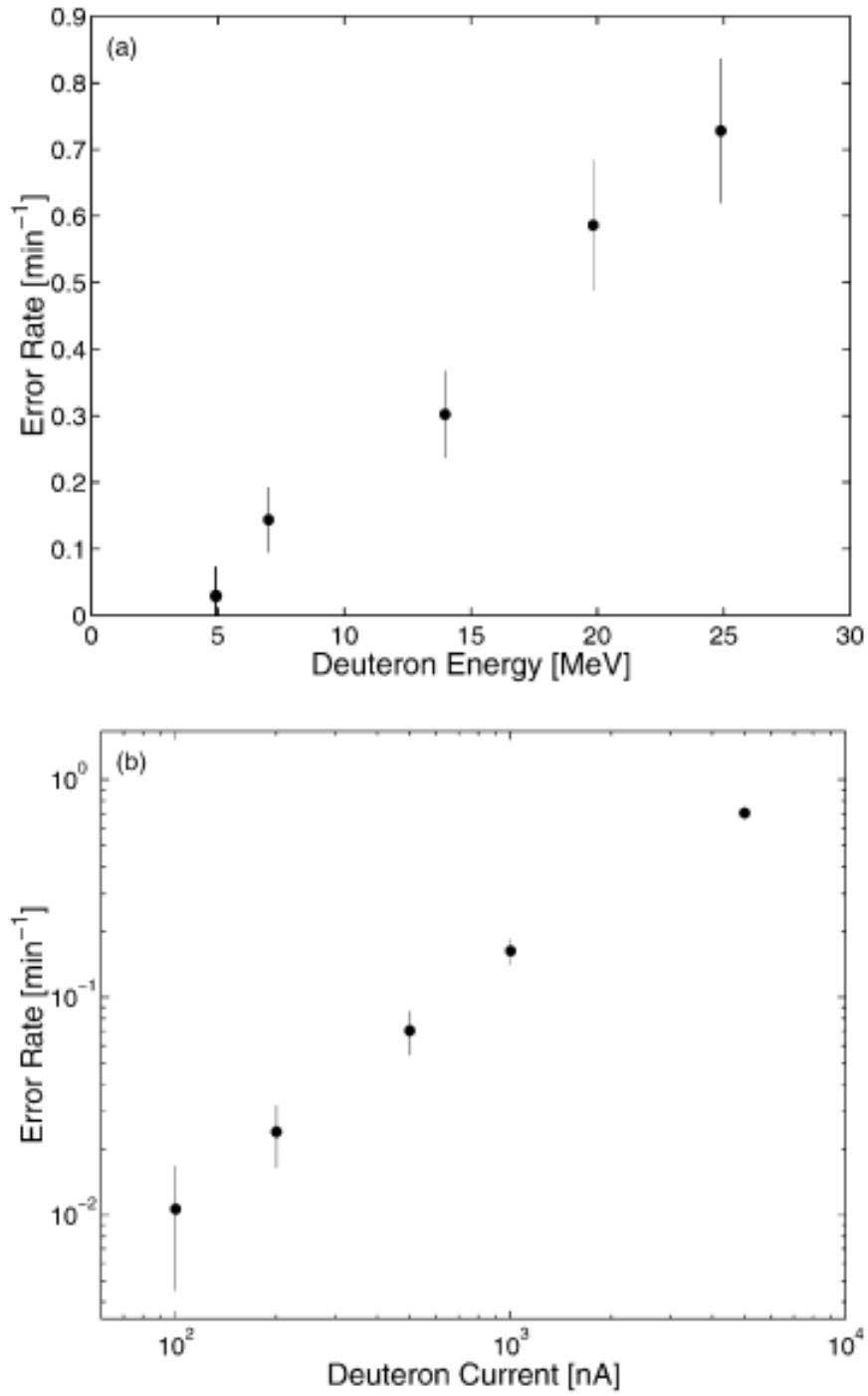
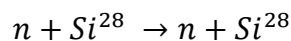


Figure 5 Le taux d'erreur transitoire pour un flux de neutrons fixé en fonction de l'énergie incidente du faisceau de deutons (a) et pour une énergie de deutons fixe en fonction du courant du faisceau de deutons qui est proportionnel au flux de neutrons (b)

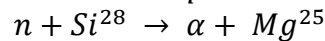
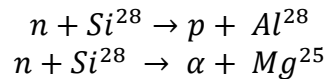
I.3.3.2 Analyse, modélisation et extrapolation du taux d'erreurs transitoires au cas d'ATLAS

J'ai répertorié différents mécanismes pouvant être à l'origine des erreurs transitoires observées. Les plus évidents sont engendrés par le passage d'une particule ionisante au travers du volume sensible du composant électronique à base de silicium. Des particules chargées venant perturber le bon fonctionnement du lien optique peuvent être produites via de nombreuses réactions nucléaires induites par les neutrons :

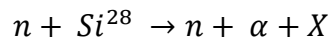
- les diffusions élastiques : Ce processus représente l'interaction d'un neutron avec le noyau : il rebondit sur le noyau en lui transférant une partie de son énergie. Les deux corps sont conservés et déviés. Cette première interaction neutron-matière a lieu quelle que soit l'énergie du neutron.



- les interactions inélastiques par exemple celles pouvant conduire à la production de protons ou de particules α dans l'état final :



- la fragmentation nucléaire :



Mais aussi bien d'autres réactions peuvent être considérées comme les diffusions inélastiques du type (n,n'), (n,n'p) ou (n,n' α).

En conclusion, l'interaction du neutron avec le silicium va induire :

- un noyau de recul
- la production d'une gerbe de particules secondaires,
- ou parfois décomposer le noyau initial en plusieurs fragments plus légers.

Les réactions du type (n,n), (n,p) et (n,α) sont celles qui prédominent pour des neutrons dont l'énergie est inférieure à 20 MeV. Pour des énergies supérieures à 20 MeV, il faudra prendre en compte des réactions de type inélastiques conduisant à la production de plusieurs particules dans l'état final. La Figure 6 illustre la section efficace de production de protons et de particules α dans le silicium en fonction de l'énergie des neutrons.

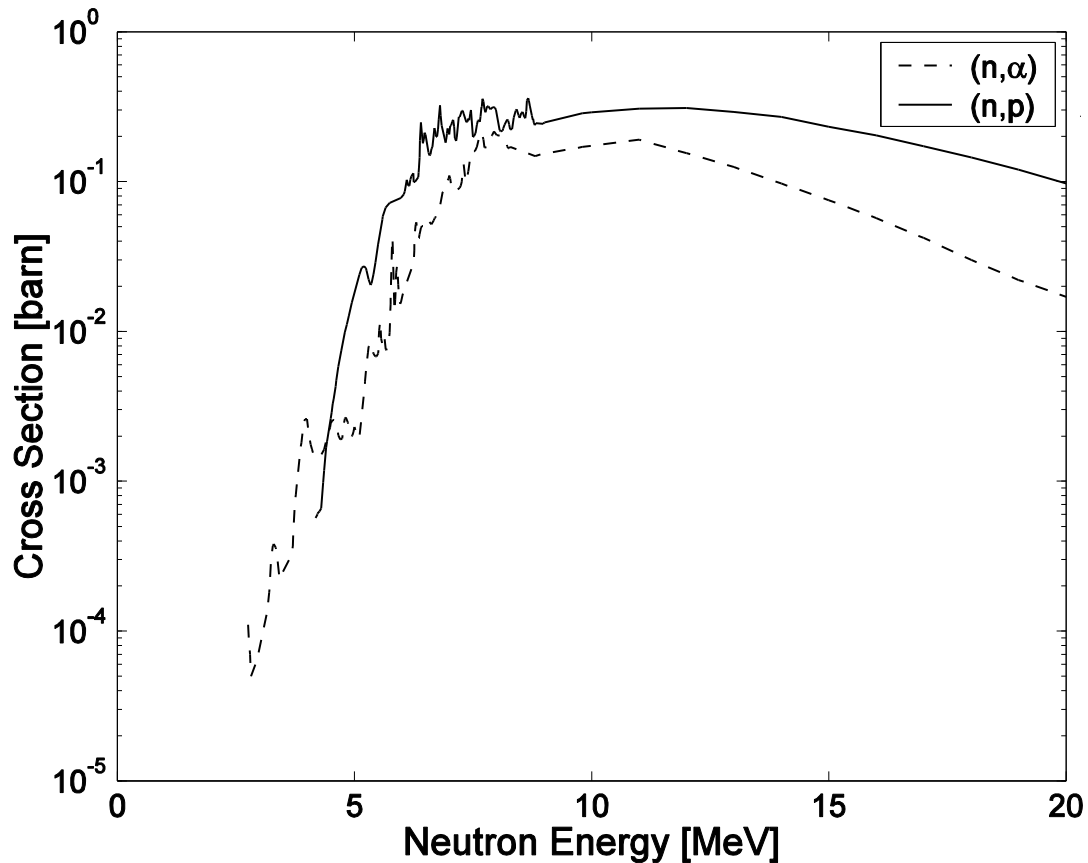


Figure 6 Section efficace de production de protons et de particules α dans le silicium en fonction de l'énergie des neutrons

Ce dont il faut tenir compte pour évaluer le taux de SEU c'est à la fois le volume sensible à l'intérieur du composant testé et l'énergie critique qu'il faut y déposer pour créer le SEU. La probabilité qu'une particule chargée issue de l'interaction du neutron avec la matière traverse un volume sensible dépend de la distance qui sépare ce volume du point de production de la particule considérée. La production d'un SEU typiquement requiert un dépôt en énergie supérieur à quelques centaines de keV. Compte-tenu de considérations cinématiques, aucun SEU n'est attendu pour des neutrons ayant une énergie inférieure à environ 2.5 MeV. C'est ce que j'ai observé avec l'expérience que nous avons menée à Chalmers et cela est confirmé par les travaux des auteurs des références [12] et [13]. On peut néanmoins envisager une légère contribution due à l'interaction de neutrons thermiques avec le bore ($^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$) utilisé comme dopants dans la puce électronique. Cependant les résultats des publications [12] et [13] établissent que les neutrons thermiques ne jouent pas un rôle important dans la production de SEU au LHC par comparaison avec ceux d'énergie plus élevée.

Pour mettre en perspective les résultats observés au cas du fonctionnement réel et futur du LHC je me suis intéressée au modèle BGR (Burst Generation Rate) [14] qui permet d'analyser les réactions du type (n,n), (n,p) et (n,α). Avec ce modèle on peut calculer une section efficace partielle et macroscopique (notée par la suite $\text{BGR}(E_n, E_r)$) de production de noyaux de reculs d'énergie supérieure ou égale à E_r par des neutrons d'énergie E_n dans la matière. Le taux de SEU attendu est alors donné par la formule :

$$\frac{d SEU}{dt} = V C g \int_{E_n} BGR(E_n, E_r) \left(\frac{dN}{dE_n} \right) dE \quad (1)$$

Où :

- V est le volume sensible de la puce électronique,
- C est l'efficacité de collection c'est-à-dire la fraction de charges induites par les perturbations électroniques dues aux « mouvements » du noyau de recul dans le volume V ,
- g est un facteur correctif pour permettre de tenir compte de la contribution des ions légers.

Le produit VCg est une donnée intrinsèque de la puce électronique et peut donc être considéré comme une constante qu'on peut extraire des données expérimentales. L'équation ci-dessus devient :

$$\frac{d SEU}{dt} = V C g \times I_{BGR}$$

Dans mon analyse les différentes sections efficaces $BGR(E_n, E_r)$ sont extraites des références [15] et illustrées par la Figure 7. Le calcul de l'intégrale I_{BGR} s'effectue en combinant ces sections efficaces aux spectres de dispersion en énergie des neutrons produits par réaction du faisceau de deutons (respectivement de protons) sur la source de béryllium $d + Be \rightarrow n$ (respectivement $p + Be \rightarrow n$) présentés sur la Figure 4

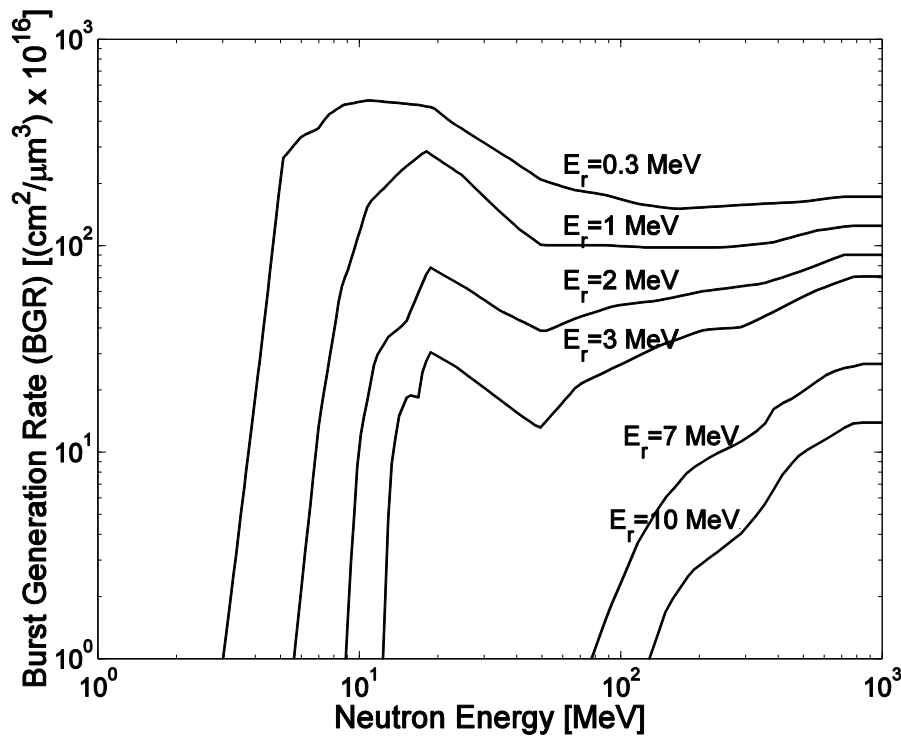


Figure 7: Section efficace $B(E_n, E_r)$ de production de noyaux de recul avec une énergie supérieure à E_r par des neutrons d'énergie E_n .

Une analyse en χ^2 pour déterminer la valeur optimale de E_r dans un fit linéaire des taux de SEU enregistrés au CERI (Figure 5) versus I_{BGR} est présentée sur la Figure 8. L'énergie optimale qui minimise le χ^2 sera notée E_{opt} . Sa valeur est de 0.5 ± 0.4 MeV.

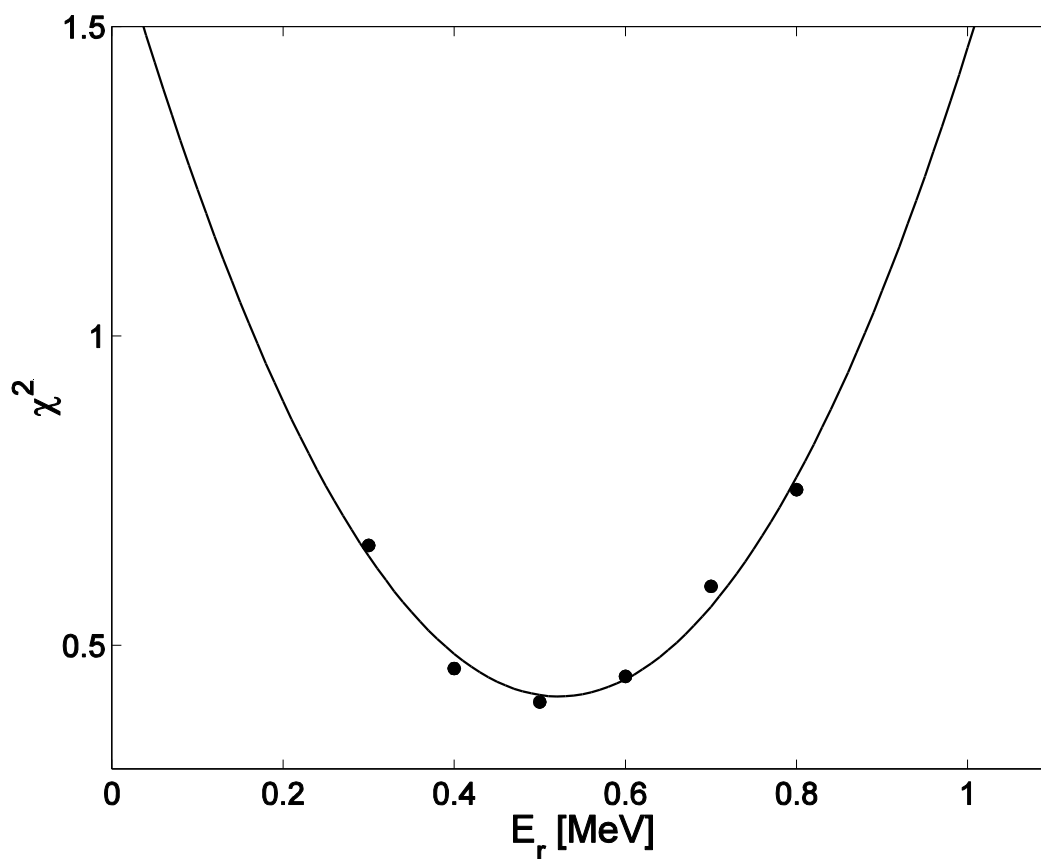


Figure 8 Résultats d'une analyse en χ^2 pour déterminer la valeur optimale de E_r dans un lissage linéaire des taux de SEU enregistrés au CERI

Sur la Figure 9, je compare les résultats des mesures expérimentales à ceux obtenus par application du modèle BGR. On peut constater qu'il y a un excellent accord entre les deux.

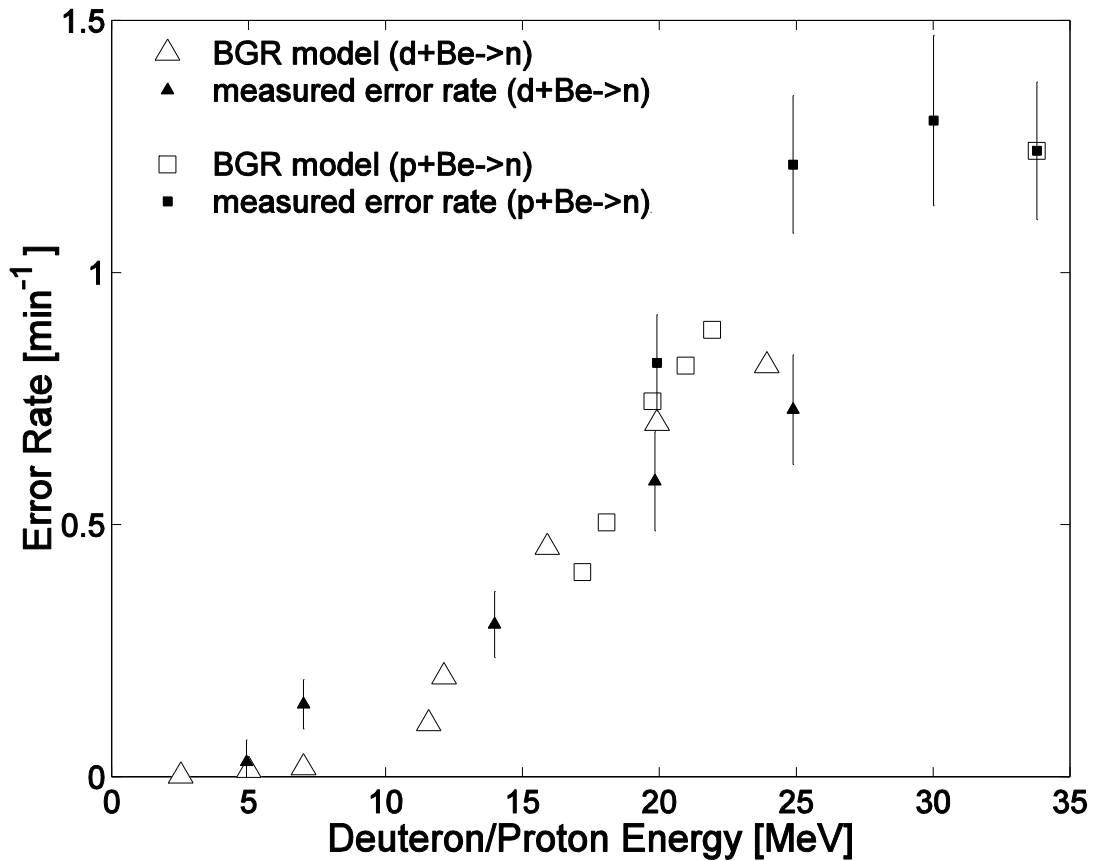


Figure 9 Comparaison entre mesures expérimentales et prédictions du modèle pour la valeur E_r optimale.

Partant de ces résultats, j'ai ensuite extrapolé le taux de SEU obtenu lors des tests d'irradiation à celui attendu dans ATLAS. Il a fallu tenir compte des différences de répartition en énergie des neutrons produits dans ATLAS d'une part et au CERI ou à SARA ($d + Be \rightarrow n$ et $p + Be \rightarrow n$) d'autre part. Une illustration de ces différents spectres est présentée sur la Figure 10. Au moment où j'ai procédé à cette analyse, il y avait trois estimations indépendantes du spectre de distribution en énergie des neutrons dans ATLAS [16], [17] et [18]. Les légères différences que j'ai pu noter entre ces trois sources portaient sur la distribution relative du spectre en énergie (modélisations sensiblement différentes du détecteur) en revanche, les estimations en dose totale étaient en parfait accord. Sur la Figure 10, je n'ai pas représenté la partie du spectre en dessous de 2.5 MeV ce qui correspond au seuil identifié par mon analyse de production des SEU. Cette portion de spectre étant rejetée, subsistent 85 % du spectre des neutrons produits au CERI pour un faisceau incident de deutons de 20 MeV et seulement 14 ± 9 % du spectre des neutrons attendus dans ATLAS. La différence est très significative.

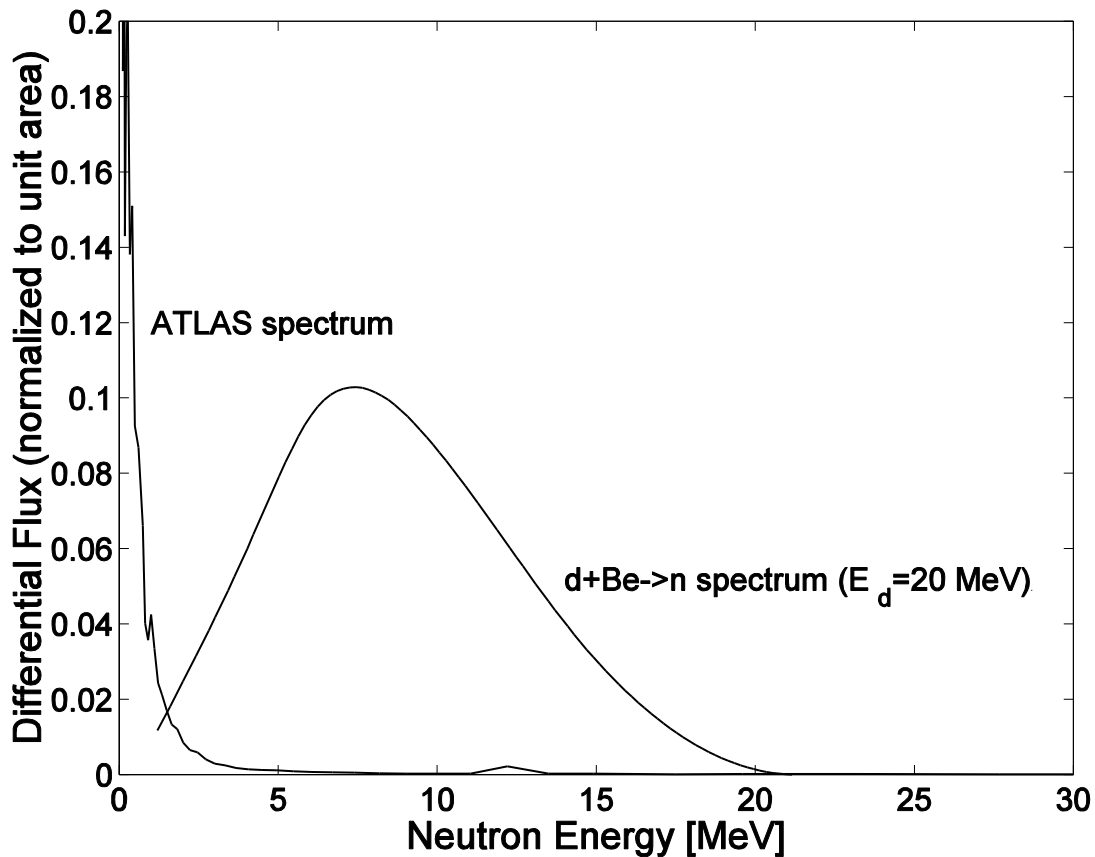


Figure 10 Comparaison des spectres en énergie des neutrons produits dans ATLAS et au CERI/SARA, les courbes sont normalisées.

Pour estimer le taux de SEU attendu dans ATLAS, le spectre en énergie utilisé dans l'équation :

$$\frac{d SEU}{dt} = V C g \times I_{BGR}$$

est celui attendu dans ATLAS (Figure 10). Le produit VCg a été déduit des résultats expérimentaux comme dans les calculs précédents. Le taux d'erreur que j'ai ainsi estimé s'élève à 0.013 ± 0.006 erreur/lien/h. La collaboration, dans la présentation des résultats définitifs a multiplié ce taux par un facteur 5 [16] (soit 0.065 ± 0.030 erreur/lien/h) pour tenir compte des incertitudes dans le calcul de la dispersion en énergie du spectre de neutrons attendu dans ATLAS. Une deuxième méthode basée uniquement sur les résultats expérimentaux et que j'ai détaillée dans [7] a confirmé les résultats obtenus par modélisation.

L'analyse de la transmission GLink testée sous irradiation a également démontré qu'environ 50 % des SEU avait pour conséquence une perte de synchronisation entre émetteur et récepteur. La resynchronisation du système est de l'ordre de quelques millisecondes. Toutes les données du calorimètre ne peuvent être transmises pendant ce temps mort, elles sont perdues pour l'acquisition. Un taux estimé à 0.065 ± 0.030 erreur/lien/h conduit à un temps mort de 10^{-5} pour l'ensemble du calorimètre soit 1600 liens. Ce qui est tout à fait acceptable.

I.3.3.3 Conception d'un Bit Error Tester

Ce travail d'analyse et d'interprétation des tests d'irradiations a été déterminant quant au choix définitif de la solution GLINK. Pour permettre l'obtention de tels résultats avec L. Gallin-Martel, j'ai proposé en 2000 un «Projet Jeunes Chercheurs» visant la conception d'un Bit Error Tester (**BERT**) c'est-à-dire d'un dispositif permettant un contrôle continu, instantané et simultané des données transitant sur au plus 16 liaisons optiques. Ce type de dispositif n'existe pas dans le commerce pour des liaisons (optiques ou électriques) fonctionnant à la vitesse du Gb/s.

Le BERT se compose de plusieurs cartes au format VME et utilise les alimentations du châssis. Ces cartes sont conçues avec des circuits programmables de type EPLD de chez ALTERA et peuvent donc s'adapter au test de n'importe quelle liaison (au maximum 16 liens de 32 bits-40 MHz) par simple reprogrammation in-situ, ce qui donne au BERT toute sa polyvalence. Le BERT se compose donc de deux cartes ayant des fonctions différentes et complémentaires :

- la carte contrôleur qui gère l'ensemble des fonctions du BERT et sert d'interface avec un PC d'où partent notamment les commandes d'acquisition et où est incorporé un générateur de séquences aléatoires de mots de 32 bits à 40 MHz sur le modèle des mots générés par le calorimètre électromagnétique d'ATLAS,
- la carte comparaison qui opère une comparaison bit à bit entre les mots envoyés à l'entrée du lien optique testé et ceux reconstitués en sortie. Tout type d'erreur est signalé à la carte contrôleur qui transmet ensuite à l'acquisition PC.

Les Figure 11 et Figure 12 illustrent le principe de fonctionnement du BERT et détaillent le rôle des cartes «contrôleur» et «comparaisons».

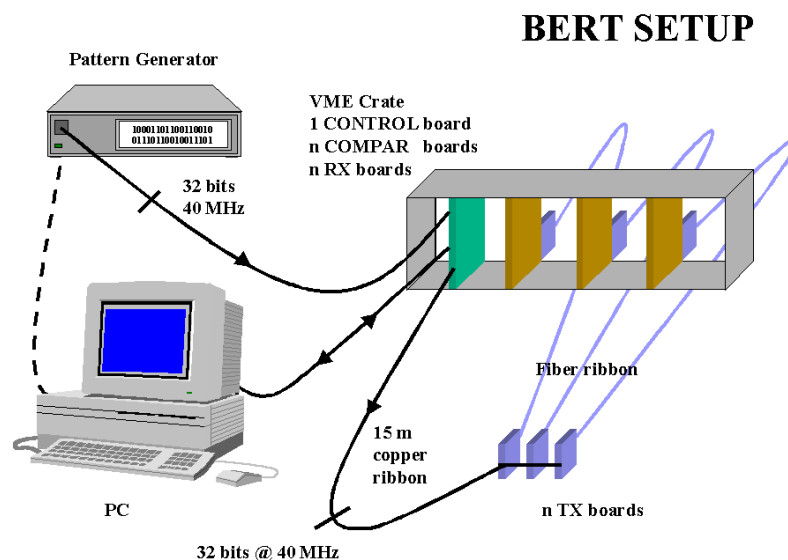


Figure 11 Représentation schématique globale du Bit Error Tester

BERT

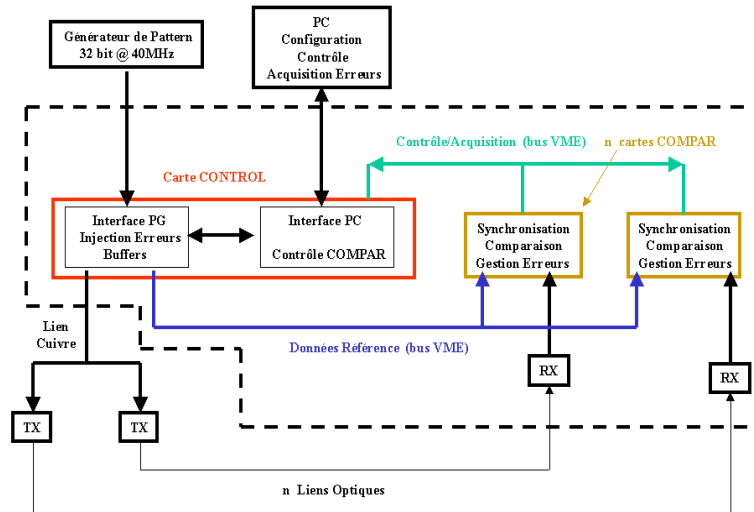


Figure 12 Schématisation du principe de fonctionnement du BERT.

Ce système de test a été conçu au LPSC et a démontré son efficacité au CERI à Orléans dès juillet 2000 et ensuite en juin 2001 à Louvain-La-Neuve en Belgique où le multiplexeur [1] développé par le LPSC a été amplement testé en faisceaux de protons. Ces tests ont complété ceux réalisés en faisceaux de neutrons. L'objectif était de pouvoir observer le phénomène de SEU à des énergies pouvant atteindre 60 MeV (au CERI l'énergie des faisceaux de neutrons ne dépasse pas 30 MeV) et de hiérarchiser les différentes sources de SEU présentes sur la partie émettrice du lien : SMUX, GLINK et transmetteur optique. En effet avec un faisceau de protons, à l'inverse d'un faisceau de neutrons, il est possible de concentrer le flux de particules de manière indépendante sur chaque composant. On a pu ainsi se rendre compte que le SMUX ne contribuait qu'à hauteur de 0.1 % au nombre de SEU global, le GLINK étant en revanche la principale source d'erreurs transitoires.

I.4 Synthèse de mon implication dans le projet

J'ai donc eu la responsabilité de 1996 à 2001 de l'étude et du développement de liaisons optiques Gb pour le transfert des données du calorimètre électromagnétique. Les physiciens, ingénieurs et techniciens du LPSC Grenoble, KTH Stockholm, CPPM Marseille et SMU Dallas, tous fédérés en une seule équipe, ont étudié et proposé plusieurs solutions. Celle choisie en septembre 2000 par le comité en charge de l'électronique du calorimètre est une solution de transmission série en mode numérique dite «**GLINK**» J'ai dirigé les tests en irradiation neutrons (CERI - Orléans) et protons (CRC - Louvain la Neuve Belgique) des composants situés sur la partie émettrice du lien. J'ai quantifié le taux de SEU (Single Event Upset) attendu dans les conditions futures de fonctionnement du détecteur ATLAS. J'ai mis en place un protocole de test et j'ai élaboré une méthode d'analyse basée sur le modèle BGR (Burst Generation Rate) qui m'a permis d'extrapoler les résultats de mesures au cas d'ATLAS en fonctionnement à haute luminosité. Ce travail a été repris par la collaboration Argon Liquide. La méthode développée fait partie depuis cette date des deux méthodes proposées pour les tests des composants électroniques devant équiper le détecteur. De plus, en mai 2000, la conception et la mise au point d'un «BERT» (Bit Error Tester) a fait l'objet d'un projet «Jeunes Chercheurs» dont j'ai été le porteur. La problématique de la transmission des données du calorimètre électromagnétique à argon liquide d'ATLAS par liens optiques a fait l'objet de 6 publications soumises aux conférences (2 en tant que premier auteur) et de 9 publications dans des revues à comité de lecture (1 en tant que premier auteur). Deux thèses, l'une en France celle d'Olivier Martin (CPPM Marseille) et l'autre en Suède, celle de Johann Lundquist (KTH Stockholm) ont été publiées sur cette thématique. Ces deux étudiants ont travaillé sous ma direction pour l'analyse des tests de tenue aux irradiations des liens optiques. Il m'est apparu intéressant de rapporter dans le cadre de ce document sur cet aspect recherche car la problématique de la transmission de données en environnement radiatif est un problème récurrent à la charnière entre les développements destinés à la physique des hautes énergies et la physique médicale.

Cependant ma contribution à l'expérience ATLAS ne s'est pas limitée à l'étude que je viens de détailler. J'ai aussi travaillé à la simulation du fonctionnement de l'étage de calorimétrie à argon liquide ainsi qu'à l'analyse des tests en faisceaux et à la construction du pré-échantillonneur (collaboration LPSC (J. Collot) / KTH Stockholm (B. Bengt Lund-Jensen)) [19]. Enfin j'ai fait partie des groupes de travail sur la Physique des mésons beaux et du Higgs. J'ai été signataire des publications ATLAS collaboration depuis mon entrée en 1997.

La contribution du groupe ATLAS de Grenoble à la conception de l'étage de calorimétrie à argon liquide et principalement à la mise en place des tests de pollution sous irradiation neutronique [20] [21] a initié des activités de recherches au LPSC à l'interface de la physique et de la médecine. Ma participation dans ce domaine constitue le chapitre II de ce document.

Deuxième partie

**Développement de détecteurs, caractérisations et
analyse de données en physique médicale.**

II Développement de détecteurs, caractérisations et analyse de données en physique médicale

II.1 Introduction

Je distinguerai deux parties dans ce chapitre. En effet, je présenterai dans l'ordre chronologique les deux projets auxquels j'ai participé :

- Le μ TEP xénon qui est une activité R&D type grand instrument qui se positionne sur le long terme et propose des améliorations sensibles par des choix technologiques novateurs (positionnement des détecteurs, utilisation du xénon liquide). Elle donne suite à des développements utilisés en physique des hautes énergies. Les performances attendues portent sur la reconstruction d'images médicales dans la perspective d'aider les médecins dans leur diagnostic (localisation des tumeurs) ou d'apporter un suivi en cours de traitement en terme d'efficacité des soins (taille des tumeurs) ou encore de contrôler en ligne l'hadronthérapie (cela sera développé au chapitre III.3.1). Il s'agissait de démontrer aux médecins que par des choix techniques audacieux on pouvait faire mieux que ce qui était d'ores et déjà à leur disposition. Une des retombées immédiate et très concrète de ces développements a été la production d'un code de simulation GePEToS [22] (Thèse de S. Jan sous la direction de J. Collot LPSC Grenoble) qui sera à l'origine de la collaboration GATE [23].
- Le profileur de faisceau pour la radiothérapie est un projet qui au contraire se place sur une échelle de temps plus réduite. En effet, dès son démarrage, l'objectif était à très court terme sa valorisation de façon à le voir équiper la tête des accélérateurs de radiothérapie à brève échéance. Il s'est fait en collaboration étroite avec les médecins et les physiciens médicaux du CHU de Grenoble (Professeur J. Balosso et physicien médical J-Y Giraud). La conception d'un tel appareillage s'est imposée après le constat d'un certain nombre de surdosages aux conséquences tragiques (incidents d'Epinal ...) liés aux pratiques de radiothérapie.

Pour chacun de ces projets je soulignerai :

- le contexte et la problématique à l'origine du développement,
- les réalisations techniques en présentant les solutions innovantes proposées,
- les résultats expérimentaux, l'analyse de données et le travail de modélisation.

J'insisterai sur :

- les points forts de mes activités dans les différents domaines (analyses physiques et réalisations techniques),
- le travail que j'ai dirigé (encadrement de thèse, de postdoc mais aussi d'équipes techniques),
- les publications ou dépôts de brevets qui jalonnent ces activités.

μ TEP LXe

**Conception d'un Micro Tomographe au Xénon
Liquide pour l'imagerie du petit animal**

II.2 Conception d'un Micro Tomographe Xénon Liquide pour l'imagerie du petit animal

II.2.1 Introduction

Je suis rentrée dans cette activité, proposée par J. Collot, en 2001. Tout d'abord j'ai été la physicienne responsable du développement de l'électronique de lecture et d'acquisition ayant acquis des compétences dans ce domaine précédemment dans ATLAS – liens optiques. **J'ai pris la responsabilité de l'ensemble du projet à partir de mars 2004 jusqu'à sa conclusion en 2009.**

Je vais tout d'abord exposer dans les détails de ce qu'est la tomographie (problématique, techniques, principes et limites). Ensuite je présenterai les aspects innovants du projet μ TEP LXe (Micro Tomographe à Émission de Positron au Xénon Liquide). Enfin je décrirai toutes les facettes de mon implication dans ce projet : de la conception de bancs de tests (phase I et phase II), à la modélisation ainsi qu'à l'analyse de données. En particulier pour ce projet j'ai dirigé plusieurs équipes techniques, des stages de masters et co-dirigé la thèse de Yannick Grondin portant sur l'échantillonnage des données en Tomographie à Émission de Positons. J'ai aussi signé plusieurs publications en rapport avec ce travail.

II.2.2 Pourquoi la TEP ? Sa problématique, ses principes, ses limites : de la conception du détecteur à la reconstruction d'images et au diagnostic médical.

II.2.2.1 La TEP : une technique d'imagerie fonctionnelle et quantitative

La médecine nucléaire, ou plus exactement, l'utilisation de traceurs radioactifs pour l'imagerie médicale, regroupe des techniques variées. L'une d'entre elles est la **tomographie à émission de positons (TEP)**.

La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle in vivo. Elle permet de visualiser la répartition dans le corps d'un traceur (molécule marquée injectée en très faible quantité de sorte à ne pas être toxique). Le choix de la molécule traceuse (le fluorodéoxyglucose (FDG) est le plus utilisé), permet d'analyser telle ou telle fonction de l'organisme. Connaître la distribution du traceur et son évolution permet de caractériser des phénomènes comme le métabolisme ou la pharmacocinétique des liaisons médicaments-récepteurs. La TEP permet donc de déceler certaines pathologies plus précocement que d'autres techniques. En effet, les imageries par rayons X et par résonance magnétique nucléaire se limitent aux images de l'anatomie. Or les changements physiologiques précèdent souvent les changements anatomiques d'où l'importance de la TEP.

La TEP est également une technique d'imagerie quantitative. En effet, son principe physique repose sur la détection de rayonnements gamma provenant de la désintégration des particules émises par ces isotopes émetteurs de positons. La quantité de rayonnement gamma est proportionnelle à la concentration locale de l'isotope radioactif. On obtient ainsi une image quantitative du fonctionnement de l'organe étudié.

II.2.2.2 Les étapes de la TEP : de la production du radiotracer aux processus physiques de l'émission du signal.

La TEP se déroule en 5 étapes présentées ici pour la clarté de l'ensemble du document mais qui sont bien connues des physiciens travaillant en interface physique médecine, je vais donc les résumer de manière très succincte.

Production d'isotopes

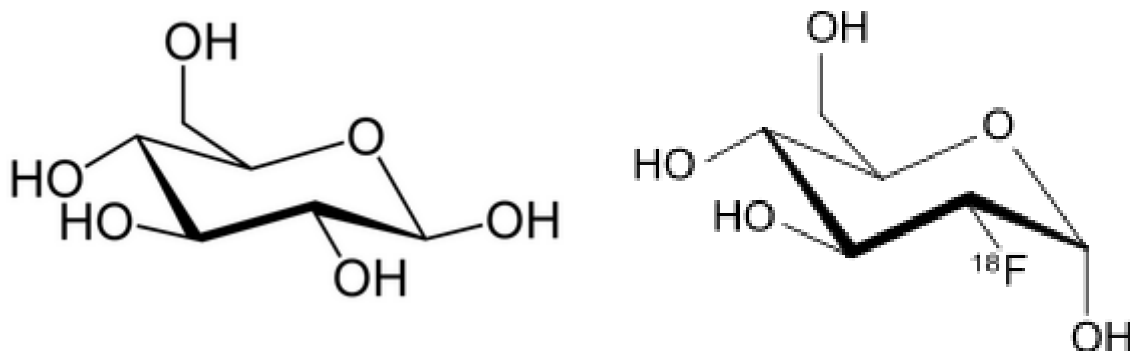
Les principaux noyaux utilisés en TEP sont :

- ^{11}C , ^{15}O et ^{13}N trois isotopes des quatre atomes fondamentaux constituant la matière vivante (carbone, hydrogène, oxygène et azote)
- des halogènes comme le ^{18}F ou le ^{76}Br qui peuvent être incorporés aux molécules sans altérer leurs propriétés biologiques.

Ces isotopes sont produits dans des cyclotrons souvent situés dans des lieux proches de la salle d'examen. En effet les isotopes utilisés ont une très courte période, par exemple, le carbone 11 a une période 20 minutes, l'oxygène 15 une période de 2 minutes, le fluor 18 une période de 110 minutes et le brome 76 une période de 972 minutes. Les cyclotrons sont de petites tailles et sont des machines spécifiquement dédiées à la médecine nucléaire. Pour la production des isotopes que je viens de citer l'intensité des faisceaux de deutons (ou protons) est comprise entre $50\ \mu\text{A}$ et $70\ \mu\text{A}$ pour des énergies allant de 8 MeV à 16 MeV. Le ^{18}F est actuellement l'isotope le plus utilisé en TEP. La réaction $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ fournit du fluor ^{18}F . Une irradiation d'une heure par un faisceau de deutons de 8 MeV et $2\ \mu\text{A}$ permet d'obtenir 200 mCi de ^{18}F . Pour la réaction $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ la cible utilisée est constituée d'eau enrichie en oxygène 18. Une irradiation d'une heure par des protons de 16 MeV et $20\ \mu\text{A}$ permet d'obtenir 1 Ci de ^{18}F . Cette réaction est la plus utilisée.

Radiosynthèse

De façon générale, elle permet le marquage d'un composé biologique par un isotope émetteur β^+ : ci-dessous à gauche est représentée une molécule de D-Glucose et à droite une molécule de 2- ^{18}F Fluoro-2 - Déoxy-D-Glucose.



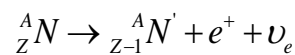
Injection du traceur et fixation sur les zones cibles

Le radiopharmaceutique obtenu à l'étape précédente est injecté au patient. L'opération s'effectue par voie veineuse à l'aide d'une seringue. Dans le cas d'un examen corps entier la dose injectée sera typiquement de 3 MBq/kg et sera réduite à 1.5 MBq/kg pour des examens neurologiques ou cardiologiques. Le patient reste ensuite au repos une heure au moins. Ce temps permet au produit de bien se répartir dans l'organisme et d'être capté par les tissus. Il

faut également savoir que la fixation de la molécule se fait de manière préférentielle sur les cellules cancéreuses qui sont des grandes consommatrices de glucose. Pour que l'examen se déroule dans des conditions optimales, il convient de respecter certaines indications. Avec le traceur le plus utilisé en TEP, le FDG, il est nécessaire de rester à jeun 6 à 8 heures avant l'examen. Il faut également éviter tout exercice physique depuis la veille de l'examen (ce qui inclut la conduite automobile le jour-même de l'examen) pour ne pas stimuler la consommation de glucose par les fibres musculaires. À partir de l'injection, toutes les activités qui peuvent perturber la diffusion du traceur sont à éviter. Il faut rester le plus immobile possible (en évitant de bouger, de parler ou de mâcher un chewing-gum) afin de ne pas stimuler les muscles. De même, il est déconseillé de lire car cela fait travailler le cerveau et donc augmente la consommation de glucose, ce qui risque de modifier les résultats de l'examen.

Emission β^+

Le traceur est marqué par un atome radioactif émetteur de positons qui possède donc un excès de protons par rapport à la vallée de stabilité des noyaux. Il va donc se désintégrer par l'intermédiaire de l'interaction faible bien connue :



Les spectres d'émission β^+ sont continus. Pour les différents isotopes utilisés en TEP l'énergie maximale ne dépasse pas le seuil des 2 MeV.

Thermalisation du β^+

Dans cette gamme d'énergie, les positons perdent leur énergie exclusivement par ionisation et excitation. En particulier, l'interaction avec des structures atomiques plus lourdes est responsable d'une forte déviation des positons pour une perte d'énergie relativement faible. La trajectoire des positons est donc relativement chaotique. C'est pour cette raison que l'on distingue la longueur de la trajectoire du positon de sa distance de vol. La première étant définie par la distance parcourue en suivant les multiples tronçons empruntés par le positon alors que la seconde correspond à la distance parcourue en ligne droite depuis le point d'émission. La distance de vol des positons dans la matière est donc très inférieure à la longueur de sa trajectoire.

Radioélément	Parcours total (max.)	Distance de vol (FWHM)
${}^{11}\text{C}$	5,0 mm	1,1 mm
${}^{13}\text{N}$	5,4 mm	1,4 mm
${}^{15}\text{O}$	8,2 mm	1,5 mm
${}^{18}\text{F}$	2,4mm	1,0 mm

Tableau 1 Parcours et distance de vol dans l'eau pour les principaux isotopes utilisés en TEP [24]

Annihilation

Après avoir perdu la totalité de son énergie cinétique dans la matière, le positon s'annihile avec un électron des structures atomiques environnantes, entraînant ainsi l'émission de deux photons. Pour des raisons de conservation de l'énergie et de l'impulsion, les deux photons sont émis à 180° l'un de l'autre dans le repère du centre de masse emportant chacun une énergie égale à l'énergie de masse de l'électron (et de son antiparticule soit 511 keV).

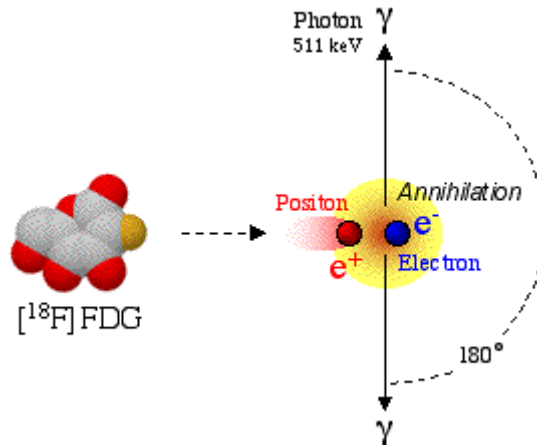


Figure 13 Annihilation d'un positon provenant de la désintégration du FDG

Cependant, l'électron du cortège électronique possède un mouvement orbital qui engendre un mouvement relatif de la paire électron – positon. Celui-ci est responsable, dans le référentiel du laboratoire, d'une acolinéarité dans l'émission des deux photons. Dans l'eau (bonne approximation des tissus en ce qui concerne l'annihilation), l'acolinéarité des deux photons se distribue suivant une gaussienne de largeur à mi-hauteur de 0,5 degrés [25]. Nous verrons par la suite l'incidence de cet effet sur la résolution spatiale des systèmes TEP.

II.2.2.3 Le principe de détection des deux photons en coïncidence

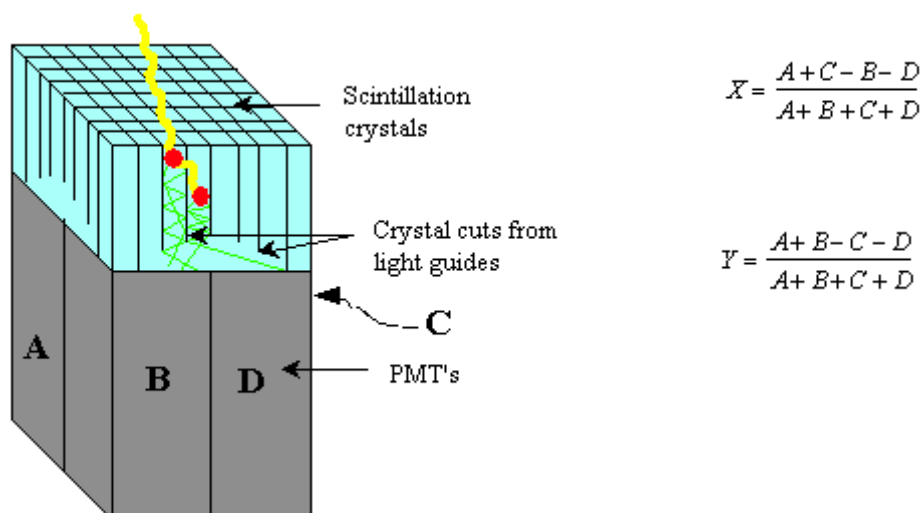


Figure 14 Illustration d'un bloc de détection utilisé en TEP : couplage entre matrice de scintillateur et PMT [25]. La localisation de l'interaction s'effectue par calcul barycentrique de la distribution des photons de scintillation.

Pour détecter les photons, on utilise des détecteurs constitués de scintillateurs couplés à des Photo-Multiplicateurs (PM) voir Figure 14. A 511 keV, les photons interagissent par effet photoélectrique et effet Compton (diffusion inélastique). Concernant l'effet photoélectrique, la section efficace est proportionnelle au numéro atomique (Z) du milieu actif de détection à la puissance 4 pour des énergies voisines de 511 keV, alors qu'elle est proportionnelle à Z pour l'effet Compton. Ainsi, en choisissant le milieu de détection avec un nombre de masse approprié, on pourra privilégier un effet plus qu'un autre. On verra par la suite qu'il est avantageux de privilégier l'effet photoélectrique au détriment de l'effet Compton qui est pénalisant pour la résolution spatiale des systèmes de détection en TEP. Cela revient à utiliser un matériau à Z élevé. Les scintillateurs les plus utilisés dans les années 1990 étaient le BGO et le NaI. Depuis le LSO et le LYSO sont devenus plus fréquents et le NaI est quasiment abandonné pour la TEP. Le BGO est utilisé sous forme de blocs de détection typiquement de taille $4 \times 4 \text{ mm}^2$ et de 30 mm de profondeur avec un réseau de 4 PMT. La localisation se fait par un système de lecture type Anger [26] où il s'agit de localiser l'interaction γ / BGO par calcul barycentrique de la distribution de lumière sur les 4 PMT.

Le but de la TEP est la détermination de la localisation du traceur c'est-à-dire la connaissance du lieu où la désintégration β^+ s'est produite. C'est donc la détection simultanée (en coïncidence) des deux photons d'annihilation qui constitue un événement en TEP. Pour y parvenir, on monte un circuit de coïncidence entre les détecteurs en vis-à-vis. Celui-ci permet de compter uniquement les événements pour lesquels deux photons sont détectés dans un intervalle de temps d'environ 10 à 20 ns (fenêtre de coïncidence). La droite reliant les lieux de détection des deux photons constitue une **ligne de réponse (LOR)** et permet ainsi de déterminer la direction de l'émission photonique (collimation électronique).

Pour détecter un maximum d'événements, on réalise une couronne de détecteurs d'un diamètre d'une dizaine de centimètres dans le cas d'une caméra μ TEP (dédiée au petit animal) autour de ce que l'on souhaite imager. Les détecteurs sont généralement tous orientés vers le centre de la caméra : on parle de géométrie pointante. Toutes les paires de détecteurs définissant une ligne de réponse qui intercepte le champ de vue sont mises en coïncidence. À partir des nombreuses lignes de réponses obtenues, il est possible grâce à différentes techniques de reconstruction d'obtenir la distribution du traceur dans l'organe étudié.

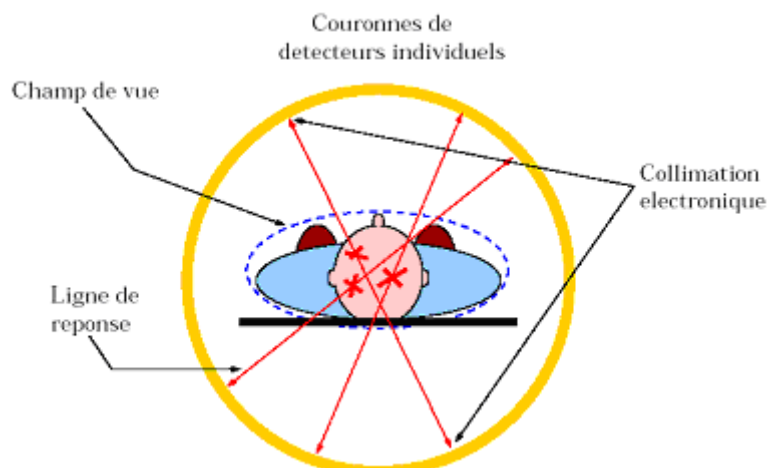


Figure 15 Détection en coïncidence des événements.

II.2.2.4 Les limites intrinsèques d'un système TEP.

II.2.2.4.1 Les limitations qualitatives

L'analyse qualitative de l'image est étroitement liée à sa résolution spatiale qui dépend notamment de la qualité du détecteur et des algorithmes de reconstruction utilisés. Mais elle est intrinsèquement limitée par la distance de vol du positon dans les tissus avant l'annihilation d'une part et par l'acolinéarité entre les deux photons d'annihilation d'autre part.

Distance de vol du positon

L'information intéressante en TEP est la localisation du traceur, soit la détermination du lieu où s'est produite la désintégration. Cependant, l'information à notre disposition est obtenue uniquement au moment de l'annihilation. Or, lors de sa thermalisation qui précède l'annihilation, le positon parcourt une certaine distance de vol dans les tissus. Le vol du positon, fonction du traceur et généralement de l'ordre de grandeur du millimètre, limite donc la résolution spatiale.

Acolinéarité des deux photons

J'ai mentionné au paragraphe II.2.2.2 que l'acolinéarité des deux photons se distribue suivant une gaussienne de largeur à mi-hauteur de 0,5 degrés. Celle-ci va entraîner une erreur dans la reconstruction de la ligne de réponse. Si on appelle D la distance entre les détecteurs, l'erreur commise δ (distance entre l'endroit où s'est produite l'annihilation et la zone reconstruite) s'exprime par la relation :

$$\delta = \frac{D}{2} \sin(\theta') = \frac{D}{2} \sin\left(\frac{\theta}{2}\right)$$

Où les angles θ et θ' sont définis sur la Figure 16.

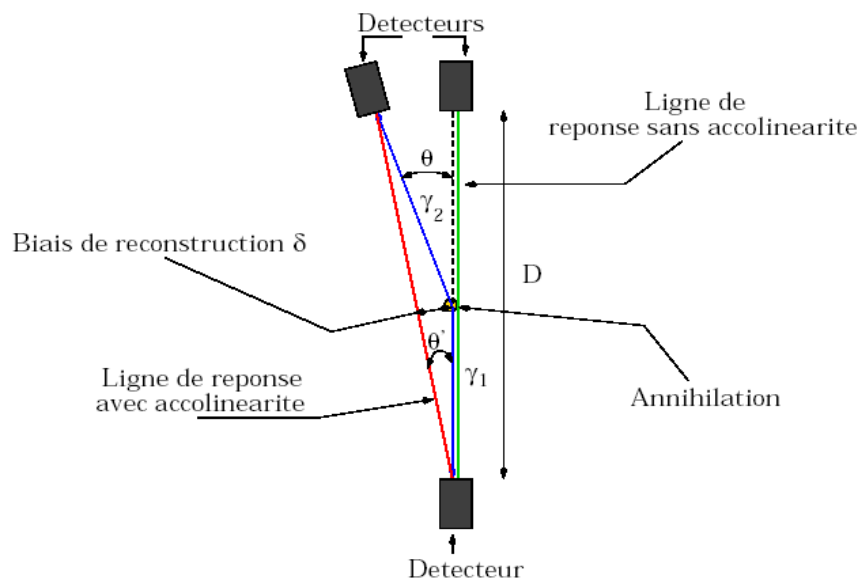


Figure 16 Conséquences de l'acolinéarité des photons d'annihilation : biais de reconstruction

On peut donc calculer l'erreur commise pour une micro-TEP avec une caméra de diamètre 15 cm. Elle s'élève à 0,32 mm. Pour un TEP d'un mètre de diamètre, elle s'élève à 2 mm.

On peut ainsi définir la résolution minimale qui correspond à la somme quadratique des erreurs découlant de la distance de vol du positon et de l'acolinéarité. En ce qui concerne la μ TEP avec une caméra d'environ 15 cm, la résolution minimale sera d'environ 1 mm et de 2,4 mm pour une TEP possédant une caméra de 1 m de diamètre.

II.2.2.4.2 Les limitations quantitatives

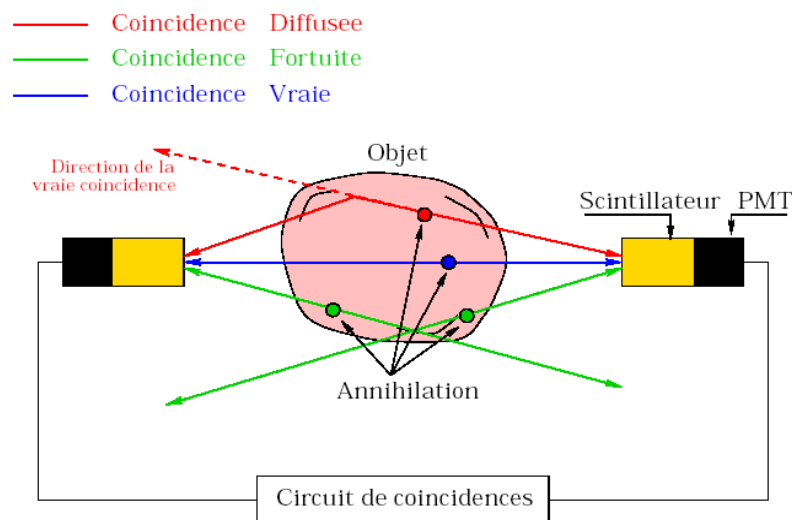


Figure 17 Les différents types de coïncidences mis en valeur par les détecteurs

Les événements que l'on cherche à détecter en TEP sont les coïncidences vraies qui correspondent à la détection de deux photons issus d'une même annihilation et n'ayant subi aucune interaction entre le point d'annihilation dans les tissus et les modules de détection. Mais il est possible qu'un des deux photons d'annihilation subisse pendant ce trajet une, voire plusieurs diffusions Compton dans la matière : elles constituent les coïncidences diffusées. Il existe également des coïncidences fortuites qui correspondent à la détection dans la même fenêtre de coïncidence de deux photons provenant d'annihilations distinctes.

Les coïncidences fortuites et diffusées vont limiter la qualité des données puisqu'elles vont conduire à tenir compte de mauvaises lignes de réponse. Si l'on souhaite limiter le bruit engendré par les coïncidences fortuites, il faut minimiser la fenêtre de coïncidences et/ou l'activité du traceur. En ce qui concerne les coïncidences diffusées, il est possible de diminuer le bruit en ne conservant que les photons dont l'énergie est supérieure à un certain seuil (300 keV par exemple), car les photons ayant subi une ou plusieurs diffusions Compton (inélastique) ont une énergie inférieure à celle des photons non diffusés (511 keV). Ces deux types de coïncidences sont responsables d'erreurs commises dans l'estimation de la concentration du traceur (analyse quantitative) mais aussi sur l'analyse qualitative puisqu'elles détériorent la résolution de l'image par l'apparition d'un bruit de fond.

Un autre effet participe aux limitations quantitatives : il s'agit de l'atténuation des photons dans la matière puisqu'elle va influencer le taux de comptage des événements en fonction de l'épaisseur et de la nature des tissus traversés. Pour la corriger, il faut connaître la valeur du coefficient d'atténuation pour chaque ligne de réponse. On y parvient en faisant tourner une

source gamma autour de l'objet et en comparant les taux de comptages en transmission avec et sans objet.

On va voir maintenant dans les paragraphes suivants l'impact des limitations que je viens de citer sur la reconstruction d'images et donc sur l'interprétation que peut en faire le médecin en vue d'établir son diagnostic.

II.2.2.5 De la détection des gammas à la formation d'une image.

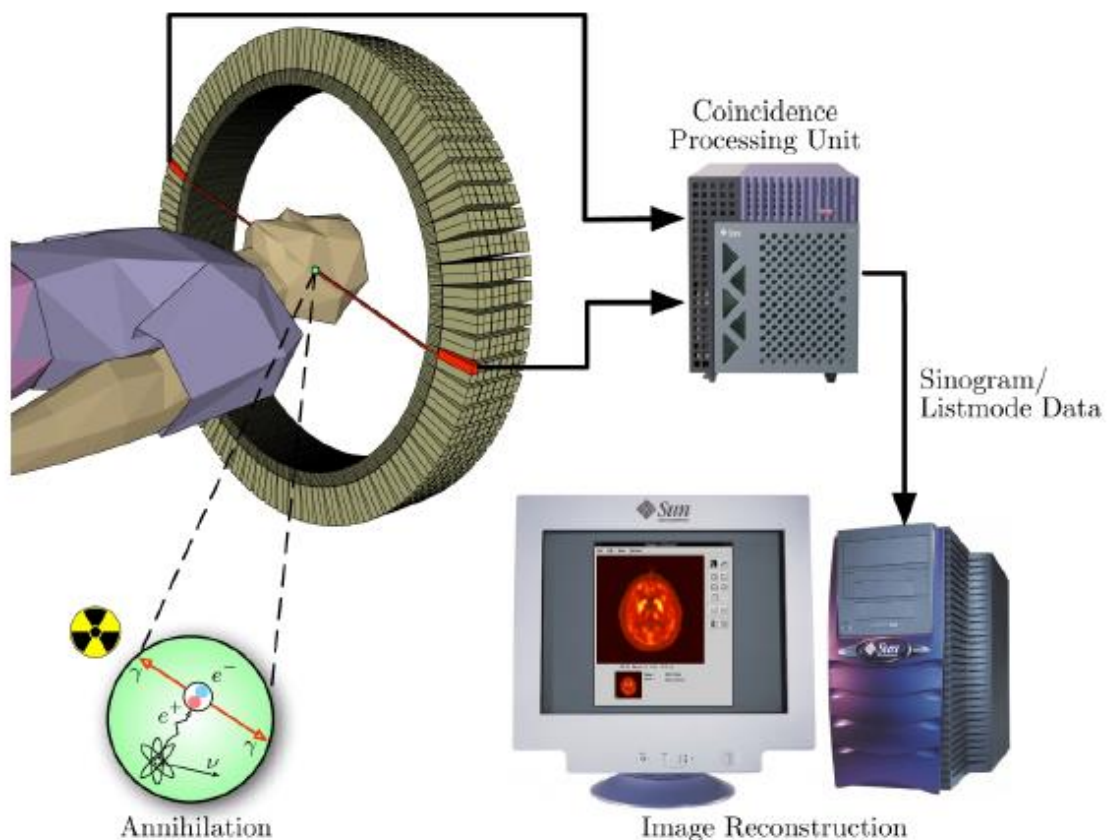


Figure 18 Schéma général de la chaîne de détection en TEP.

Le principe de la TEP est donc de détecter deux photons en coïncidence provenant d'une désintégration β^+ . Cela consiste, en quelque sorte, à faire interagir une « onde », les rayons gammas, avec un objet et à mesurer le résultat de cette interaction qu'on appellera « projections ». Cette interaction peut ensuite être modélisée par une relation mathématique, par exemple sous forme d'une équation intégrale reliant une fonction $f(x,y,z)$ à ses projections. La fonction $f(x,y,z)$ représente alors la distribution dans l'espace cartésien de coordonnées x , y et z de l'objet. Le problème de la reconstruction d'images devient alors l'inversion de cette relation. L'ensemble de ces deux étapes est représenté de manière schématique sur la Figure 19 et sous-tend le principe de l'imagerie TEP.

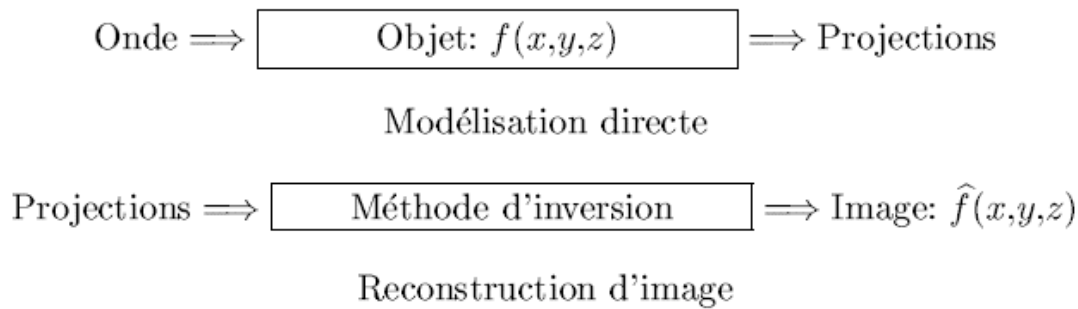


Figure 19 Schématisation du principe de reconstruction en TEP.

Dans ce paragraphe, je me propose donc d'expliquer comment les informations contenues dans les lignes de réponse qui relient les détecteurs deux à deux sont utilisées par des algorithmes appropriés pour reconstruire l'image finale qui guidera les médecins dans leur diagnostic.

En réalité les techniques de reconstruction en TEP sont nombreuses et il est difficile d'établir une hiérarchie entre les différentes méthodes. Le choix de l'algorithme mathématique à utiliser est très lié au protocole expérimental défini. Le domaine est vaste et complexe et donne lieu à de nombreuses études.

J'ai choisi de décrire brièvement un type de reconstruction car il a été utilisé dans le cas du micro TEP LXe que nous avons développé au LPSC. Je ne ferai donc pas une présentation complète et exhaustive sur ce sujet. Je ne parlerai pas des techniques de ré-échantillonnages, j'y ferai allusion plus loin dans ce manuscrit lorsque j'évoquerai la reconstruction d'images dans la phase II du développement du μ TEP LXe. Je cherche simplement à introduire des concepts dont je me servirai par la suite dans le cadre de mon analyse physique.

Néanmoins en introduction à ce qui va suivre, j'ajouterai que les données acquises par le détecteur TEP peuvent être stockées sous forme de sinogrammes ou au format mode liste (« list-mode »). Dans le cas des sinogrammes, elles le sont sous forme de matrices de projections. Dans le cas du mode liste, elles le sont sous la forme d'une liste d'événements où contrairement aux sinogrammes on conserve l'information spatiale. Ainsi pour chaque coïncidence détectée on connaît sa position, son énergie ainsi qu'une information temporelle. Cette dernière information est très utile pour le traitement des données 4D où l'on souhaite par exemple synchroniser les images TEP avec la respiration.

II.2.2.5.1 Définition du concept général de « sinogramme » et des variables de Radon, utilisation de « projections »

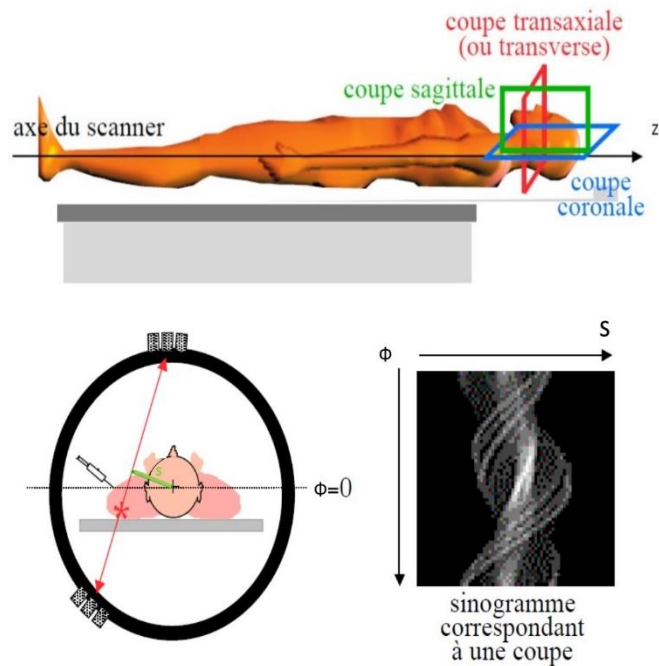


Figure 20 Reconstruction tomographique : position du problème - haut : vue suivant l'axe du scanner, bas gauche représentation d'une LOR et introduction des coordonnées s et ϕ , bas droite : sinogramme correspondant à une coupe z_i en z .

Une ligne de sinogramme sur la Figure 20 en bas à droite représente des événements enregistrés sur un ensemble de LORs parallèles telles que les LORs représentées sur la Figure 21.

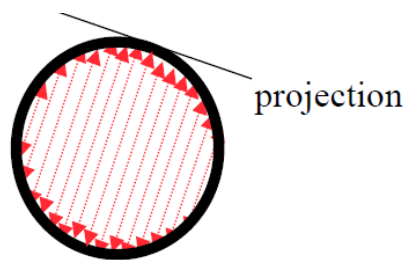


Figure 21 Représentation d'une série de LORs parallèles

Par ailleurs, un pixel (s, ϕ) du sinogramme z_i sur la Figure 20 représente le nombre d'événements enregistrés sur la LOR repérée par la distance s et l'angle ϕ comme cela est expliqué de manière schématique sur la Figure 22.

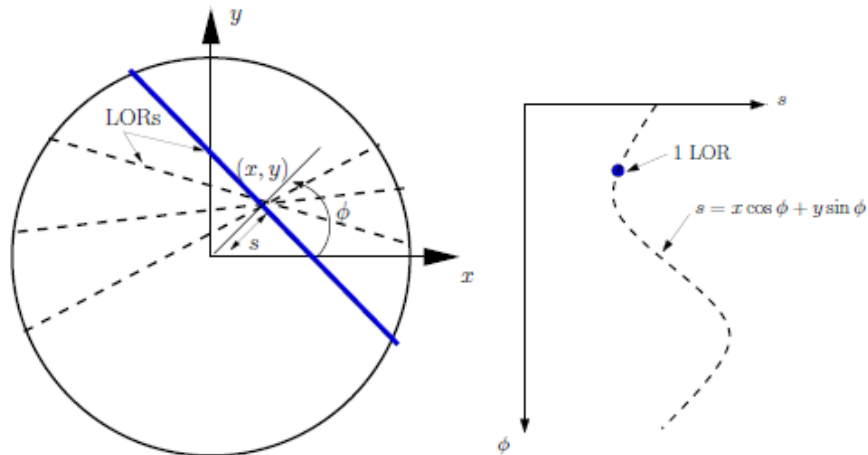


Figure 22 Gauche : les variables (s, ϕ) sont utilisées en TEP. Droite : Rangement des projections dans des sinogrammes : une LOR correspond à un pixel du sinogramme.

Il existe deux types d'acquisition possibles : le mode d'acquisition 2D ou 3D. Dans les deux cas, les variables (s, ϕ) sont les mêmes et représentent la projection des coordonnées d'une LOR dans le plan transverse du scanner (dans le cas des sinogrammes 3D, les LORs et leurs projections sont confondues). Les photons en coïncidence constituant les extrémités d'une LOR, on peut exprimer les variables (s, ϕ) du sinogramme à partir des coordonnées cartésiennes avec les relations suivantes (voir représentation schématique simplifiée sur la Figure 23).

$$s = \frac{\det(\overrightarrow{OP_1}, \overrightarrow{OP_2})}{\|\overrightarrow{P_1P_2}\|}$$

$$\cos(\phi) = \frac{(y_1 - y_2)}{\|\overrightarrow{P_1P_2}\|}$$

$$\sin(\phi) = \frac{(x_1 - x_2)}{\|\overrightarrow{P_1P_2}\|}$$

Où :

- P_1 et P_2 sont les projections des photons 1 et 2 dans le plan transversal,
- $\det(\overrightarrow{OP_1}, \overrightarrow{OP_2})$ est le déterminant des deux vecteurs $\overrightarrow{OP_1}$ et $\overrightarrow{OP_2}$,
- $\|\overrightarrow{P_1P_2}\|$ est la norme du vecteur $\overrightarrow{P_1P_2}$.

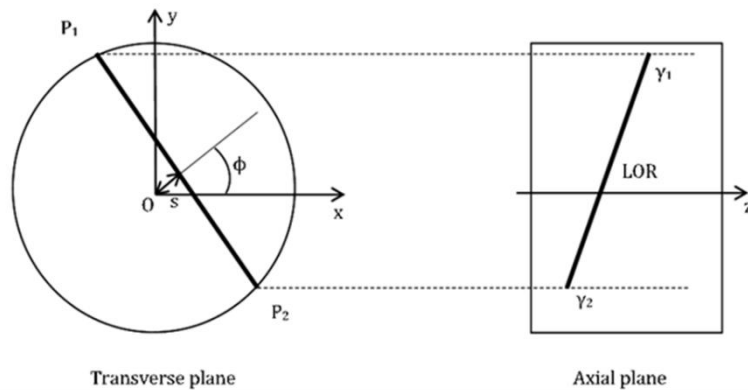


Figure 23 Changement de repère passage espace cartésien coordonnées (x,y) dans l'espace de Radon coordonnées (s,ϕ) .

Les données acquises sont donc stockées dans un premier temps sous forme de sinogramme c'est-à-dire sous forme de matrices de projection. L'ensemble des coïncidences vraies (signal utile) détecté sur une LOR est proportionnel à la distribution d'activité le long de cette ligne. La reconstruction vise maintenant à retrouver la distribution d'activité en 3D à partir des projections 2D mesurées par le scanner. Il existe plusieurs algorithmes de reconstruction que l'on sépare généralement en deux catégories : les algorithmes analytiques et les algorithmes itératifs.

La reconstruction analytique vise à chercher une solution mathématique directe de l'image I , à partir des projections P , par la transformée inverse de Radon. L'approche la plus courante est la rétroprojection des projections filtrée (**FBP**). Elle apporte une solution directe et rapide mais le modèle physique est très simplifié. La qualité des images est moins bonne que pour des algorithmes itératifs.

Les algorithmes itératifs permettent une modélisation plus précise du bruit et du système de détection. Ils ont l'inconvénient d'être plus lents. Ils font intervenir cinq composants majeurs [27] : **un modèle de l'image** à reconstruire, **un modèle de système**, **un modèle de données**, **une fonction de coût** et **un algorithme** pour l'optimiser [28].

Je vais donc maintenant brièvement décrire le principe de cette reconstruction suivant les cinq points énoncés précédemment et en faisant référence au cours d'Irène Buvat sur les principes de la reconstruction en TEP [29] qui m'a beaucoup aidée dans ma compréhension personnelle de cette problématique.

II.2.2.5.2 Le principe de la reconstruction d'images à partir des projections

Le modèle de l'image

Il est une discrétisation de l'objet en N pixels lors de la reconstruction TEP. En pratique on a des systèmes d'équations de grande taille 128 projections 128×128

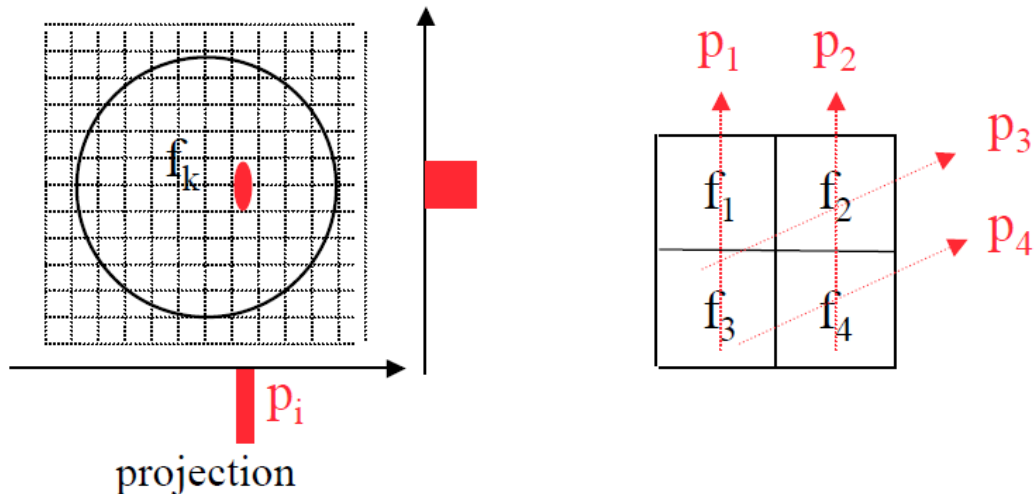


Figure 24 Discrétisation de l'objet lors de la reconstruction TEP par la méthode itérative [29]

Dans l'exemple donné sur Figure 24 on pourrait écrire :

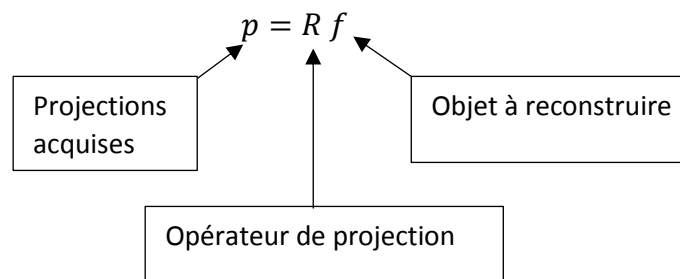
$$p_1 = r_{11}f_1 + r_{12}f_2 + r_{13}f_3 + r_{14}f_4$$

$$p_2 = r_{21}f_1 + r_{22}f_2 + r_{23}f_3 + r_{24}f_4$$

$$p_3 = r_{31}f_1 + r_{32}f_2 + r_{33}f_3 + r_{34}f_4$$

$$p_4 = r_{41}f_1 + r_{42}f_2 + r_{43}f_3 + r_{44}f_4$$

Ce qui peut s'écrire sous forme matricielle :



Le problème consiste dans ce cas-là à déterminer f connaissant p et R .

Le modèle du système

La matrice $R = \begin{bmatrix} r_{11} & \dots & r_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ r_{n1} & \dots & r_{nn} \end{bmatrix}$ dans l'équation précédente décrit le processus de projection c'est-à-dire le processus de formation des images (modélisation du modèle direct) et r_{ik} représente la probabilité qu'un événement émis dans le pixel k (voir Figure 24) soit détecté dans le pixel de projection i .

Le modèle des données

Le modèle **ML EM** (**M**aximum **L**ikelihood **E**xpectation **M**aximization) utilise une formulation du problème de reconstruction et suppose que les données mesurées (sinogrammes ou projections) obéissent à une statistique de Poisson.

La fonction de coût

La fonction de coût permet de mesurer la qualité de la solution obtenue, elle permet de choisir la meilleure image. La méthode la plus utilisée est le maximum de vraisemblance («**M**aximum **L**ikelihood » **ML**) qui consiste à maximiser la probabilité de la mesure p connaissant la distribution du radiotraceur f .

L'algorithme d'optimisation

L'algorithme **ML EM** peut être vu comme une série d'estimations et de corrections effectuées au cours des itérations. Un schéma présenté sur la Figure 25 en décrit le procédé.

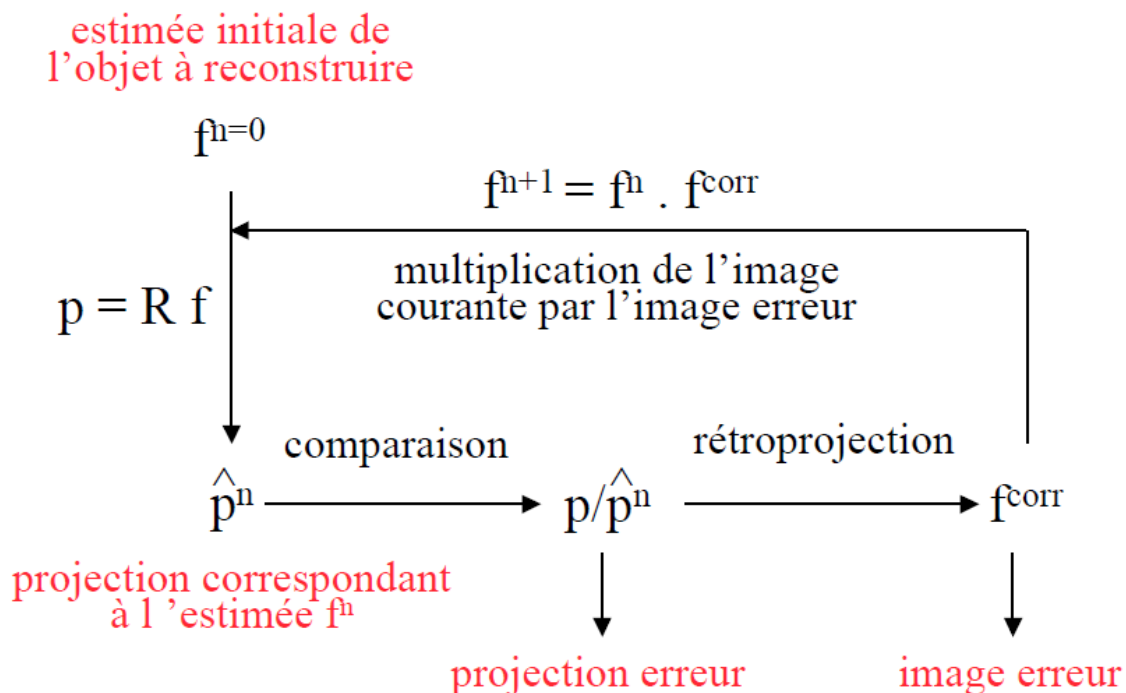


Figure 25 Schématisation de l'algorithme MLEM d'après [29]

Une estimation de l'image initiale est projetée dans le domaine des mesures ($p^n = R f^n$) où elle est comparée aux projections effectivement mesurées ($\frac{p}{p^n}$). On rétro-projette (voir principe sur schéma de la Figure 26) ($R^t \left[\frac{p}{p^n} \right]$) dans le domaine des images. On normalise ($\frac{1}{s}$) par la sensibilité s du scanner et on multiplie par l'estimée courante f^n de l'image : f^{n+1} afin de corriger la première estimation (f^{corr}).

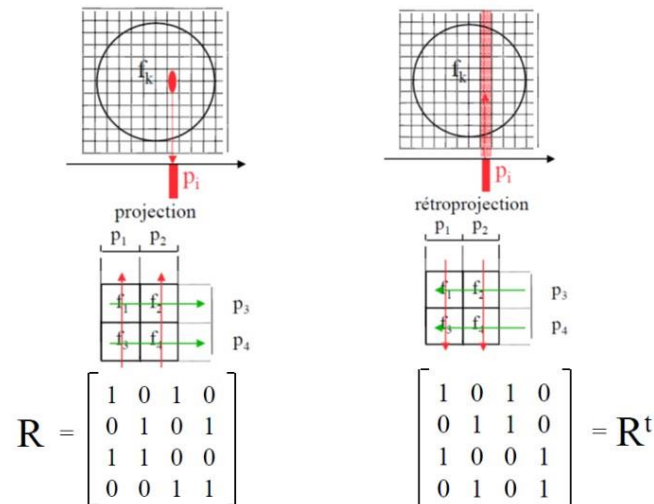


Figure 26 Principe schématique de la projection R et de la rétroprojection R^t d'après [29]

Plusieurs facteurs affectent la qualité des images en TEP, limitant ainsi leur utilisation quantitative (voir II.2.2.4.2). Or la « quantification » est un élément important car il peut décider du caractère bénin ou malin de certains tissus, il est aussi donner une mesure de l'évolution de la concentration d'activité de la tumeur dans le cas d'un suivi thérapeutique.

II.2.2.6 De l'image à la détermination de la concentration du radiotracer : vers une optimisation de la reconstruction tomographique !

L'optimisation de la reconstruction tomographique est un point clé en physique médicale. Comme on le verra dans la suite de ce document au travers de ses implications en radiothérapie et hadronthérapie (voir chapitre II.3 consacré au monitoring faisceau en radiothérapie et chapitre III consacré au monitoring faisceau en hadronthérapie), **l'utilisation de l'imagerie TEP en cancérologie devient de plus en plus incontournable pour la planification de traitement et le suivi en ligne.**

II.2.2.6.1 Vers des développements mathématiques : des algorithmes de correction d'images en réponse à des problèmes posés par la physique.

En TEP on fait donc intervenir un facteur appelé valeur de fixation normalisée (SUV en anglais pour Standardized Uptake Value) qui est l'index le plus communément utilisé pour caractériser la fixation du fluorodéoxyglucose (FDG). Cet index correspond à la fixation d'un traceur quelconque normalisé à la dose injectée au patient rapportée à la masse du patient :

$$SUV = \frac{\text{fixation dans les tissus d'intérêt} \left(\frac{\text{kBq}}{\text{ml}} \right)}{\text{dose injectée} \left(\frac{\text{kBq}}{\text{poids(g)}} \right)}$$

Une estimation juste du SUV suppose qu'on sache convertir une intensité de signal dans les images TEP reconstruites en une concentration de radiotracteur. Cela suppose une relation de proportionnalité entre les deux. Or cette proportionnalité n'est pas évidente, il faut prendre un certain nombre de précautions en ce qui concerne les corrections appliquées aux images. Il faut donc corriger :

- de l'atténuation des photons de 511 keV (voir détails au paragraphe II.2.2.4.2) qui peut introduire une sous-estimation d'activité supérieure à 70% [30],
- de la diffusion (voir détails au paragraphe II.2.2.4.2), en TEP 3D plus de 50% des coïncidences détectées sont des coïncidences diffusées, il n'existe pas de correction exacte mais plusieurs corrections approchées [30],
- des corrections de mouvement, en particulier pour des lésions situées dans ou à proximité d'organes mobiles (flou cinétique), des techniques de prise en compte du mouvement respiratoire, notamment par synchronisation des acquisitions TEP à la respiration apparaissent [31],
- de la correction du volume partiel, l'effet du volume partiel résulte de la résolution spatiale parfois limitée dans les images TEP reconstruites.

Ces séries de corrections sont mises en œuvre dans la cadre de développement mathématiques de post-traitement des signaux. La question qu'on peut se poser, à ce stade de notre compréhension des problématiques liées à la TEP et en tant que physicien, est : quelles améliorations possibles peut-on apporter côté détecteur ?

II.2.2.6.2 Vers la conception de nouveaux détecteurs : intérêt de la mesure de la profondeur d'interaction (DOI).

On a pu observer qu'il existait un problème majeur et commun à tous les dispositifs TEP classiques tels qu'on pouvait les concevoir jusqu'en 2000 : celui **des erreurs de parallaxe**. Pour y remédier, il s'agit de modifier la conception même du détecteur. C'est pourquoi, des physiciens se sont mis à réfléchir notamment sur la conception de TEP permettant la mesure de la **profondeur d'interaction** (notée **DOI** pour Depth Of Interaction), liée à la résolution spatiale suivant l'axe des z, soit l'axe perpendiculaire au champ de vue.

En effet, au début des années 2000, au moment où a été proposé notre projet, un des modèles de caméras TEP commercial depuis 1996 et parmi les plus performants est l'ECAT EXACT HR+ de chez Siemens CTI (Knoxville, TN, USA) [32]. Il est largement utilisé aussi bien pour des études cliniques que dans le cadre de protocoles de recherche. Le système de détection est composé de 4 couronnes de 72 modules de germanate de Bismuth (BGO) définissant un rayon intérieur de 82,7 cm. Chaque module est divisé selon une matrice carrée de 64 cristaux de détection de dimension 4,05mm×4,39mm×30mm (axial×transaxial×profondeur mm³) séparés par des incisions de 0,46 mm. Quatre photomultiplicateurs par module sont utilisés afin de décoder la position et l'énergie des photons γ . Cette caméra TEP possède une résolution sur image de 4,4 mm FWHM dans le plan transversal aux couronnes de détection et de 4,1 mm FWHM le long de leur axe [25]. Il répond à une structure pointante qui représente la structure de la majorité des TEP en exploitation au début des années 2000.

Cette géométrie a été proposée par M. Casey et R. Nutt en 1986 [33]. J'y ai déjà fait référence au paragraphe II.2.2.3 page 49. Le principe est illustré par la Figure 14 page 49. La position de l'interaction du gamma est déterminée par le partage de la lumière entre les 4 photo-détecteurs avec un calcul type Anger. La technique Anger consiste à extraire la position du rayon gamma par une mesure du centre de gravité de la lumière de scintillation dans le cristal.

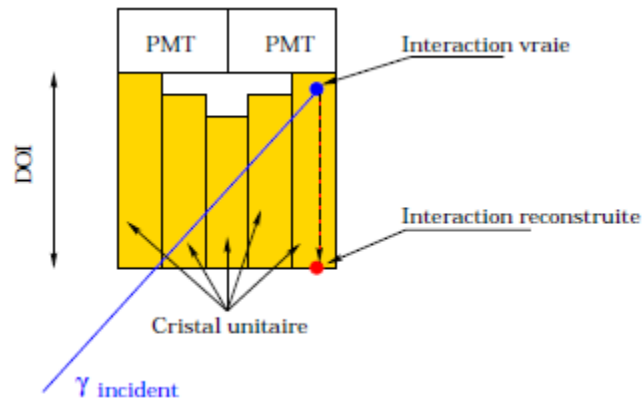


Figure 27 Conséquence sur la localisation d'un événement lorsque le DOI n'est pas accessible.

La segmentation des cristaux du module de détection permettra de déterminer 2 des coordonnées du point d'interaction mais la profondeur d'interaction du gamma dans le cristal sera arbitrairement fixée au pied du cristal touché. Avec un tel système on introduit des erreurs de parallaxe. Ceci entraîne alors un décalage entre la ligne de réponse réelle et la ligne de réponse mesurée. D'où un effet de non linéarité entre position reconstruite et position réelle. La résolution spatiale est donc dégradée d'autant plus qu'on s'éloigne du centre du détecteur comme on peut le voir sur la Figure 28 extraite de la référence [34].

Considérons une caméra TEP de rayon interne r équipée d'une couronne de cristaux de scintillation d'épaisseur l . Si d représente la distance qui sépare le point d'annihilation de l'axe du système, alors l'erreur maximale e_{max} sur la localisation de la ligne de réponse est donnée par : $e_{max} = \frac{l \times d}{r}$. Le rayon r de la caméra intervenant au dénominateur, on peut en déduire que plus le rayon de la caméra est faible, ce qui est le cas pour les caméras destinées à l'imagerie du petit animal, plus l'erreur de parallaxe sera grande.

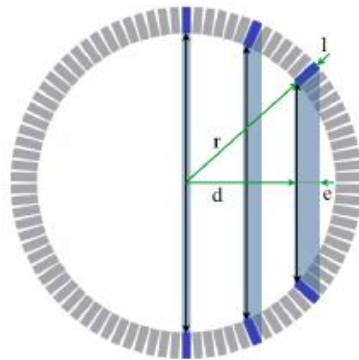


Figure 28 Illustration de l'erreur de parallaxe [34].

Des méthodes ont dû être développées pour palier à ce défaut mais on a aussi conçu d'autres techniques de détections.

Nous allons voir, dans les paragraphes suivants, quelles solutions innovantes ont été proposées par des groupes de physique afin d'améliorer dans les trois dimensions la résolution spatiale des caméras TEP et, par voie de conséquence, la résolution sur image et donc contribuer à un meilleur diagnostic médical de par une meilleure interprétation de ces images.

II.2.3 Des détecteurs TEP innovants répondant à la problématique de la mesure de la profondeur d'interaction (de 2000 à nos jours).

II.2.3.1 Utilisation de cristaux : des choix technologiques adaptés en fonction de la géométrie adoptée.

II.2.3.1.1 La géométrie conventionnelle radiale ou pointante.

La structure phoswich (concaténation de « phosphore » et « sandwich »)

Dans cette approche deux couches de cristaux sont utilisées selon la direction radiale pour obtenir la DOI [35]. Les deux cristaux doivent présenter des temps de décroissance différents. Il est donc possible de savoir dans quelle couche l'interaction a eu lieu. Des combinaisons ont

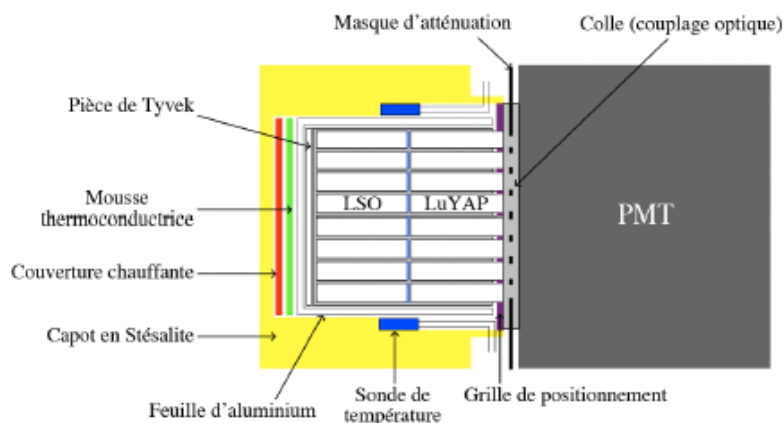


Figure 29 Vue en coupe verticale d'un module de détection phoswich [34]

été envisagées en couplant des cristaux de LSO, GSO, LuYAP ou BGO [35], [36], [37] et [38]. Dans certains projets des cristaux de même nature sont utilisés mais avec des concentrations de dopants différentes [39]. Il faut néanmoins souligner que cette approche de mesure de la DOI est une approche non pas continue mais discrète, elle a donc des limitations. On peut augmenter le pas de discrétisation en augmentant le nombre de couches. La collaboration Crystal Clear [38] a proposé le scanner ClearPET basé sur une association de LYSO :Ce et LuYAP Ce. Il a été commercialisé par Raytest [40]. Sur la Figure 29 extraite de la référence [34] on peut observer une vue en coupe d'un module de détection phoswich tel qu'il a été conçu pour le prototype ClearPET.

Comme je l'ai souligné dans ma description de la caméra TEP classique en géométrie radiale et comme cela est illustré par la Figure 28, on est plus sensible aux erreurs de parallaxe quand on reconstruit une interaction entre deux modules en position excentrée. On peut voir sur la Figure 30 extraite de la référence [41] que la technique phoswich permet de minimiser cette erreur et représente une réelle amélioration sur la qualité de reconstruction.

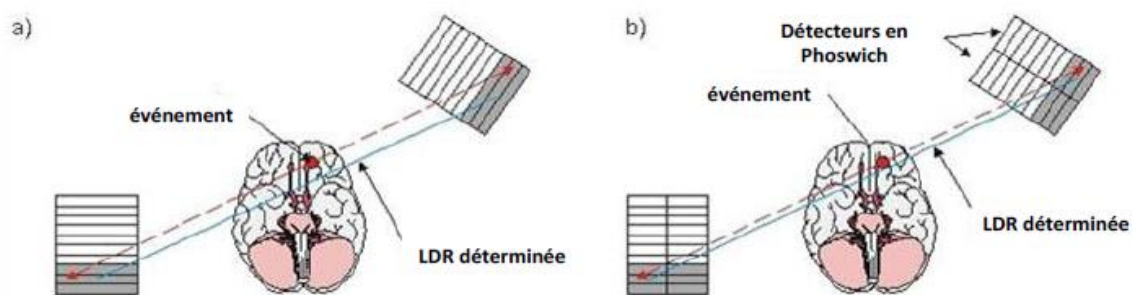


Figure 30 Effet de la méthode de phoswich sur la détermination de LOR [41]

La lecture à double photo-détecteurs

Cette méthode repose sur la mesure de la quantité de lumière à la sortie de chaque extrémité du cristal, comme cela est illustré par la Figure 31. En effet, chaque extrémité est optiquement couplée à un photodétecteur (Tube photomultiplicateur, photodiode à avalanche...) et ensuite à l'aide d'une électronique de lecture pour chaque photodétecteur, un rapport des amplitudes des signaux de chaque côté permet de déterminer la position de l'interaction dans le cristal. Le photo détecteur le plus proche du champ de vue (à l'avant) doit être compact et de faible épaisseur afin de minimiser la probabilité d'interaction du gamma avec celui-ci. La majorité

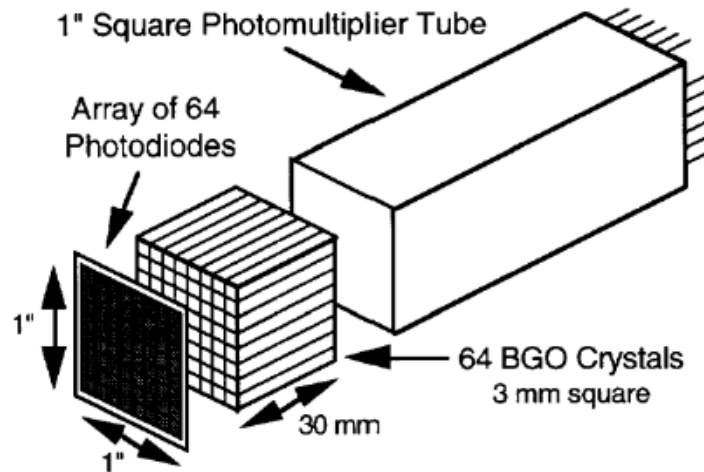


Figure 31 Exemple de montage de détecteur pour la mesure de DOI par la méthode de partage de lumière

des détecteurs développés sur ce concept utilisent des APD (Avalanche Photo Diode) comme photo détecteur à l'avant. Cette méthode donne une meilleure résolution sur la profondeur d'interaction que l'approche *phoswich*, car cette dernière est limitée à la longueur du cristal. Néanmoins, elle reste une approche coûteuse parce qu'elle utilise le double de photodétecteurs et par conséquent une électronique frontale plus complexe. Elle a été mise en application notamment par Y. Yang et al [42].

La lecture avec discrétisation d'un cristal mono bloc

L'idée de base est de remplacer le système de lecture classique 4 PM type Anger par un système de photo détection pixellisé type PSPMT (Position Sensitive Photomultiplier Tube) comme dans [43] ou des APD comme dans [44] et [45] couplés à un cristal unique.

La mesure de la profondeur d'interaction est possible avec ce type d'arrangement (voir Figure 32). En effet si le gamma interagit près de la matrice de photodétection, la lumière émise va être concentrée sur un ou quelques pixels. Si au contraire l'interaction a lieu plus loin de la matrice, la lumière est répartie sur un ensemble de pixels. Une modélisation entre les

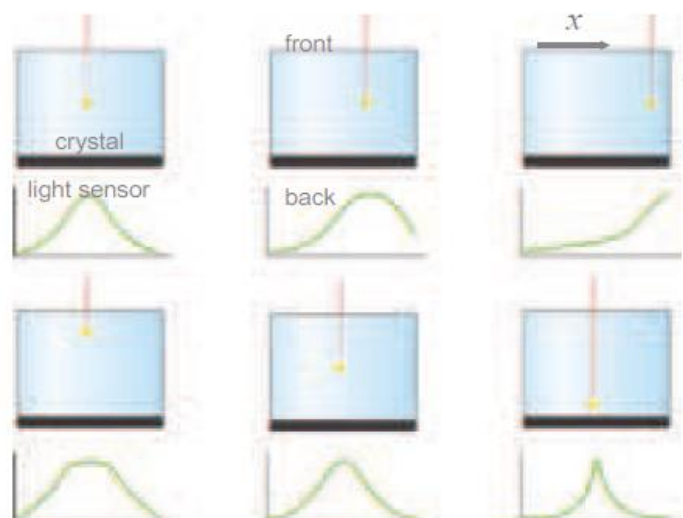


Figure 32 Variation de la distribution optique en fonction de la position de l'interaction dans le module mono bloc.

coordonnées du point d'interaction et la distribution spatiale du signal sur la matrice d'APD permet d'atteindre la DOI.

L'imageur Albira [46] [47] se base également sur un module de détection composé de 8 modules mono-cristal de LYSO de $40 \times 40 \times 9.8 \text{ mm}^3$ couplés à des photodétecteurs multi anodes (Hamamatsu H8500) [48].

II.2.3.1.2 La géométrie axiale

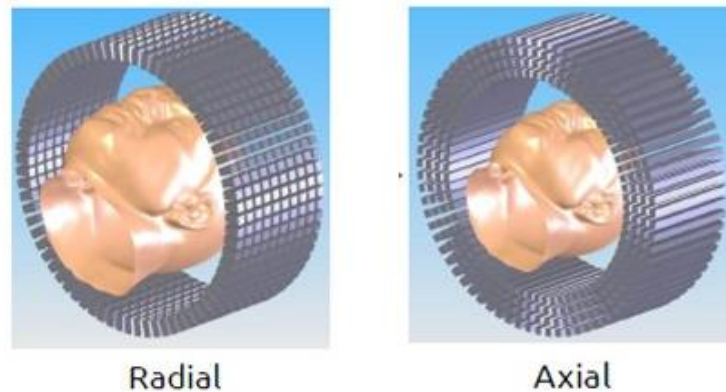


Figure 33 A gauche couronnes de détecteurs orientés radialement (*géométrie pointante*), à droite couches superposées de détecteurs orientés axialement (*géométrie axiale*)

La géométrie axiale est illustrée par la Figure 33 relativement à la géométrie classique radiale. Dans ce type de géométrie, lorsqu'un photon interagit dans un module, la position (x,y) dans le plan transverse est déterminée par le guide de lumière¹ où a eu lieu l'interaction. La position axiale, qui représente la troisième coordonnée z découle d'un partage de lumière entre les extrémités des guides suivant l'emplacement du point d'interaction. Cette position sera déterminée après calibration du système en utilisant expérimentalement par exemple une source collimatée de ^{22}Na qu'on déplacera le long du guide. Cette modification géométrique, associée à une double lecture du guide de lumière, permet donc d'une part de limiter le lien entre résolution spatiale et efficacité de détection comme c'est le cas en géométrie radiale et d'autre part de supprimer l'erreur de parallaxe.

Depuis les années 2000, plusieurs prototypes à géométrie axiale avec des choix technologiques différents, tant pour la conception des guides de lumières que des systèmes de photodétection, ont été proposés. Ces solutions, au sein d'une même équipe, ont aussi suivi l'évolution technologique dans le domaine de la photo détection.

Dans [49] et [50], des matrices de cristaux disposés axialement sont lues aux deux extrémités par des HPD. Les HPD sont des photo détecteurs hybrides qui utilisent une diode au silicium comme structure multiplicatrice : une photocathode convertit la lumière en électrons, qui sont accélérés dans un champ électrique fort, jusqu'à une diode au silicium (pixels, strips). Le gain

¹ le terme « guide de lumière » est ici générique : il peut signifier « cristal » ou « barreau aux parois réfléchissantes rempli de xénon liquide » comme c'est le cas dans notre projet que je détaillerai ultérieurement

est d'environ 10000, elles présentent une insensibilité au champ magnétique et une très bonne résolution en énergie.

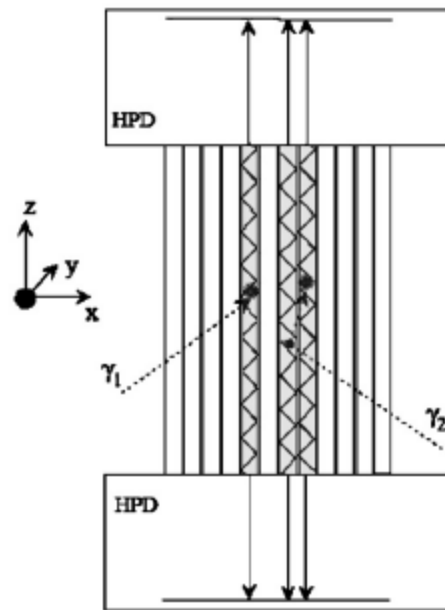


Figure 34 Schéma d'un module prototype de PET axial, des matrices de cristaux disposés axialement sont lues de part et d'autre par des photo détecteurs de type HPD

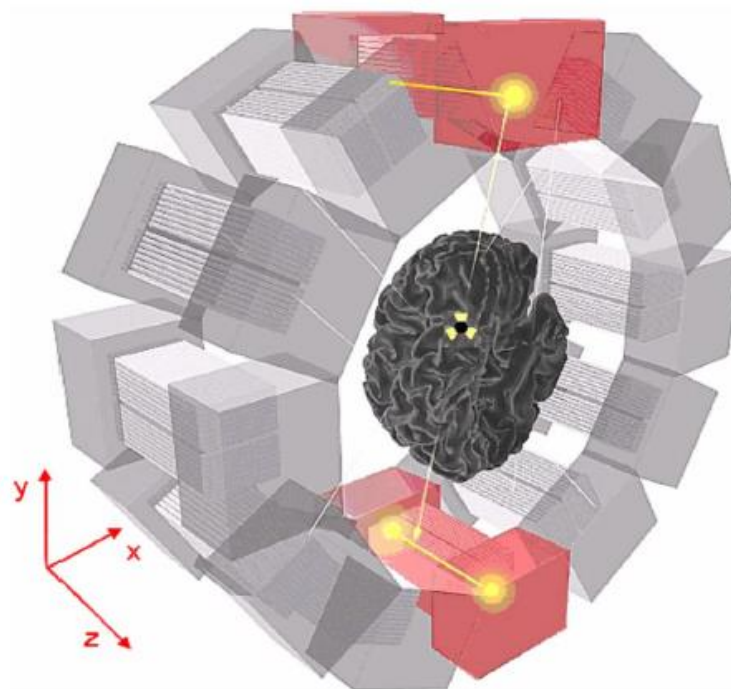


Figure 35 Vue schématique du prototype HPD PET

Dans [51] le AX-PET décrit est une version plus évoluée de [49] et [50]. Un module est présenté sur la Figure 36. On distingue les rangées de 8 cristaux de LYSO disposés axialement. Ils sont lus par des matrices de SiPM.

Les matrices de SiPM, aussi appelées GAPD, SAPD ou MPPC (chez Hamamatsu), sont composées de diodes à avalanche (massivement parallélisées, ce qui permet un taux de répétition élevé) fonctionnant en mode Geiger, c'est-à-dire avec une tension appliquée supérieure à la tension de claquage. Ceci permet d'obtenir des gains importants de l'ordre de 10^6 . Chaque pixel d'une telle matrice est en réalité composé d'un nombre important de micro-cellules, de l'ordre de 10000 micro-cellules par cm^2 . Le signal de chaque pixel est une accumulation des signaux des micro-cellules de ce pixel. Leur réponse temporelle est de 700 ps environ, et leur efficacité quantique de l'ordre de 20% (~ 400 nm). Ainsi un tel détecteur conserve les aspects intéressants des PMT tels que le gain par exemple, tout en offrant une compacité beaucoup plus importante. En effet, ce type de photo-détecteur présente une épaisseur de 1 mm environ. De plus ce détecteur présente une insensibilité au champ magnétique (important pour TEP-IRM). Par contre ils ont l'inconvénient d'être très sensibles à la tension, variables avec la température, et bruyants.

L'arrangement présenté sur les figures ci-après montre une alternance de couches de LYSO et de WLS (Wave Length Shifter) également lus par des SiPM. Les WLS sont orientés perpendiculairement à l'axe des cristaux. Grâce à un tel concept de caméra on a accès aux trois coordonnées x,y et z du point d'interaction.

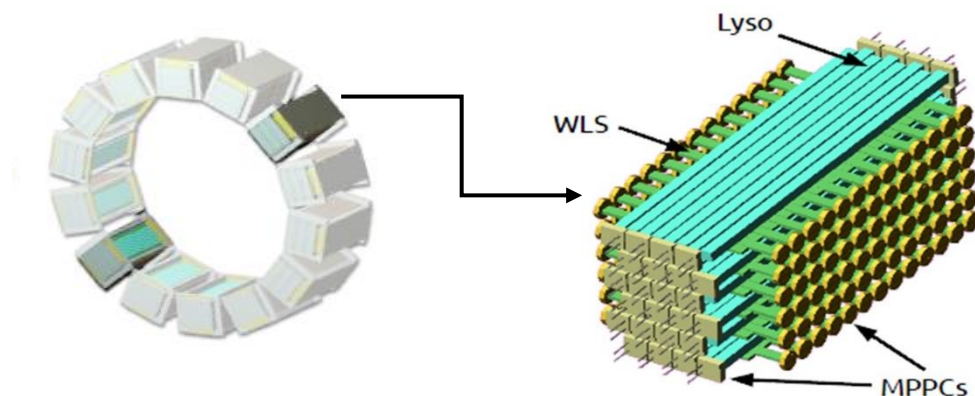


Figure 36 Représentation schématique de la caméra AX-PET à gauche et détail d'un module à droite

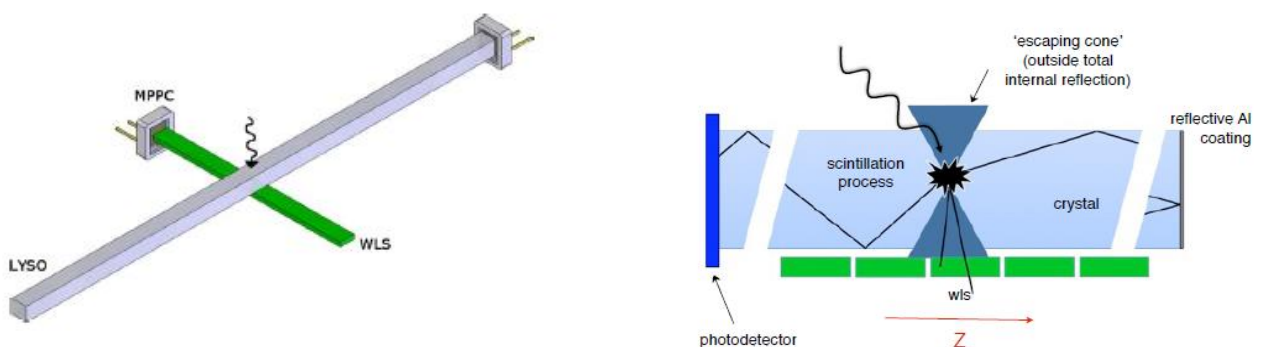


Figure 37 Détail de l'arrangement LYSO WLS à gauche, représentation schématique du principe de collection de lumière de scintillation à droite mise en œuvre par l'agencement cristal / WLS..

Un autre concept de caméra avec une géométrie axiale a été proposé à l'IPHC Strasbourg (voir références [52] [53] [54]). Une vue schématique est présentée sur la figure ci-après extraite de la référence [52]

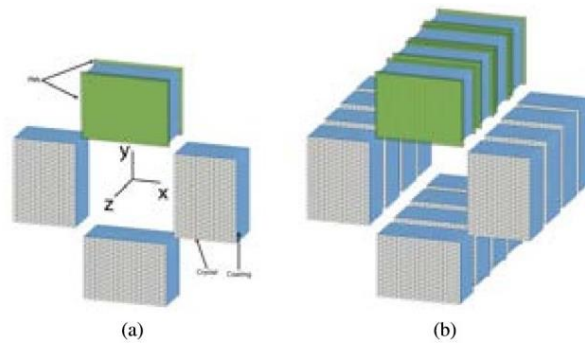


Figure 38 Prototypes simulés : (a) configuration géométrique à 4 modules (seul un module est représenté avec ses deux photo détecteurs), (b) Configuration géométrique à 16 modules (seuls 4 modules sont représentés avec leurs deux photo-détecteurs respectifs).

Le μ TEP, actuellement en cours de développement au sein de ce groupe, sera constitué de plusieurs modules de détection placés en vis-à-vis autour de l'axe de déplacement de l'animal. Ces modules seront composés de cristaux de LYSO : Ce de 25 mm d'extension axiale et de $1.5 \times 1.5 \text{ mm}^2$ de section transverse. Ces cristaux sont recouverts selon leur extension axiale par un revêtement composé d'un mélange de TiO_2 et de PMMA.

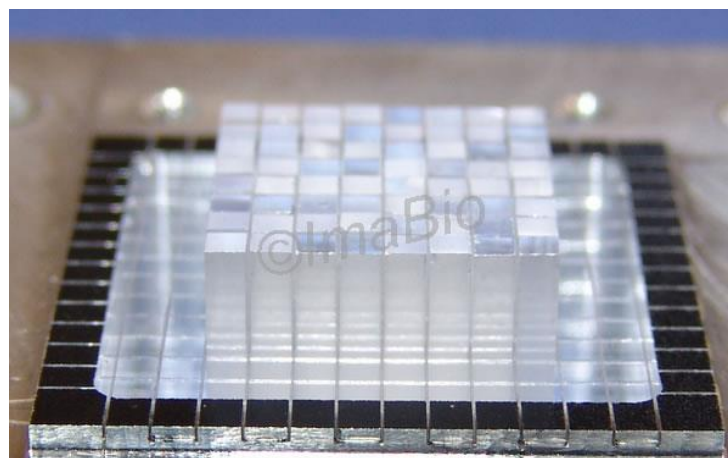


Figure 39 Photo de la matrice de cristaux ©ImaBio

La configuration géométrique retenue en 2009 est celle présentée sur la figure ci-dessus. Celle-ci est composée de modules de détection parallélépipédiques arrangés autour de l'objet. Chaque module comporte 768 cristaux. La matrice de cristaux (32 colonnes et 24 lignes) est couplée à chaque extrémité à un photo-détecteur pixélisé. Le photo-détecteur initialement considéré est le Planacon® de Photonis®. Il s'agit d'un photo-détecteur à galette de micro canaux, segmentée en 32×32 pixels de $1.4 \times 1.4 \text{ mm}^2$ avec un pas de 1.6 mm. Le groupe n'exclut pas dans un futur proche d'utiliser des matrices de SiPM. Une électronique de lecture a été développée, des modélisations numériques du tomographe ont été réalisées en 2014 [52].

Enfin il y a le projet que j'ai mené au sein du LPSC de 2000 à 2009 de μ PET LXe. Je tiens à préciser, que dans le temps, notre projet est contemporain de la phase I du premier projet décrit dans ce paragraphe mais qu'il est antérieur au AX-PET et au μ PET de Strasbourg. En plus

d'adopter une géométrie révolutionnaire pour son époque, nous proposons d'utiliser du xénon liquide comme milieu actif. A peu près au même moment, plusieurs équipes ont étudié la possibilité d'utiliser du xénon liquide comme système de détection en PET soit en mode de collection de charges [55] [56] [57] soit en mode scintillation [58].

II.2.3.2 Le xénon liquide : une alternative aux cristaux ?

Les auteurs des références [55], [56] et [57] étudient un prototype de TEP basé sur le principe de la chambre d'ionisation (chambre à fils), voir Figure 40.

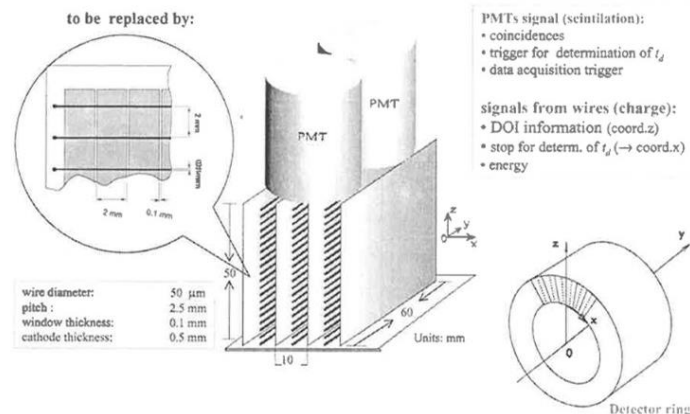


Figure 40 Représentation schématique du prototype de TEP LXe extrait de [57]

La lumière de scintillation du xénon donne le trigger et la collection de charges permet la mesure de la position et de l'énergie. Avec ce type de détecteur la résolution sur la DOI est égale au pas entre les fils. La principale difficulté en mode de collection de charge est la pureté du xénon. Elle nécessite quelques ppb contre quelques ppm en mode scintillation. Cela sous-entend un contrôle continu qui s'est vite avéré très difficile.

Les auteurs de [58] appartiennent par ailleurs à la collaboration MEG. Il s'agit d'une expérience de physique des hautes énergies au PSI de recherche de désintégrations du type $\mu \rightarrow e \gamma$ avec notamment un détecteur LXe pour la détection des γ . En 2004, ils ont proposé un premier projet de TEP où chaque cavité renfermant du xénon était « tapissée » d'un mur de PM, voir Figure 41 sur le modèle de MEG. Deux modules ont été construits. Ils étaient tout d'abord équipés de PM Hamamatsu de référence R5900-06MOD qui avaient l'inconvénient d'avoir à la fois une efficacité quantique faible de l'ordre de 5% et un gain faible de l'ordre de 10^5 . Ce projet était contemporain du notre. La société Hamamatsu a « re-travaillé » son PM à la lumière des résultats obtenus pour nos deux expériences pour proposer un nouveau PM avec une photocathode adaptée à la double problématique du xénon liquide soit une température de 165 K et une émission dans le VUV à 178 nm. Les résultats obtenus sur les deux modules testés sont [58]:

- une résolution en énergie de 29.9 % FWHM pour l'un et 32.4 % FWHM pour l'autre
- une résolution en position de 4.8 mm FWHM pour l'un et 9.4mm FWHM pour l'autre
- une résolution en temps entre les deux modules de 650 ps.

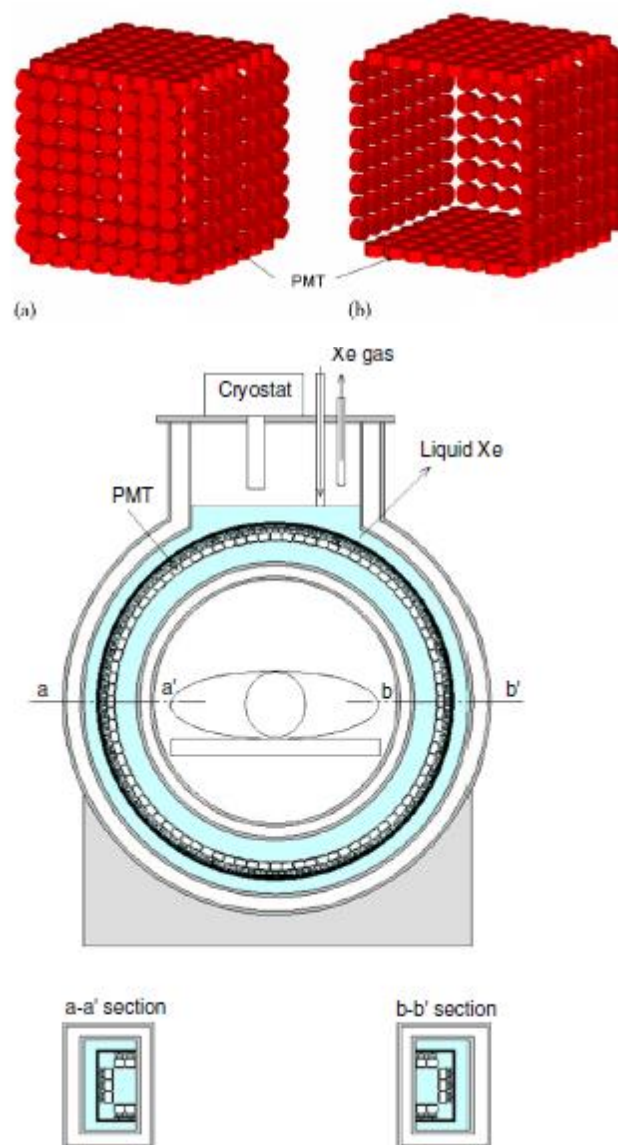


Figure 41 Haut : Détail du concept du calorimètre xénon liquide (a) de dos et (b) de face

Bas : Représentation schématique vue de face du TOF PET LXe et en dessous deux vues en coupe (vue de dessus) suivant les axes (aa') et (bb')

Un projet a été également proposé par une équipe de SUBATECH avec laquelle nous avons collaboré et à qui nous avons transmis une partie de notre savoir-faire sur la liquéfaction du xénon. Ce projet explore un nouveau concept d'imagerie médicale à trois photons (téléscope Compton), basée sur l'utilisation de scandium 44 [59]. Associé à une caméra TEP classique, le télescope Compton est chargé de mesurer la direction d'arrivée du troisième gamma par triangulation. Il est alors possible de reconstruire directement la position de l'émetteur dans les trois dimensions.

II.2.3.3 Autres solutions innovantes alternatives aux cristaux.

II.2.3.3.1 Les liquides organométalliques (projet CaLIPSO)

Dans [60] les auteurs expliquent que le numéro atomique relativement bas du xénon ($Z=54$) est à l'origine de la faible probabilité d'interaction photoélectrique des γ , et donc de la nécessité de reconstruction Compton. Il signale également que le xénon liquide doit être accompagné d'un système cryogénique encombrant difficile à mettre en place dans une salle d'examen. La solution proposée par D. Yvon est alors de s'appuyer sur le principe de détection de la Chambre à Projection Temporelle (Time Projection Chamber - TPC) largement utilisée en physique des hautes énergies (expérience DELPHI du LEP). L'objectif est de garder les avantages du « signal double » : c'est-à-dire à la fois détecter la lumière et la charge (comme présenté dans le projet illustré par la Figure 40). Le LXe est remplacé par un matériau de numéro atomique élevé. Le dispositif expérimental se nomme CaLIPSO (Calorimètre Liquide Ionisation Position Scintillation Organométallique). Le liquide proposé est le Tri-MéthylBismuth (TMBi), composé à 82% en masse de Bismuth ($Z=83$). Il ne scintille pas mais de la lumière est produite par effet Cerenkov lors de l'interaction du γ dans le milieu. La détection de cette lumière Cerenkov permet de déclencher et dater précisément les événements. L'ionisation du TMBi permet, en collectant les charges produites, de mesurer l'énergie déposée par le photon dans le milieu, ainsi que la position en (x,y) de l'interaction. Enfin, la différence de temps entre la collection de lumière et de charges permet de remonter à la position z de l'interaction dans la profondeur du détecteur. Un schéma de principe est présenté sur Figure 42.

Dans [61], les concepteurs du projet CaLIPSO prévoient une résolution en énergie de l'ordre de 10%, et une résolution spatiale 3D de l'ordre du millimètre. Grâce au numéro atomique élevé du TMBi, l'efficacité de conversion par effet photoélectrique est bien plus élevée qu'avec le xénon liquide. Enfin, la production de lumière par effet Cerenkov est encore plus rapide que la scintillation. Il en résultera normalement une meilleure résolution en temps qu'avec le LXe (l'auteur prévoit pour l'instant une résolution en temps inférieure à 1 ns).

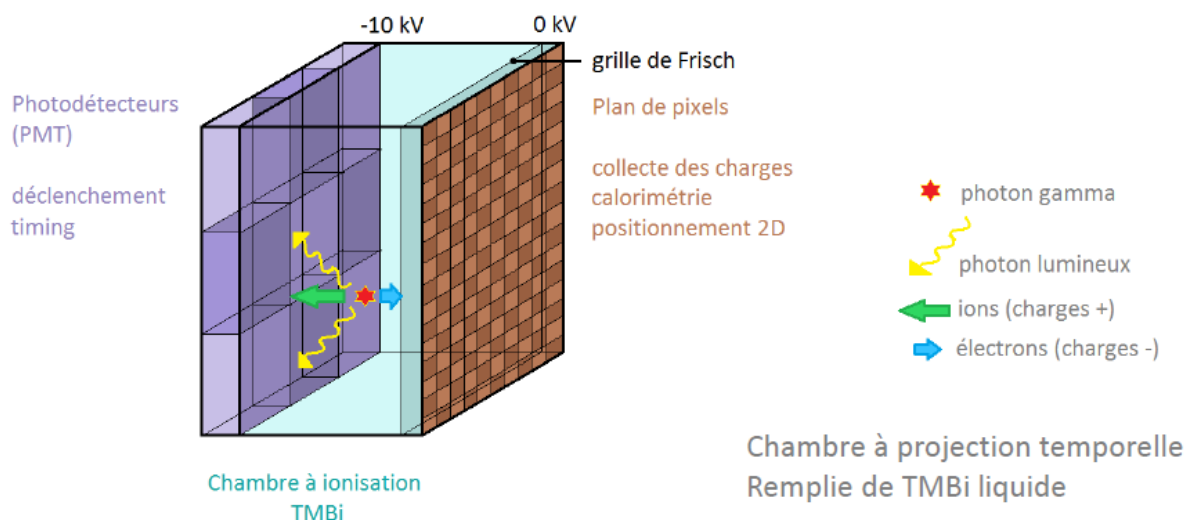


Figure 42 Principe de fonctionnement du détecteur CaLIPSO.

Néanmoins, il est admis que le rendement de production de lumière par effet Cerenkov est beaucoup plus bas que par scintillation. Un des enjeux majeurs de ce projet est donc de développer un système optique efficace. E. Ramos, dans son travail de thèse [61], a simulé et

étudié les performances d'un démonstrateur optimisé (grâce à ses simulations de Monte-Carlo) basé sur la collection de lumière dans le TMBi dont une illustration est représentée sur *Figure 43*. Les guides de lumières sont en céramique, les PMs sont des PM Hamamatsu multi anodes de référence : R11265-100 et R11265-200.

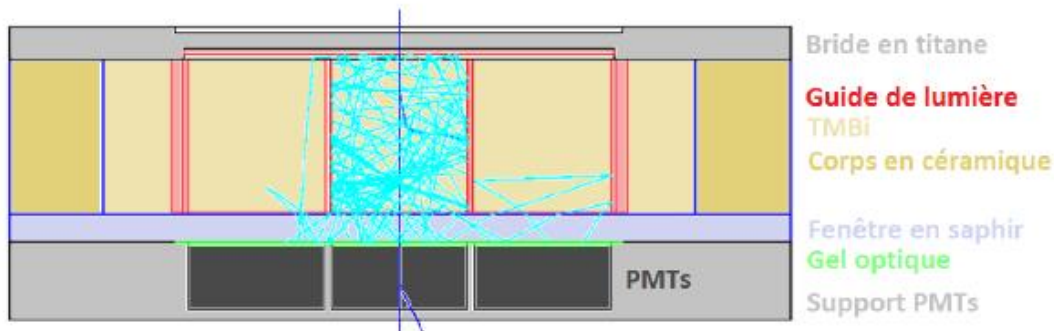


Figure 43 Géométrie du démonstrateur optique version 2 telle que modélisée dans Geant4 et référencé dans [61]. Les trajectoires des photons, venant du dessus du détecteur, sont représentées en bleu foncé, tandis que celles des photons lumineux sont représentées en bleu clair

Outre le problème de la collection de lumière, la collection de charges peut se révéler problématique. En effet cela suppose un milieu ultra pur et donc le développement d'un système de purification efficace. Ce dernier point fait actuellement, d'après [61], l'objet d'une étude approfondie pour identifier les difficultés technologiques de mise en œuvre. Cependant, si elles sont avérées, les performances d'un tel concept de détecteur sont très intéressantes pour une TEP du futur plus efficace avec un haut rendement.

II.2.3.3.2 Les semi-conducteurs (projet TEP – TOPASE-MED)

Une alternative à la solution précédente, au xénon liquide et aux cristaux est l'utilisation de convertisseurs directs tels que les semi-conducteurs (CdTe et CdZnTe ou CZT, thèse Arnaud Drezet [62] projet TOPASE –MED encadrée par J. Collot du LPSC et L. Verger CEA-LETI). L'objectif du projet TOPASE-MED en 2000 était d'évaluer la faisabilité d'un nouveau concept à géométrie flexible de TEP hautes performances tenant compte des caractéristiques innovantes des détecteurs semi-conducteurs CdTe (pixellisation, compacité, flexibilité d'assemblage, localisation des interactions en 3 dimensions) dans le but de proposer des performances systèmes de résolution spatiale (< 1mm), de sensibilité (> 4%) et de flexibilité d'architecture à des coûts raisonnables.

Les semi-conducteurs ont des avantages, en effet, grâce à leur rendement de production d'électrons bien plus élevé (pour le CZT, 200 000 électrons/MeV), ils permettent une résolution en énergie de l'ordre de 3%. De plus, il est facile de les pixelliser, ce qui permet d'obtenir une résolution spatiale de l'ordre du millimètre. Cependant, la dérive des électrons étant bien plus lente que le déplacement des photons lumineux dans un scintillateur, les convertisseurs directs sont très lents comparés aux scintillateurs, et ne permettent pas d'obtenir d'aussi bonnes résolutions en temps. De plus, dans le cas de détecteurs semi-conducteur, une grande épaisseur de matériau est requise pour l'efficacité de détection alors qu'une faible distance inter-électrode l'est pour la rapidité de collecte des charges... Enfin, se pose également le problème du développement d'une électronique dédiée, faible bruit, très rapide et très stable au niveau de la mise en forme et du traitement du signal.

L'utilisation de tels détecteurs, dans le cadre du projet TOPASE-MED dédié à la TEP en 2004, n'a pas été poursuivie. En revanche ce type de matériau est utilisé de nos jours pour les gammas caméras. Des verrous ont été levés récemment concernant la croissance du matériau et

l'intégration de l'électronique. De plus, ces matériaux ont pu être utilisés en association avec des systèmes de collimation performants pour augmenter la sensibilité des dispositifs.

II.2.3.3 Les plastiques scintillants (projet J-PET).

Le projet J-PET est également un projet novateur proposé par une équipe de l'Université polonaise de Jagellonne [63] [64] [65]. Il s'agit de barreaux de scintillateurs plastiques BC-420 de dimension $5 \times 19 \times 300 \text{ mm}^3$ distribués suivant une géométrie axiale comme illustré sur la Figure 44 extraite de la référence [64] et lus à leurs extrémités par des photomultiplicateurs Hamamatsu R5320. Les plastiques scintillants sont beaucoup moins efficaces pour la détection des gammas que les cristaux mais ils sont plus rapides et bien sûr très économiques.

Comme on peut le voir dans la légende de la Figure 44, la localisation du point d'interaction va être principalement basée sur des mesures de différence en temps. La localisation dans le plan transverse, notée Δx , est le résultat d'une mesure de différence en temps évaluée sur deux modules en coïncidence (principe des **TOF PET** -Time Of Flight PET- dont le principe sera plus amplement détaillé au paragraphe suivant). La localisation le long du barreau, autrement dit la profondeur d'interaction, sera elle déduite d'une différence en temps mesurée aux extrémités de chaque module de détection.

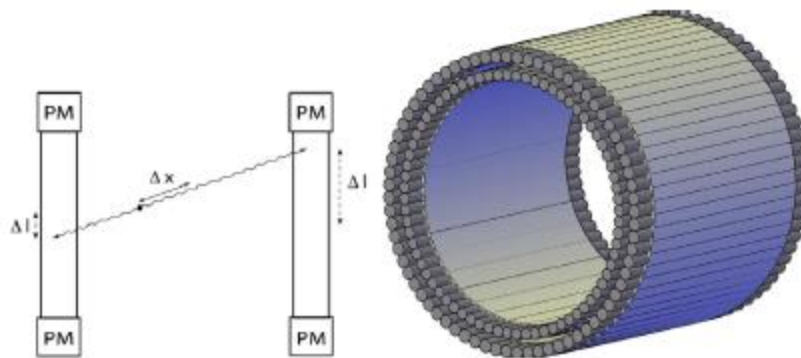


Figure 44 Schéma de principe du J-Pet.

À gauche, la distance notée Δx le long de la ligne de réponse est donnée par la différence en temps mesurée entre deux modules en coïncidence, et la distance notée Δl , prise le long de l'axe du détecteur à partir du centre (profondeur d'interaction), est déterminée par la différence en temps mesurée aux extrémités de chaque module de détection.

À droite, on peut voir un arrangement du futur J-PET avec deux rangées superposées de modules distribués suivant une géométrie axiale.

L'originalité de leur démarche réside aussi dans le fait qu'ils ont mis au point une technique de reconstruction basée sur la comparaison des signaux issus du détecteur avec ceux provenant d'une « banque de données » issus de leur processus de calibration [64].

Un module prototype a été construit et les auteurs de [64] annoncent une résolution en temps de 125 ps (RMS) et une résolution spatiale le long du module de 1.3 cm (RMS).

Ce dispositif est intéressant car peu coûteux : on peut envisager de faire des TEP de grande dimension (corps entier) et si les photomultiplicateurs sont remplacés par des photodétecteurs non sensibles au rayonnement magnétique alors on peut imaginer faire un système clinique multimodale en le couplant avec l'IRM.

II.2.3.4 TEP avec mesure du temps de vol : émergence des TOF PET depuis le milieu des années 2000.

Le principe du TOF PET est illustré par la Figure 45. La mesure en temps t_1-t_2 donnée par les modules TEP en coïncidence permet une estimation directe de la position de l'annihilation sur la ligne de projection. Les avantages d'une telle technique sont évidents :

- le taux de coïncidences fortuites est considérablement réduit,
- la localisation spatiale est nettement améliorée car on va restreindre la position de l'annihilation sur la ligne de réponse à une zone,
- et le temps d'acquisition plus court car a priori il n'y aura pas de reconstruction tomographique nécessaire.

L'étude des TEP à temps de vol a commencé dans les années 1980, les photomultiplicateurs n'étaient pas assez rapides et compacts, l'électronique était trop lente, les travaux se sont arrêtés dans les années 1990.

Depuis le milieu des années 2000, un certain nombre d'évolutions technologiques sont intervenues :

- l'électronique GHz devient classique,
- le développement de PMs plus compacts,
- de nouveaux scintillateurs sont utilisés comme le LSO (500 ps de résolution temporelle sur un module PET), le LaBr3 (300 ps), le LYSO, le LuI3...

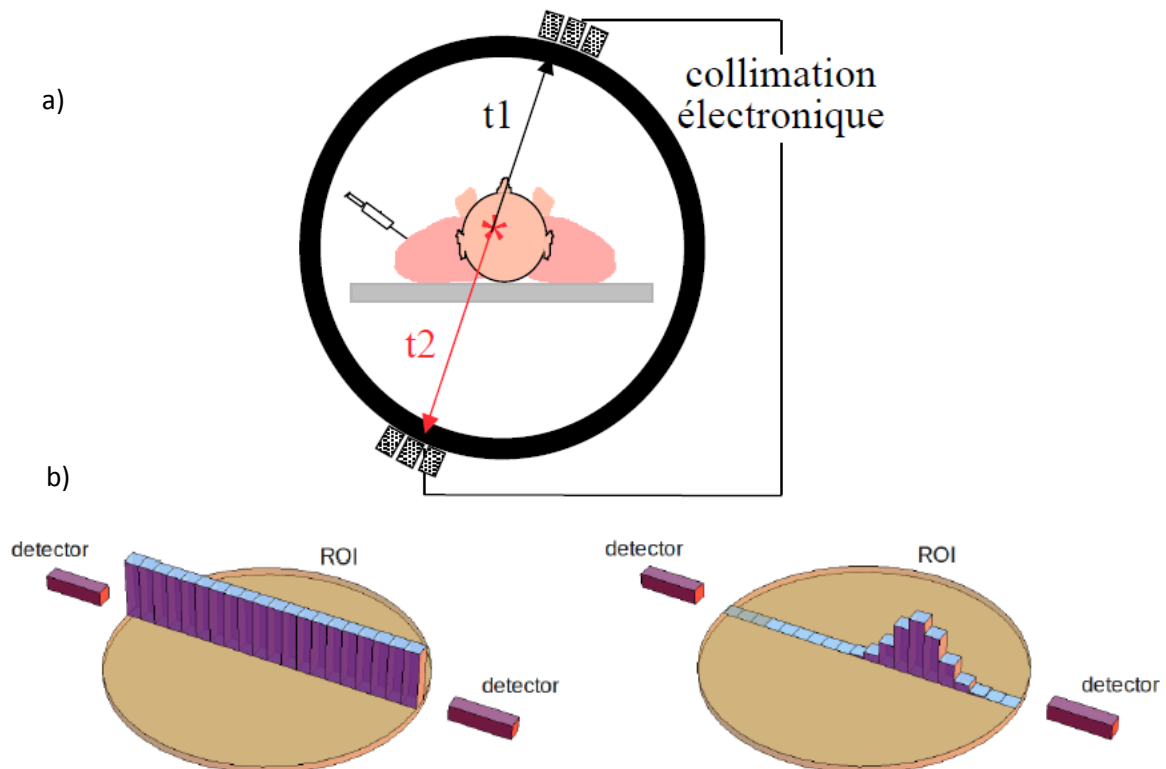


Figure 45 Principe du TOF PET (a). La mesure en temps dans le cas des TOF PET permet de réduire la région d'intérêt (ROI Region Of Interest) sur la LOR (b à droite), ce que ne permet pas un TEP classique (b à gauche).

Les études autour des TOF PET sont nombreuses à ce jour. Je reviendrai sur ce sujet dans la dernière partie de ce manuscrit lorsque je présenterai mon projet de recherche. En effet les TOF

PET jouent un rôle clé dans le monitoring en ligne des faisceaux en hadronthérapie. La vitesse de reconstruction est un facteur clé pour la TEP en ligne : la distribution d'activité doit être reconstruite à une échelle de temps bien inférieure à celle de la séance de traitement pour que le contrôle permette des actions correctrices en cas de déviation par rapport à la distribution prévue. Je citerai donc, dans ce chapitre, simplement le NEMA NU-2 commercialisé par MITA depuis 2002 [66] qui permet une résolution spatiale de 4.8 mm à 1 cm, une résolution en énergie de 11.5% FWHM et une résolution en temps de 585 ps.

Notre projet de micro TEP au xénon liquide dédié à l'imagerie du petit animal, que je vais maintenant détailler, a vu le jour en 1999-2000. Nombre des solutions que je viens d'évoquer dans ce chapitre n'étaient pas encore « en gestation ». Pour autant, « à son époque », le projet TEP LXe pouvait être considéré comme novateur et se situait au point de convergence d'une double problématique :

- la suppression des erreurs de parallaxe (mesure de la profondeur d'interaction ou DOI)
 - **avec le choix d'une géométrie axiale,**
- la recherche d'une solution alternative aux cristaux dont la multiplicité pour augmenter la résolution des TEP devenait trop onéreuse
 - **avec le choix du xénon liquide.**

Le xénon liquide, outre les difficultés que pouvait présenter sa mise en œuvre (cryogénie et détection de photons UV), présentait des propriétés intrinsèques intéressantes pour une application en imagerie fonctionnelle que nous avons voulu investiguer.

Le but que nous nous étions fixé, au démarrage du projet, était :

- une réduction de l'activité de radioélément injectée au patient,
- et une amélioration de la résolution spatiale de l'image avec une suppression de l'effet de parallaxe.

Nous ne souhaitons pas faire de collection de charges car cela impliquait (comme je l'expliquerai dans la suite de ce manuscrit) de mettre en œuvre un dispositif de purification en ligne dont la maintenance future dans une salle d'hôpital ne nous paraissait pas gérable facilement. La cryogénie apportait déjà suffisamment de contraintes.

II.2.4 Un projet précurseur : le projet du LPSC de μ TEP xénon liquide en 2000.

Comme on vient de le voir, en 2000, la majorité des TEP utilisent pour la détection des photons, des cristaux de germanate de bismuth (BGO), plus performant que l'iodure de sodium (NaI). L'oxyorthosilicate de lutetium (LSO) a été introduit depuis peu en 2000 dans les programmes de R&D. Ces cristaux possèdent une bonne efficacité de détection mais ils présentent des temps de fluorescence relativement long (40 ns pour le LSO, 230 ns pour le NaI et 300 ns pour le BGO) ce qui peut limiter les performances d'acquisition des systèmes.

Une autre voie est apparue dans les vingt dernières années grâce au développement des détecteurs à liquides nobles pour les besoins de la physique des particules (calorimètre électromagnétique argon liquide d'ATLAS). Dans cette nouvelle configuration, les cristaux sont remplacés par du xénon liquide (à la température de 160 K) qui possède un rendement lumineux comparable à celui de l'NaI et un temps de fluorescence plus court.

Le micro TEP à xénon liquide nécessite l'usage d'un cryostat. L'expérience que nous possédions dans ce domaine grâce à ATLAS a pu être largement réinvestie. Comme dans le cas du calorimètre à argon liquide d'ATLAS, l'utilisation d'un liquide, outre les possibles inconvénients (ou contraintes) liés à la cryogénie, présente l'avantage d'envisager des géométries plus complexes et une granularité des cellules de détections plus fines ce qui pourrait conduire à un gain sensible sur la résolution d'image.

II.2.4.1 Une géométrie innovante

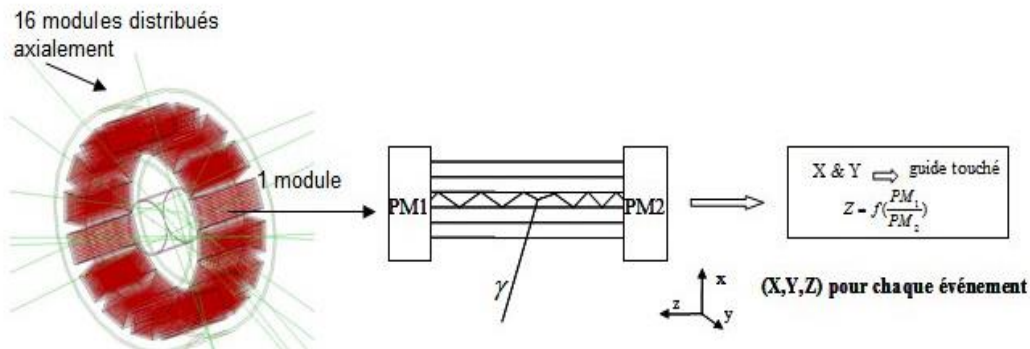


Figure 46: μ PET LXe schéma général de la caméra et principe de localisation en (x,y,z) sur un module.

Les cristaux habituellement utilisés en TEP, tels que le LSO, sont disposés radialement. Dans le cadre de ce projet, ils sont remplacés par des modules de xénon liquide (voir Figure 46) disposés axialement [67]. Il y en a 16. Le volume actif de cette caméra est un anneau de 8 cm de diamètre avec une extension radiale de 25 mm. Chaque module a une section de $2 \times 2 \text{ cm}^2$ dans le plan transaxial. Enfin, le champ de vue axial est de 5cm.

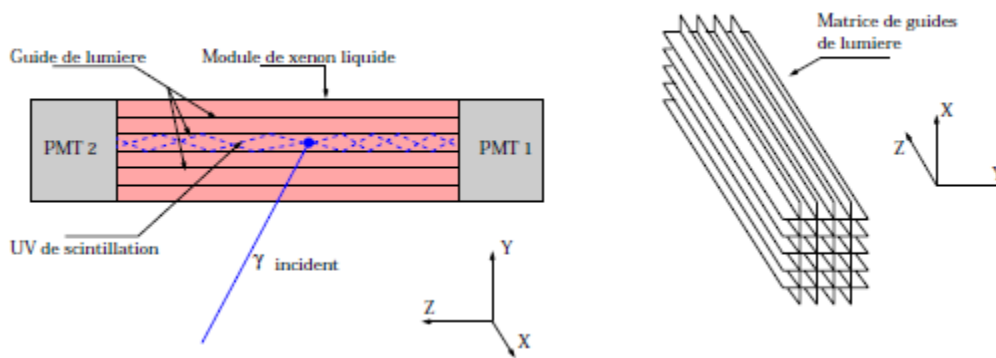


Figure 47 Représentation schématique des guides de lumière à l'intérieur du module prototype du μ TEP LXe

Dans notre projet μ TEP LXe, la lumière est collectée aux extrémités des guides par des photomultiplicateurs à anodes croisées (PSPMT-Hamamatsu [48] à lecture barycentrique, voir Figure 48).

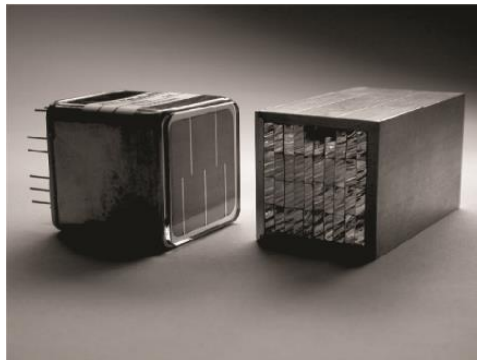


Figure 48 : Photo multiplicateur Hamamatsu R8520-06-C12 à anodes croisées [48] et guides de lumières en aluminium/ MgF_2 .

Le repérage du guide de lumières touché au sein de la matrice permet une localisation en x et en y alors que la mesure d'asymétrie sur les signaux recueillis à chacune des extrémités permet d'accéder à la troisième coordonnée z (voir Figure 46, Figure 47 et Figure 48). On a donc accès à la profondeur d'interaction.

En ce qui concerne les guides de lumières, on a procédé à une sélection de matériaux réfléchissant (feuille d'aluminium recouverte d'un dépôt de MgF_2 voir détails Figure 49). Cette étude a été effectuée en collaboration avec les services techniques du CERN. De plus nous avons mis au point une technique de pliage toute particulière ce qui nous a permis de disposer de différentes matrices de guides.

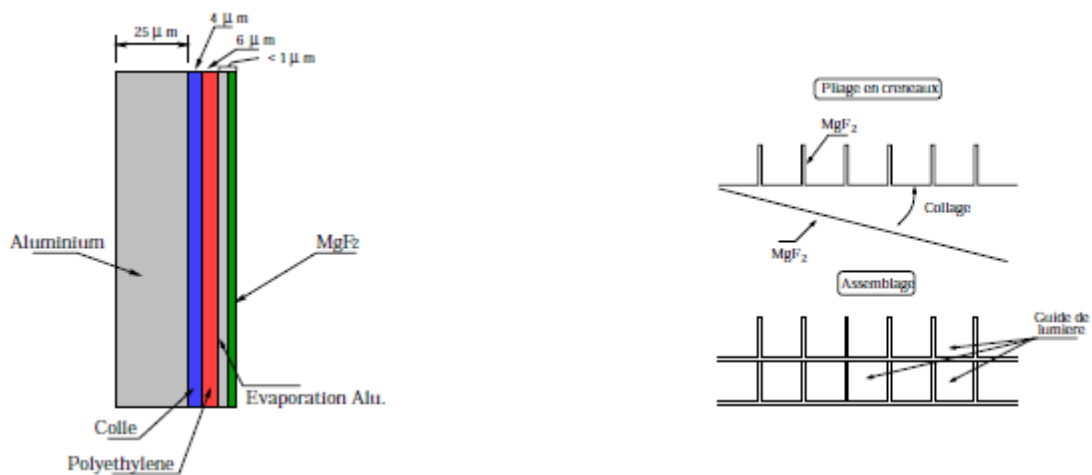


Figure 49 Composition de la paroi des guides de lumière à gauche et méthode d'assemblage pour former la matrice des guides.

La réelle difficulté de ce projet réside dans le fait que la température est de 165K et que la scintillation a lieu à 178 nm. C'est pourquoi nous avons tout le long de ce projet étroitement collaboré avec la société Hamamatsu. Le PSPMT qu'ils nous ont fourni présente la particularité d'avoir une photocathode en RbCs. Une photocathode classique aurait pu devenir très résistive aux températures auxquelles nous travaillons, bloquant la libération des photoélectrons. Il faut donc utiliser une photocathode bi-alkaline pour détecter les UV de 178 nm et d'une certaine épaisseur pour diminuer la résistivité à froid. Néanmoins, plus la photocathode est épaisse, plus l'efficacité quantique va chuter. La difficulté réside dans la définition du juste compromis entre efficacité quantique et détection à basse température. Les caractéristiques du PM utilisé sont un gain de $1.5 \cdot 10^6$ pour une efficacité quantique de 20 %.

II.2.4.2 Le xénon liquide comme milieu scintillant : avantages, inconvénients, utilisation en TEP.

Les propriétés du LXe et celles d'autres milieux scintillant couramment utilisés en TEP sont regroupées dans le tableau suivant :

Milieu scintillant	LXe	NaI	BGO	LSO
Temps de décroissance (ns)	3-30	230	300	40
Rendement de scintillation (en 10^4 photons / MeV)	2,5-7,8	4,3	0,8	3,2
Densité (g.cm^{-3})	3,1	3,7	7,1	7,4
Z	54	50,6	74,2	66
Maximum d'émission (nm)	178	410	480	420
Photo-fraction (%)	24	18	42	33

Tableau 2 Caractéristiques du xénon liquide et des principaux scintillateurs utilisés en TEP

Les avantages

Le signal de scintillation qu'on va utiliser comme signal de détection est produit par la dissociation d'une molécule excitée, l'excimère. Cet excimère peut être formé suite à une *excitation* ou une *ionisation* du milieu et donne lieu dans les deux cas à l'émission de photons de longueur d'onde 178 nm. L'avantage le plus frappant du LXe par rapport aux autres scintillateurs est le faible temps de décroissance puisqu'il agit directement sur la réponse temporelle et la capacité de comptage du détecteur. Pour le LXe, il est en fait la superposition de deux décroissances, l'une de 3 ns et l'autre de 30 ns. Ces deux temps de décroissance s'expliquent de la façon suivante : quel que soit le mode de production des photons de scintillation dans le xénon liquide (*excitation* ou *ionisation*), l'excimère formé peut se trouver sur deux états d'excitation moléculaire différents :

- $^1\Sigma_u^+$, un état excité du singulet,
- $^3\Sigma_u^+$, un état excité du triplet.

La désexcitation de l'état excité $X_{e_2^*}$ ($^1\Sigma_u^+$ ou $^3\Sigma_u^+$) vers un état instable $^1\Sigma_g^+$ se fait par émission d'UV ($\lambda = 178$ nm), le retour vers l'état fondamental à partir de $^1\Sigma_g^+$ se fait par le biais de processus non-radiatifs (émission de phonons par exemple). En fonction du niveau excité sur lequel se trouve l'excimère, $^1\Sigma_u^+$ ou $^3\Sigma_u^+$, la lumière de scintillation est émise avec différentes composantes temporelles. Le temps de décroissance vaut 3 ns pour le singulet et 30 ns pour le triplet. Néanmoins, ce temps est plus élevé dans le cas où la lumière de scintillation est produite par la voie de l'*ionisation*, les électrons devant alors subir une thermalisation dans le xénon liquide avant de se recombiner avec la molécule ionisée pour former l'excimère. Dans ce cas, la constante de décroissance a une valeur de 45 ns, pour un champ électrique externe nul.

Le LXe présente aussi l'avantage d'avoir un rendement de scintillation important même si les mesures de l'énergie moyenne déposée, nécessaire à l'émission d'un photon de scintillation, permettent seulement de l'encadrer. Le rendement de scintillation est un facteur déterminant en ce qui concerne la résolution spatiale et la résolution en énergie. Le LXe possède également une grande densité pour un liquide, ce qui lui confère un pouvoir d'arrêt élevé. Ainsi un nombre de photons important déposera son énergie dans le détecteur. Nous avons vu précédemment qu'il est important de favoriser l'effet photo-électrique au détriment de la diffusion Compton pour limiter les coïncidences diffusées. Ceci suppose d'être en présence d'un milieu de détection de Z élevé, ce qui est précisément le cas avec le LXe. Le fait que le milieu actif soit liquide peut aussi représenter un avantage puisqu'il permet d'envisager des géométries de détecteur différentes de celles développées pour les cristaux, afin de réaliser une mesure fine de la profondeur d'interactions des photons.

Les inconvénients

La difficulté d'un système de détection, fonctionnant intégralement sur la scintillation du xénon liquide, réside dans la collection de lumière puisque la scintillation se fait dans les UV profonds. En effet, il est toujours très délicat de mettre en œuvre un détecteur efficace à ces longueurs d'onde (178 nm). Une autre difficulté est la basse température (165 K) nécessaire pour maintenir le xénon en état liquide puisque cela nécessite de s'intéresser à la cryogénie du dispositif et la résistance des détecteurs à cette température (s'ils sont directement plongés dans le xénon liquide). La pollution minimale du xénon peut également s'avérer être une tâche difficile même si ces effets n'ont pas encore été étudiés précisément en ce qui concerne la TEP.

II.2.5 Le projet μ TEP xénon phase I: R&D et performances d'un module prototype

II.2.5.1 Le dispositif expérimental

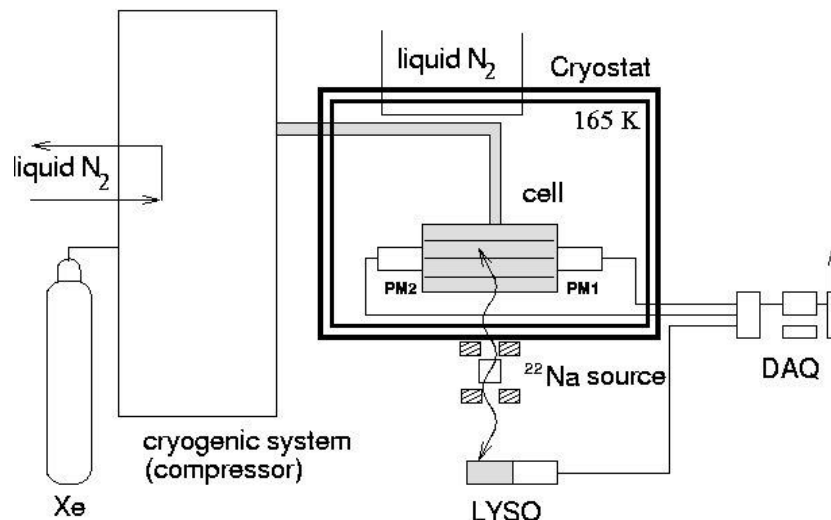
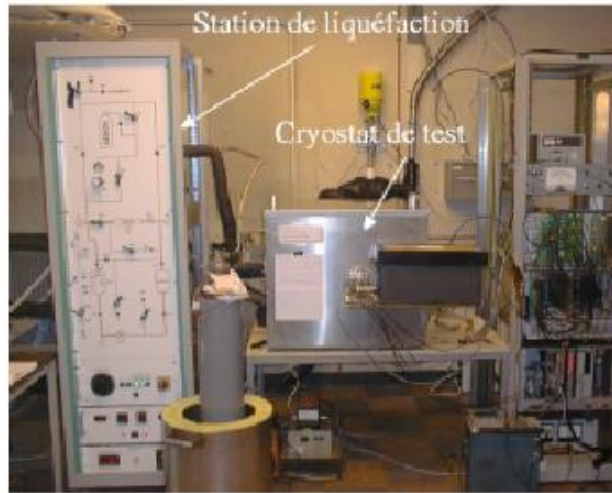


Figure 50 : Dispositif expérimental de test d'un module prototype du μ TEP xénon liquide

Le dispositif expérimental utilisé pour le test du module prototype est présenté sur la Figure 50.

Pour étudier les caractéristiques du xénon liquide en tant que milieu scintillant et tester la nouvelle géométrie, on teste un seul module prototype de ce qui constituera la caméra TEP. La cellule à xénon liquide est placée dans un cryostat alimenté par un dispositif cryogénique permettant de fournir le xénon liquide et de maintenir la température à 165°K (température du LXe). Une source de ^{22}Na de 18 MBq est placée sous le cryostat. Des collimateurs en plomb sont disposés de manière à pouvoir irradier le prototype à travers une tranche transaxiale (x,y) de 2 mm de large. Cet ensemble est monté sur un système mobile suivant la direction axiale (z) : nous pouvons donc tester la résolution en z du détecteur par pas successifs par exemple de 5 mm. Pour chaque position axiale de la source, l'ensemble du plan (x,y) est uniformément

irradié. Cela permet de tester l'efficacité de séparation des guides de lumières et donc la résolution transaxiale. Sur le même dispositif mobile, on place un détecteur LYSO couplé à un photomultiplicateur pour permettre de détecter les événements en coïncidence avec le module prototype, soit une paire de photons de 511 keV émis par la source de ^{22}Na .

La cellule de détection

La cellule est constituée d'un cylindre en inox de 5 cm de long et de 4,2 cm de diamètre, fermé par deux fenêtres en silice fondue (**suprasil**). Celui-ci enveloppe une matrice de 4 fois 10 guides de lumières de $2 \times 5 \text{ mm}^2$ de section. Ces derniers vont permettre de guider les photons UV, produits lors de la scintillation, vers les extrémités de la cellule où sont placés deux photomultiplicateurs (PM) à anodes croisées. Les PM ne sont pas immergés dans le xénon, ils en sont séparés par la fenêtre en suprasil, de plus on fait circuler de l'argon ce qui représente une fine couche remplie de gaz et d'épaisseur 0.3 mm.



Figure 51 Photo de l'intérieur de la cellule

Lors du « guidage », les photons UV subissent donc un certain nombre de réflexions caractérisées par le coefficient de réflexion (CR) du guide. On localise l'événement de scintillation dans un plan transversal du module en calculant le barycentre sur la matrice des anodes. Pour obtenir la profondeur d'interaction (position de ce plan le long de l'axe du module), on compare l'amplitude des signaux des dernières dynodes.

Le système cryogénique.

Le système cryogénique permet, dans un premier temps la liquéfaction du xénon gazeux puis son transfert vers la cellule qui se trouve dans le cryostat (refroidi à la température du LXe).

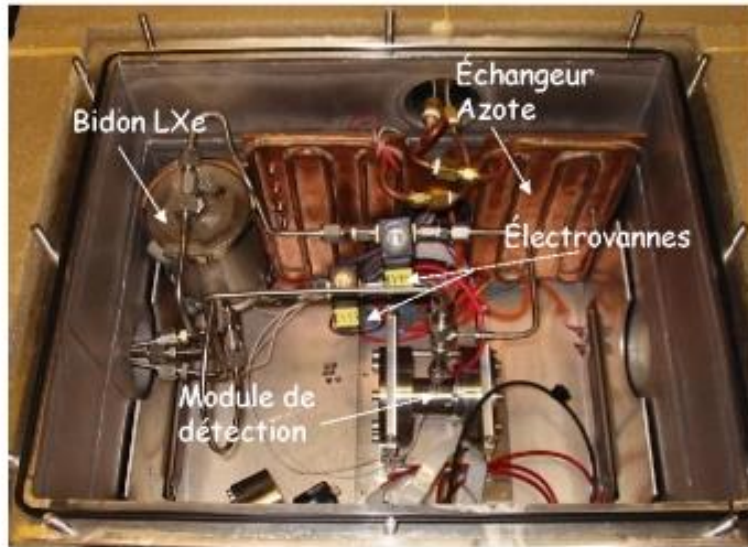


Figure 52 Le cryostat avec le module de détection

Pour liquéfier le xénon gazeux, on le fait circuler au contact d'un échangeur d'azote liquide dans une enceinte appelée compresseur. Le débit d'azote est contrôlé par l'intermédiaire d'une électrovanne. Pour transférer le xénon liquide dans la cellule, on utilise un chauffage électrique dans le compresseur. Ceci permet d'y augmenter la pression et le xénon liquide est donc naturellement poussé vers le cryostat. Pour maintenir le cryostat aux températures souhaitées, un échangeur d'azote est installé. C'est un automate de régulation auquel on impose la consigne de température qui permet de contrôler le flux d'azote liquide.

Ce dispositif possède également des soupapes de sécurité en cas de surpression qui permettent, dans ce cas, de récupérer le xénon dans un ballon de sécurité.

À la fin de chaque expérience, on récupère le xénon. Pour cela, il y a des résistances chauffantes dans le cryostat. Ainsi le xénon contenu dans la cellule se vaporise et est guidé vers une bouteille plongée dans un bain d'azote liquide (cryopompage).

Le xénon est de grade 4.8 c'est-à-dire le fournisseur assure une pureté supérieure à 20 ppm ce qui est suffisant pour détecter des photons VUV alors qu'il faudrait avoir un maximum de contamination de quelques ppb si on voulait faire dériver des charges dans ce même milieu, cela justifie que nous n'ayons pas choisi cette option d'utilisation du xénon beaucoup plus difficile à mettre en œuvre.

Enfin on pourra noter que grâce au dispositif que nous avons construit, les fluctuations de température sont inférieures à quelques dixièmes de degrés.

L'électronique

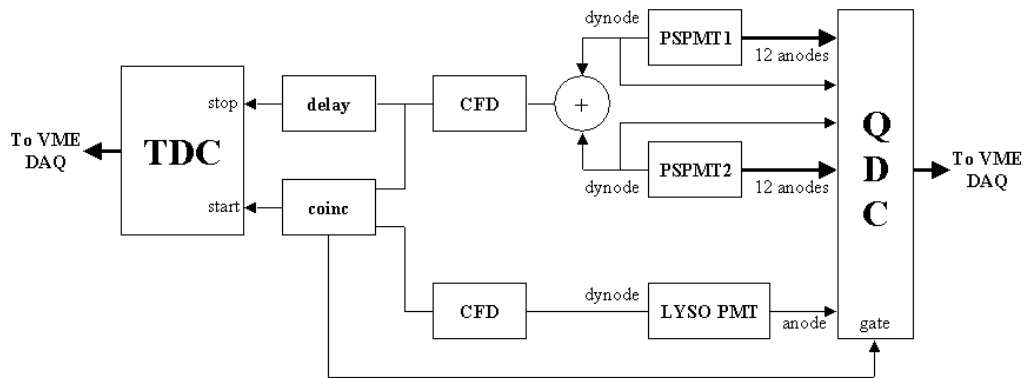


Figure 53 Chaîne de lecture et d'acquisition

L'électronique est constituée de modules standards (NIM et CAMAC) se trouvant à l'extérieur du cryostat et fonctionnant à température ambiante. Elle permet la mesure de la charge collectée par :

- chaque anode des PM de la cellule (2×12 anodes)
- la dernière dynode des PM de la cellule
- la dernière dynode du PM_{LYSO} .

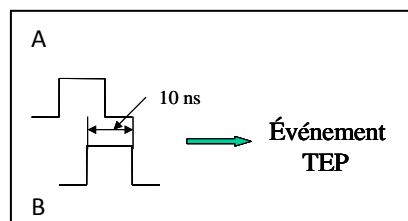
Elle permet également la mesure de la résolution en temps de l'expérience.

L'électronique comprend de plus un système de trigger permettant la sélection des événements.

Sélection des événements

Le signal de la dernière dynode est proportionnel à la somme des signaux des anodes (6 anodes en x et 6 en y) pour chaque PM. Grâce à un sommateur analogique, on somme les signaux des dynodes des 2 PM de la cellule. Cette tension est alors comparée à un seuil (50 mV) par un discriminateur d'amplitude. Il en va de même pour le LYSO.

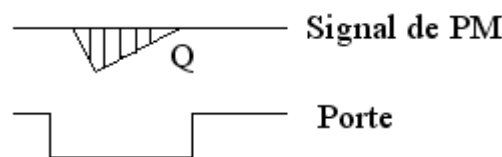
Le module de coïncidence réalise l'ET logique des signaux de sortie des deux discriminateurs signalant ainsi que deux gammas (cellule et LYSO) ont été détectés dans la même fenêtre de 20 ns.



Pour obtenir une acquisition fiable, l'électronique ne doit pas dériver pendant le temps nécessaire à l'enregistrement d'un point de mesure, soit 12 heures pour 500 000 événements. On utilise pour mettre en évidence et corriger les éventuelles dérives des circuits électroniques de mesure, un générateur basse fréquence. Ce générateur fournit des triggers (25 Hz) et permet l'acquisition du piédestal de chaque voie de mesure. Le trigger de l'expérience est constitué par le OU logique du trigger gamma et du trigger générateur.

Parcours et traitement d'un événement

Les signaux des anodes des 2 PM (6 en x, 6 en y pour chaque PM) et de leur dernière dynode ainsi que le signal de la dynode du LYSO sont amplifiés par un facteur 10 et sont dirigés vers quatre modules QDC (Charge to Digital Converter) possédant chacun 8 voies. L'acquisition événementielle enregistre donc 27 paramètres à chaque déclenchement. Les signaux des dynodes des deux PM de la cellule et du LYSO sont dédoublés et passent par le système de trigger décrit plus haut. Ce dernier génère le signal Porte qui représente la fenêtre pendant laquelle les signaux seront intégrés par les QDC. Pour compenser les retards (50 ns) engendrés par le système de trigger, il est nécessaire de retarder les signaux à intégrer pour les synchroniser sur le signal de Porte (voir figure ci-dessous). Les QDC sont des convertisseurs de charges qui intègrent le courant à l'entrée. Pour chaque voie, le QDC se compose d'un condensateur qui est chargé par le signal d'entrée (conversion charge-tension). La tension ainsi obtenue est ensuite codée en numérique par un convertisseur analogique numérique.



Un module convertisseur temps numérique (TDC) est utilisé pour enregistrer la différence de temps entre les signaux de sortie des deux discriminateurs. Cette information qui représente la résolution temporelle de l'expérience permet, à l'analyse, de réduire la fenêtre de coïncidence imposée par l'électronique.

A chaque événement, les modules QDC et TDC traitent les différents signaux décrits précédemment, les convertissent en données numériques (12 bits) et les transmettent finalement au module Timer qui est chargé de l'interface avec une station SUN. Le module Timer effectue, de plus, la remise à zéro des autres modules une fois que l'événement a été traité.

Remarque : les événements qui ne correspondent pas à des événements TEP ne sont pas traités puisque à la sortie du système de sélection aucun signal porte n'est créé : l'intégration des charges par les QDC n'est donc pas possible.

II.2.5.2 La simulation Monte-Carlo d'un module prototype

En 2000, il existe une forte demande de la communauté médicale pour le développement d'un simulateur Monte Carlo dédié aux applications médicales, présentant à la fois une simplicité d'utilisation et également une pérennité et une stabilité dans le temps, indispensable à la comparaison des futurs projets de caméras. L'apport de la communauté Physique des Particules réside dans son expertise en simulation Monte Carlo (par exemple Geant4), appliquée ici aux basses énergies. Dans ce contexte, le LPSC a joué un rôle pionnier en développant un package de simulation Monte Carlo (**GePEToS**) basé sur Geant4 et dédié à la TEP [22]. Ce code a été validé sur des données expérimentales d'une caméra TEP (ECAT EXACT HR+ de Siemens), puis rendu publique. À la suite de ce développement, l'équipe du LPSC a intégré la collaboration internationale **OpenGATE** [23].

Pour évaluer les performances attendues du TEP petit animal à xénon liquide, des simulations ont été produites grâce au logiciel GATE (GEANT 4 Appliqué à la Tomographie d'Émission de Positons). La géométrie particulière de ce nouveau type de détecteur ainsi que le banc de test

expérimental ont été implémentés dans ce simulateur Monte Carlo. Le module de détection a été défini comme une boîte à section carrée divisée en 20 compartiments à section rectangulaire représentant les guides de lumière dont les dimensions réelles ont été respectées. Le revêtement en aluminium de ces guides n'a pas été simulé, mais des travaux antérieurs considèrent qu'il n'influe pas de manière significative sur la détection des gammas de 511 keV. Les caractéristiques du xénon liquide ont été rajoutées à la liste des matériaux définis dans GATE (symbole, numéro atomique, densité). Les principaux composants du cryostat dans lequel est placé le détecteur ont été également simulés en respectant leurs dimensions et caractéristiques. La source simulée est un émetteur synthétique de photons gamma de 511 keV et a été placée sous le module à la distance réelle de l'expérience. Elle est sphérique de rayon égal à 1mm et a une activité simulée de 1 MBq. Les blocs de plomb servant à collimater la source le long de positions axiales précises pour la mesure de la résolution en z, ont été également simulés. La présence du LYSO dans l'expérience servant à la détection en coïncidence et agissant ainsi comme un collimateur spatial et temporel, a été prise en compte dans la simulation en ajoutant d'autres blocs de plomb, réduisant l'orifice par lequel peuvent passer les photons gamma à un carré de surface égale à celle du LYSO. Cependant, la dimension temporelle n'avait pas été prise en compte à l'époque. Les interactions des photons gamma dans le xénon liquide ont été simulées en utilisant les bibliothèques de processus physique de GEANT4 auxquelles GATE fait appel. En sortie de GATE, une collection de « hits » a été obtenue correspondant aux différents dépôts d'énergie effectués lors des différentes interactions, à savoir effet photoélectrique, diffusion Compton et diffusion multiple des électrons. Ces données ont été exploitées dans un programme Monte Carlo externe permettant de simuler à partir des dépôts d'énergie la scintillation du xénon liquide et la réponse du détecteur (coefficient de réflexion des guides, efficacité quantique des PM etc ...).

Les simulations ont consisté à faire translater l'ensemble source et collimateur le long de l'axe du détecteur et à déterminer la résolution en z en chaque position. C'est une partie du travail de thèse de Yannick Grondin [68] que j'ai dirigée et qui constituait la suite du travail de Sébastien Jan dans ce domaine [25] [22].

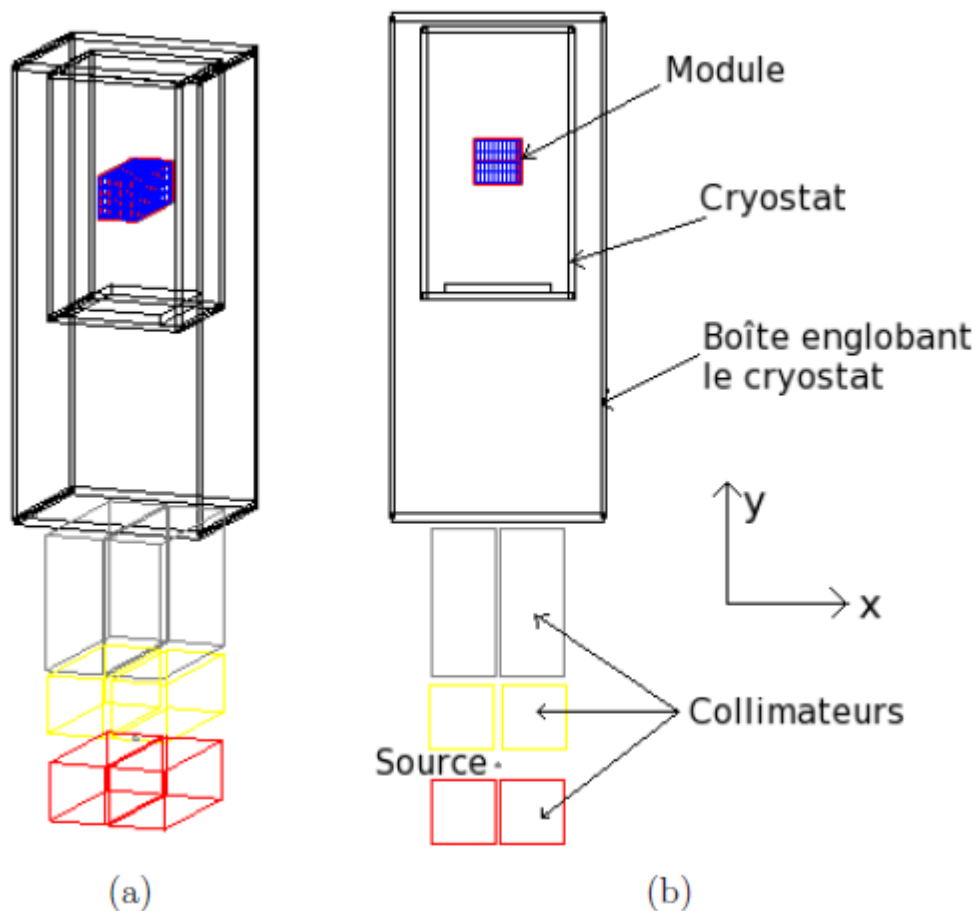


Figure 54 Simulation du banc de test dans GATE : vue en perspective (a) et vue en coupe transverse (b).

II.2.5.3 La modélisation des guides de lumière et résultats de simulation

Modélisation de la propagation des photons dans les guides

J'ai développé un programme informatique de simulation du « transport » des photons UV dans les guides de lumière jusqu'à leur détection par les PSPMT (voir détails dans [67]). Ce code permet de pister chaque photon UV depuis son point d'émission en prenant en compte l'aspect réflexion sur les parois des guides aussi bien que l'aspect absorption dans les matériaux, en revanche je n'ai pas inclus les mécanismes opérés à l'intérieur des PSPMT. J'ai par contre tenu compte dans mes calculs de l'existence d'un **angle limite (AL) de 36°** lié à la présence de plusieurs couches de matériaux successives situées entre la fin des guides et les PSPMT (voir Figure 55).

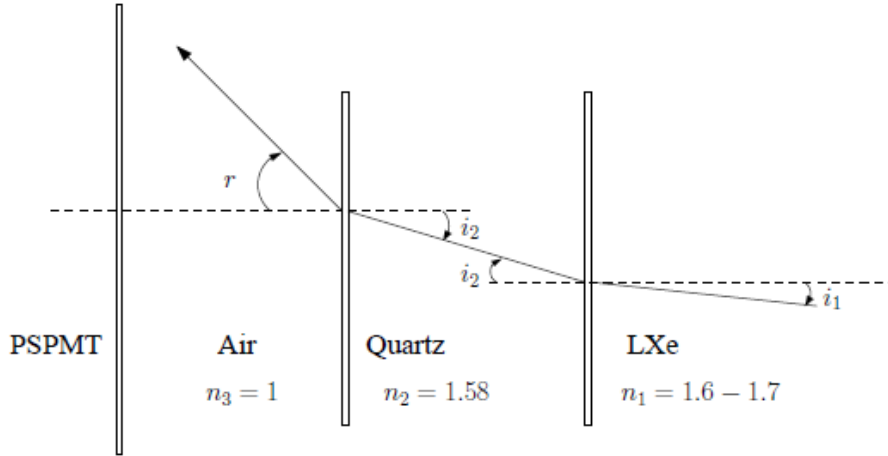


Figure 55 Parcours d'un rayon UV issu de la scintillation du LXe, traversant une cellule de quartz et une couche d'air avant d'atteindre la fenêtre d'entrée du PSPMT.

Il existe plusieurs références dans la littérature, voir discussion que j'ai menée dans [67]. Dans le modèle que j'ai choisi d'appliquer, le nombre de photons UV collectés à chaque extrémité (droite – gauche) des modules s'écrit :

$$N_{gauche}(z) = A \frac{N_0}{2} \exp\left(\frac{-l}{\lambda_{ref}}\right) \exp\left(\frac{-z}{\lambda_{ref}}\right)$$

$$N_{droite}(z) = A \frac{N_0}{2} \exp\left(\frac{-l}{\lambda_{ref}}\right) \exp\left(\frac{z}{\lambda_{ref}}\right)$$

Où :

- l'origine de l'axe des z est prise au centre du module,
- A est une constante qui dépend de l'angle limite AL et de l'efficacité quantique de détection des PSPMT,
- N_0 est le nombre de photons UV de scintillation (pour rappel le rendement de scintillation du xénon a été pris dans cette analyse (voir [67]) égal à $46 \cdot 10^3$ UV/MeV,
- l est la demi-longueur d'un module,
- λ_{ref} est la longueur d'atténuation.

Modélisation de la pollution du xénon dans la simulation.

Il m'est apparu comme essentiel de m'intéresser à cet aspect et de l'introduire dans mon programme de simulation pour reproduire au mieux les résultats expérimentaux. Le choix que j'ai fait de prendre précédemment le modèle exponentiel dans la simulation de la propagation des photons UV dans les guides prend ici tout son sens. En effet il est facile d'introduire la pollution du xénon dans ces équations.

L'absorption de la lumière de scintillation par les impuretés (principalement molécules O_2 et H_2O) peut être décrite par la relation :

$$I(z) = I_0 \times \exp\left(\frac{-z}{\lambda_{abs}}\right) = I_0 \times \exp(-\sigma\rho Nz) \text{ avec } \lambda_{abs} = \frac{1}{\sigma\rho N}$$

où :

- σ est la section efficace de l'interaction,
- ρ est la concentration en impuretés,
- N la densité du xénon liquide

Finalement pour tenir compte de la pollution on écrira :

$$\frac{1}{\lambda} = \frac{1}{\lambda_{ref}} + \frac{1}{\lambda_{abs}}$$

Détermination de la longueur d'atténuation

La première étape pour permettre une mesure de DOI est de caractériser le milieu dans lequel se propage la lumière. La longueur d'atténuation λ_{ref} des guides peut être extraite de l'équation suivante :

$$\ln\left(\frac{N_{droite}}{N_{gauche}}\right) = \frac{2z}{\lambda_{ref}}$$

Sur la Figure 56 l'expression $\ln\left(\frac{N_{droite}}{N_{gauche}}\right)$ est représentée pour un balayage en z du module par

pas de 5mm. On peut voir toute la pertinence du choix du modèle exponentiel. On peut en extraire une valeur de $\lambda_{ref} = 26.5 \pm 0.1$ mm. Dans la simulation, la source est parfaitement collimatée et aucune dispersion en z n'est introduite à chaque point de mesure. Cela se traduit sur la courbe par un tracé parfaitement linéaire sur un intervalle [-25 mm, +25 mm] ce qui correspond aux extrémités du module. Cependant un petit déficit en photons UV est observé aux extrémités si on introduit en simulation une « largeur de faisceau » pour tenir compte de la distance source – guide de lumière (angle solide).

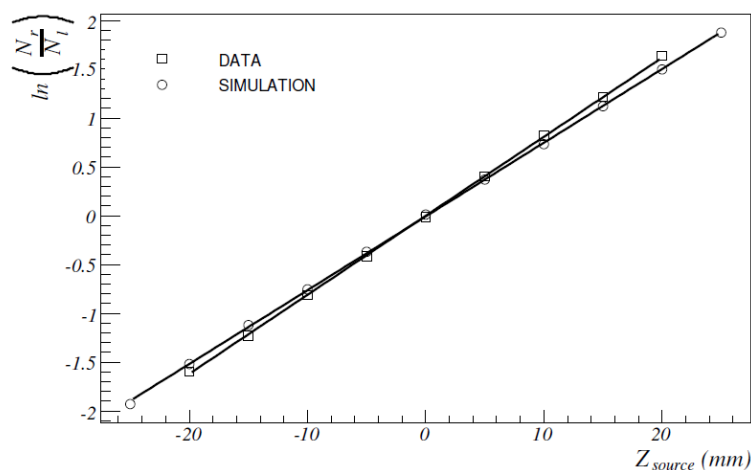


Figure 56 $\ln(N_{droite}/N_{gauche})$ en fonction de la position Z_{source} (les barres d'erreurs sont plus petites que la taille des points).

Détermination du point d'interaction

De l'équation précédente on peut déduire la position z reconstruite z_{rec} :

$$z_{rec} = \frac{1}{2} \lambda_{ref} \ln \left(\frac{N_{droite}}{N_{gauche}} \right)$$

La distribution de la position reconstruite z_{rec} pour une source positionnée en $z_{source} = 0$ (milieu du module) est représentée sur la Figure 57 à gauche. Un fit gaussien de chacune des distributions obtenues pour chacune des positions de z_{source} donne une estimation de la résolution axiale du module. La Figure 57 à droite donne les valeurs RMS obtenues sur la localisation en z_{rec} pour chaque position en z_{source} . La valeur moyenne de $\sigma_{z_{rec}}$ est d'environ 3 mm.

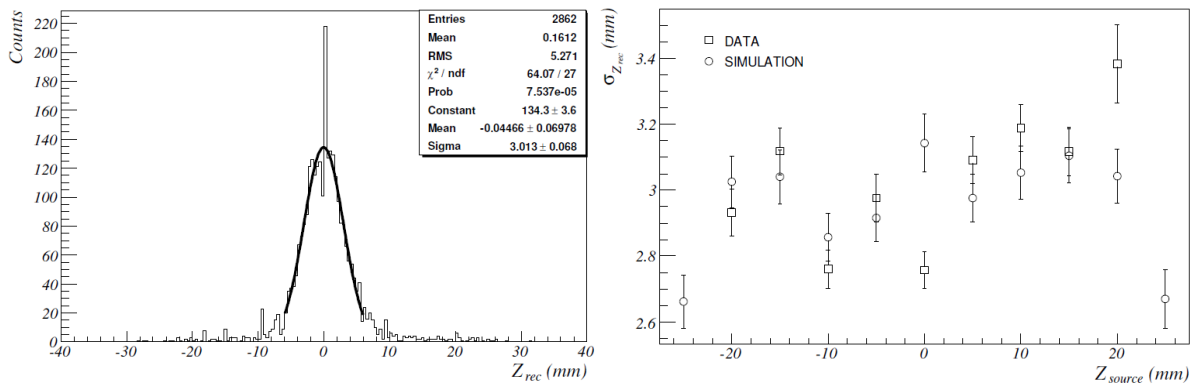


Figure 57 Distribution de la position reconstruite z_{rec} pour une source localisée en $z_{source} = 0$ (à gauche), valeurs RMS de z_{rec} versus z_{source} (à droite). Résultats de simulation.

Résolution en énergie et reconstruction

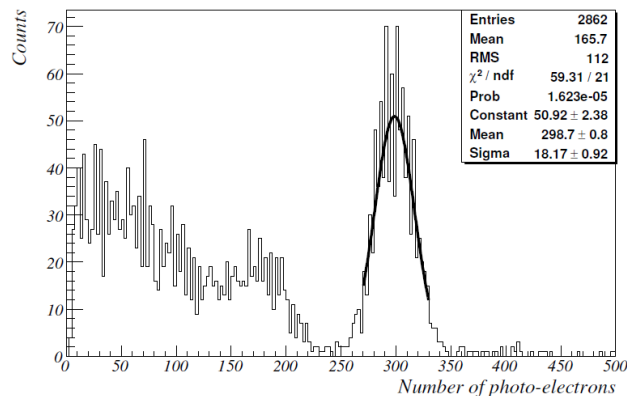


Figure 58 Distribution de la somme $N_{gauche}(z) + N_{droite}(z)$ obtenue pour la position $z_{source} = 0$ dans un guide $2 \times 5 \text{ mm}^2$. Résultat de simulation.

La résolution en énergie se détermine à partir du nombre de photo-électrons collectés aux extrémités gauche et droite des guides pour une position donnée de z_{source} . La distribution de la somme $N_{gauche}(z) + N_{droite}(z)$ obtenue pour la position $z_{source} = 0$ dans un guide $2 \times 5 \text{ mm}^2$ est

présentée sur la Figure 58. Un fit gaussien du photo-pic mène à une résolution $\frac{\sigma}{\mu}$ (où σ et μ sont respectivement le RMS et la valeur moyenne issus du fit) de l'ordre de 6% au centre du module. La Figure 59 donne une illustration de la résolution en énergie pour l'ensemble du module pour un pas de 5 mm. Il doit être précisé que l'influence des PSPMT sur la résolution en énergie n'est pas prise en compte excepté en ce qui concerne les 20 % d'efficacité quantique.

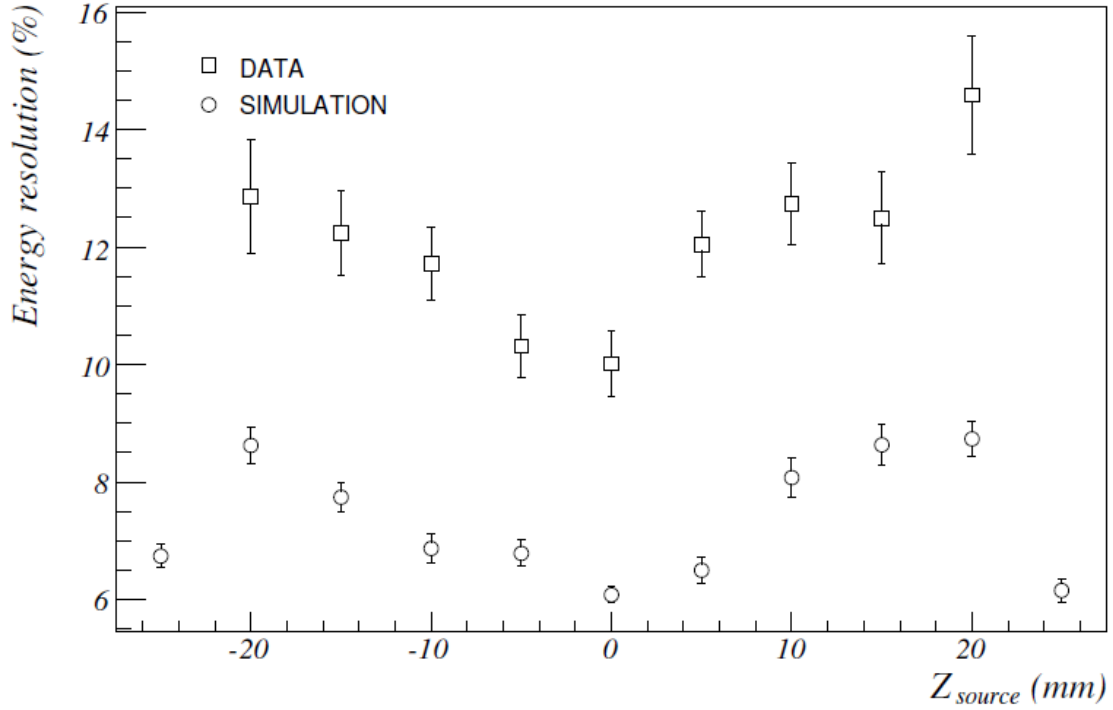


Figure 59 Résolution en énergie pour l'ensemble du module par pas de 5 mm.

Etant donné que la somme $N_{gauche} + N_{droite}$ n'est pas une constante le long de l'axe des z , il nous faut introduire un facteur correctif que je noterai $f_{cor}(z_{rec})$ pour accéder à l'énergie reconstruite E_{rec} :

$$E_{rec} = \frac{N_{droite} + N_{gauche}}{f_{cor}(z_{rec})} \times 511 \text{ keV}$$

Néanmoins en utilisant le modèle exponentiel que j'ai développé dans le cadre de cette analyse, on peut écrire :

$$E_{rec} \propto \sqrt{N_{droite} \times N_{gauche}}$$

avec

$$\sqrt{N_{gauche} \times N_{droite}} = A \frac{N_0}{2} \exp\left(\frac{-l}{\lambda_{ref}}\right)$$

qui est indépendant de z .

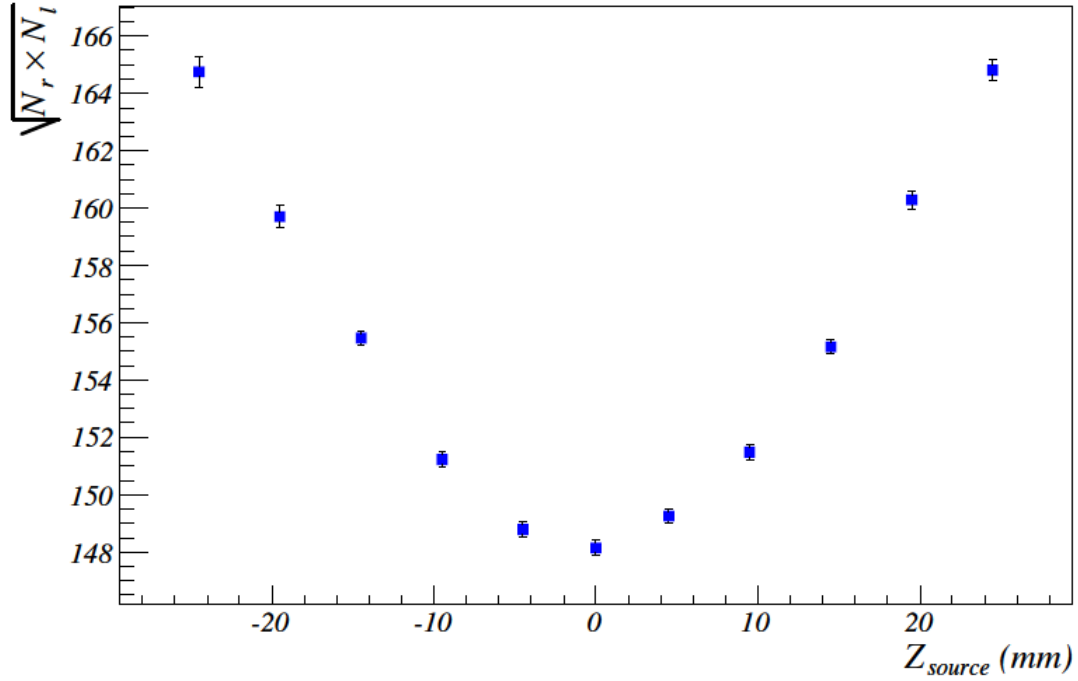


Figure 60 Distribution en $\sqrt{N_{droite} \times N_{gauche}}$ versus la position z_{source} . Résultats de simulation.

Cependant la Figure 60 montre qu'il existe avec ma simulation Monte-Carlo une dépendance en z . Elle serait de l'ordre de 10%. Cela peut s'expliquer de la manière suivante. Je nomme N_{sc} le nombre total de photons UV de scintillation émis par un photon incident de 511 keV. J'ai précisé que dans ma simulation Monte-Carlo chaque photon de scintillation est marqué tout le long de son trajet dans le guide de lumière depuis son point d'émission jusqu'à sa collection par les photo multiplicateurs en tenant compte aussi bien de l'absorption que des réflexions. Le nombre total de réflexions va varier d'un photon à l'autre. Si je nomme N_i le nombre de photons de scintillation ayant subi i réflexions alors je peux écrire :

$$N_{sc} = \sum_0^{\infty} N_i$$

Si le guide considéré a un coefficient de réflexion CR , alors le nombre N de photons de scintillations collectés à une extrémité du guide est donné par :

$$N = \sum_0^{\infty} N_i \times CR^i = \sum_0^{\infty} N_i \times \exp(i \times \ln(CR))$$

Si on introduit de nouveau le modèle exponentiel pour N alors l'équation précédente devient

$$N = N_{sc} \times \exp(n_{moy} \times \ln(CR)) = N_{sc} \times CR^{n_{moy}}$$

où n_{moy} est le nombre moyen de réflexions que les photons de scintillation peuvent faire dans un guide à partir d'un point d'émission donné. Dans notre cas comme l'illustre la Figure 60 cela conduit à une erreur de l'ordre de 10 % sur le calcul de l'énergie reconstruite ce qui est tout à fait acceptable. Cependant j'ai choisi d'introduire à ce stade de l'analyse une méthode de calibration pour réduire cette erreur. J'ai réalisé un fit gaussien de la quantité $N_{gauche}(z) + N_{droite}(z)$ pour chaque position en z (voir par exemple Figure 58). J'ai stocké dans un

fichier les valeurs moyennes $(N_{gauche}(z)+N_{droite}(z))_{moy}$. Ces valeurs ont ensuite été lissées en utilisant un fit polynomial. La meilleure fonction d'interpolation s'avère être un polynôme de degré 4 parmi les différentes fonctions de fit testées.

Finalement les données simulées ont été corrigées en introduisant la valeur de z_{rec} donnée par la formule :

$$z_{rec} = \frac{1}{2} \lambda_{ref} \ln \left(\frac{N_{droite}}{N_{gauche}} \right)$$

La Figure 61 représente le résultat de cette calibration sur la reconstruction en énergie en fonction de la position z_{source} . L'erreur est cette fois-ci de l'ordre de 1%.

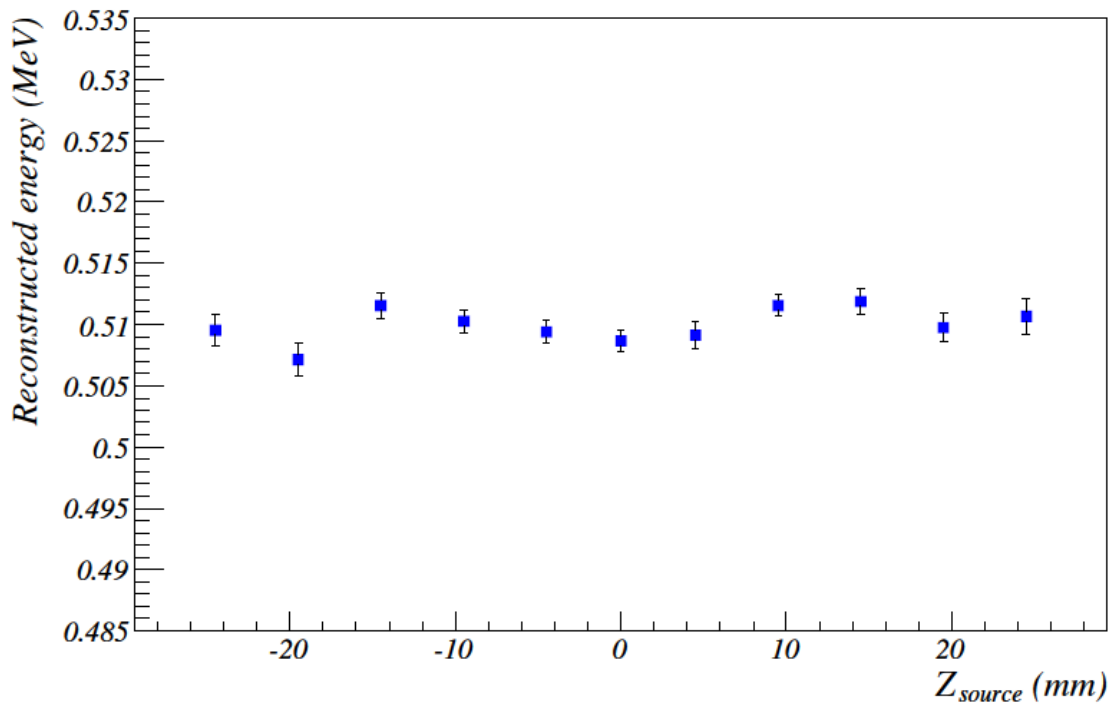


Figure 61 Énergie reconstruite versus z_{source} position. Résultats de simulation.

Conclusion sur la simulation

La simulation montre que le choix du modèle exponentiel pour décrire l'atténuation de la lumière dans les guides est tout à fait satisfaisant. La détermination de la coordonnée z (profondeur d'interaction DOI) est possible. De plus les effets induits par la présence d'impuretés dans le xénon peuvent être introduits aisément. Le principal avantage lié au choix d'un tel modèle est la caractérisation de chaque guide par un seul paramètre : le coefficient λ_{ref} .

Cependant il faut souligner que ce modèle induit une erreur de l'ordre de 10 % sur la reconstruction en énergie qui peut être réduite à 1% en introduisant une calibration (correction polynomiale).

II.2.5.4 Les résultats expérimentaux et la validation du modèle.

Une étude expérimentale a été menée en utilisant le banc de test décrit dans le paragraphe II.2.5.1. Le trigger expérimental est donné par détection en coïncidence d'un événement par le module TEP LXe d'une part et le cristal LYSO d'autre part. Les données expérimentales ont été analysées dans des conditions identiques à celles issues de la simulation. Pour s'affranchir des effets de bords le module a été scanné dans un intervalle de $\pm 20 \text{ mm}$ autour de la position centrale.

Localisation transaxiale et cartographie des PSPMT (X : direction radiale, Y : direction azimutale)

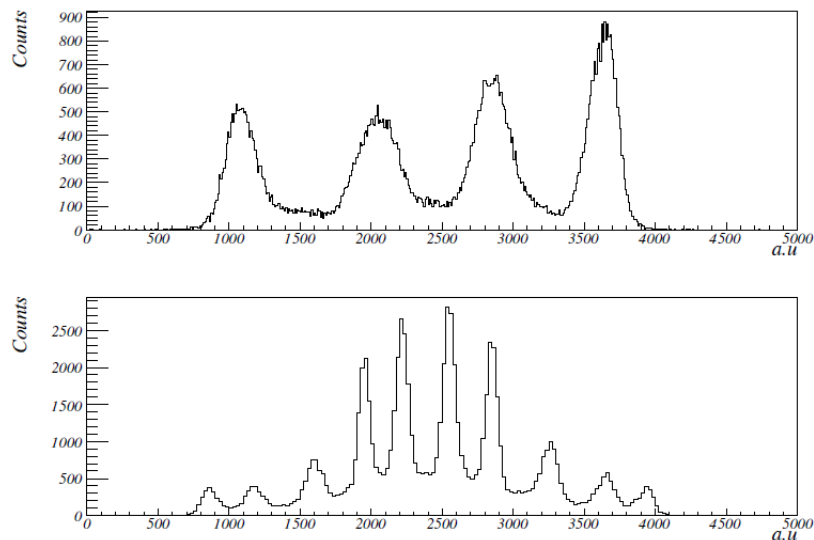


Figure 62 Séparation des guides de lumières en x (haut) et y (bas).

Cette étude a débuté avec une calibration (cartographie en (x,y)) de la réponse des PSPMT (larges fluctuations observées suivant le point d'impact sur la fenêtre). La première étape a consisté à identifier expérimentalement le guide de lumière dans lequel l'interaction γ avait eu lieu. Le principe de localisation des PSPMT à anodes croisées est de mesurer le barycentre des charges lues par les anodes.

La séparation des guides (matrice de 40 guides $2 \times 5 \text{ mm}^2$) obtenue expérimentalement est illustrée par la Figure 62. Les résolutions σ_x et σ_y respectivement en x et en y ont été trouvées de l'ordre de 1.4 mm et 0.6 mm (facteur dû à la différence dans la taille des guides). Les quatre guides en x peuvent être séparés de même que les dix guides en y. En y on peut observer que ce sont principalement les 4 guides du centre qui reçoivent un maximum de signal. C'est pourquoi dans la suite de l'analyse on utilisera, pour des raisons statistiques, les données extraites de ces 4 guides en y combinées avec celles des 4 guides en x soit 16 guides au total. Par ailleurs, la simulation montre que les événements reconstruits entre les guides proviennent de photons ayant subi des diffusions Compton dans plusieurs guides. De tels événements ne peuvent pas être traités correctement par les PSPMT. En conséquence, des critères de sélection

ont été mis en place afin de ne garder pour le reste de l'analyse que les événements qui ont eu lieu à l'intérieur d'un guide unique. Enfin, la cartographie des PSPMT a permis de dresser une table de coefficients de normalisation de la réponse droite gauche de chaque guide pour une position $z_{source}=0$ de la source de ^{22}Na .

Détermination de la longueur d'atténuation λ_{ref}

Une estimation de λ_{ref} a été obtenue à partir des signaux de dynode des deux PSPMT (N_{gauche} et N_{droite}) : $\ln\left(\frac{N_{droite}}{N_{gauche}}\right) = \frac{2z}{\lambda_{ref}}$. L'expression $\ln\left(\frac{N_{droite}}{N_{gauche}}\right)$ a été calculée en chaque point de positionnement de la source le long de l'axe z du module c'est-à-dire tous les 5 mm. Des valeurs moyennes ont été extraites (résultats d'un fit gaussien réalisé en chaque position). Les résultats sont présentés sur la Figure 56 avec ceux obtenus en simulation avec la même méthode d'analyse. Le comportement linéaire du nuage de points indique que les données expérimentales peuvent également être interprétées à l'aide du modèle exponentiel. Cette analyse a été menée sur les 16 guides centraux, elle conduit à une valeur moyenne pour λ_{ref} de 23.9 mm avec un écart type de 1mm. En simulation cette même valeur avait été estimée à 26.5 mm pour un coefficient de réflexion des guides estimé à 80%, si on fait le même calcul mais en prenant un coefficient de réflexion de 78% alors on obtient une valeur de λ_{ref} égale à 24 mm ce qui est en bon accord avec les mesures expérimentales.

La résolution axiale

La détermination de la résolution axiale est aussi basée sur la mesure d'une asymétrie droite gauche. Les données expérimentales et les données issues de la simulation ont été traitées de la même manière. La Figure 57 à droite superpose les deux types de données (valeurs RMS). La Figure 63 illustre les valeurs obtenues pour z_{rec} en fonction de z_{source} . Une estimation de la résolution axiale sans appliquer de critères sur la mesure en énergie a conduit à une valeur de

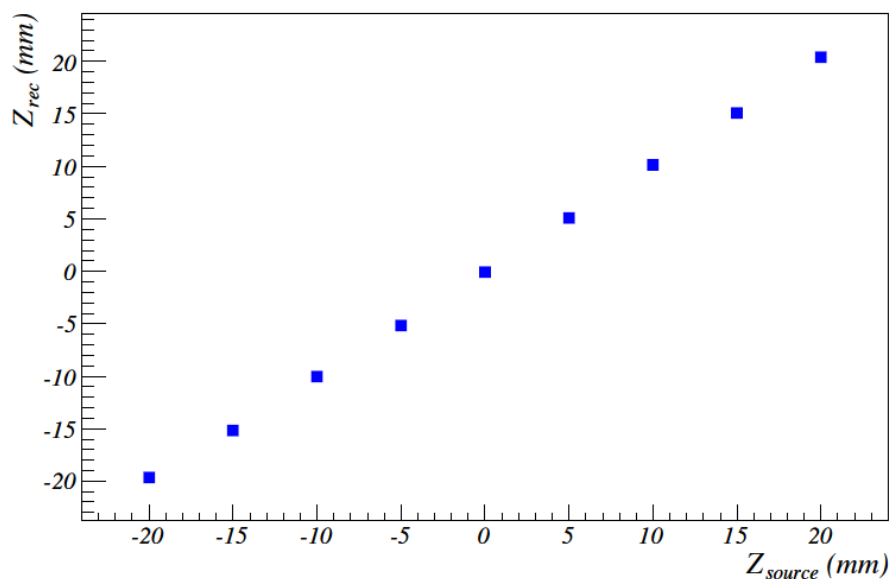


Figure 63 Distribution de z_{rec} en fonction de z_{source} pour les données expérimentales (les barres d'erreur sont plus petites que les points)

$3.0 \pm 0.3 \text{ mm}$. Cette mesure a pu être améliorée comme on le verra ultérieurement (coupure en énergie Tableau 3).

La reconstruction et la résolution en énergie

La résolution en énergie s'estime à partir du fit du photopic dans les spectres $N_{droite} + N_{gauche}$. Un des spectres obtenus est présenté sur la Figure 64 pour la position $z_{source} = 0$. La meilleure résolution possible obtenue est de 10% au centre du module. Tout comme en simulation la valeur de E_{rec} n'est pas une constante tout le long de l'axe du module, une correction par un fit polynomial permet de passer d'une erreur de 10% à 3 %.

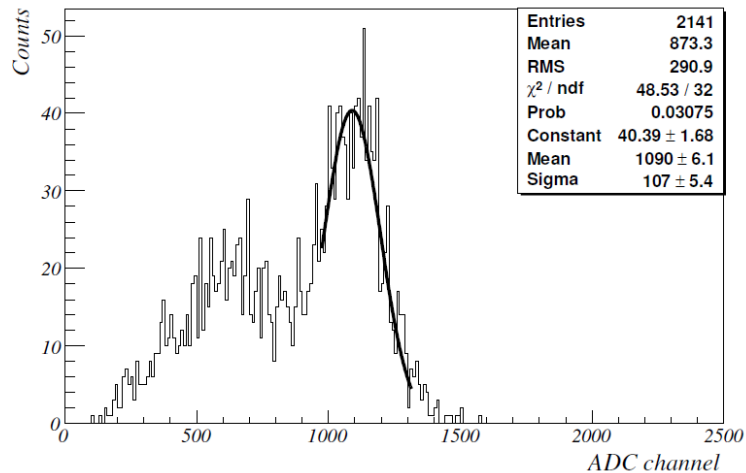


Figure 64 Distribution de la somme $N_{droite} + N_{gauche}$ obtenue pour la position $z_{source} = 0$ dans un guide _ Résultat expérimental.

La résolution en temps

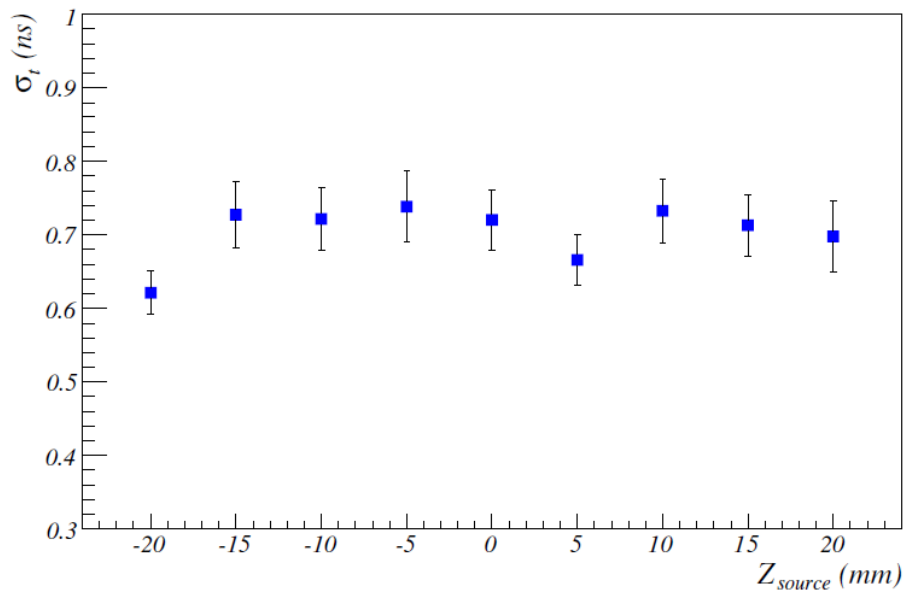


Figure 65 Résolution en temps pour l'ensemble du module par pas de 5 mm sans sélection en énergie _ **Résultat expérimental.**

La résolution en temps du module prototype a été obtenue en utilisant le signal du TDC. La Figure 65 résume l'ensemble des résultats obtenus avec un parcours de 5mm sur l'ensemble du module. Une valeur moyenne de 700 ps a été estimée sans appliquer de critères en énergie. Si on demande à ce que l'énergie soit supérieure à 400 keV alors on obtient une résolution de 550 ps.

II.2.5.5 Conclusion de la phase I

	Experimental data (selection criterion)	Simulation (no PMTs) (selection criterion)
λ	24mm	24mm CR=0.78 et AL=38°
Energy resolution	10%	6%
Z resolution (RMS)	2.5mm (400keV) 3mm	2.5mm (400keV) 3mm
Time resolution (RMS)	550ps (400keV) 700ps	

Tableau 3 Récapitulatif des performances du module prototype : comparaison simulation expérience

La phase I a consisté tout d'abord à étudier les performances d'un module du détecteur. L'analyse des résultats expérimentaux a permis de conclure à une résolution en énergie σ/μ de 10 % (RMS) et à une résolution spatiale intrinsèque de la cellule de l'ordre de 0.6 mm (RMS) en x et en y (pour des guides de section $2 \times 2 \text{ mm}^2$ - résultats obtenus sur les guides centraux) et de 2mm (RMS) sur la troisième coordonnée z en moyenne sur les 50 mm du module. Ces résultats ont été jugés très encourageants, une collaboration a donc été initiée entre le LPSC, le TIMC-IMAG² et le LIS³, deux laboratoires Grenoblois travaillant sur le traitement du signal en imagerie médicale afin d'obtenir une évaluation de la qualité des images pouvant être obtenues avec un système complet, soit une couronne de 16 modules. Une deuxième phase expérimentale mettant en coïncidence deux modules a démarré en janvier 2008. Son objectif était de simuler une reconstruction 3D de l'image de la source à partir de plusieurs acquisitions réelles avec deux modules immobiles et en implémentant une rotation virtuelle des modules dans les programmes de reconstruction.

²² Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité - Informatique, Mathématiques et Applications, Grenoble Unité Mixte de Recherche CNRS Université Joseph Fourier UMR 5525

³ Laboratoire des Images et des Signaux actuel GIPSA-Lab, Grenoble Images Parole Signal Automatique, est une unité mixte du CNRS et de l'université de Grenoble.

II.2.6 Le projet μ TEP xénon phase II : R&D et première reconstruction de la désintégration d'une source de ^{22}Na par deux modules μ TEP mis en coïncidence

II.2.6.1 Le dispositif expérimental

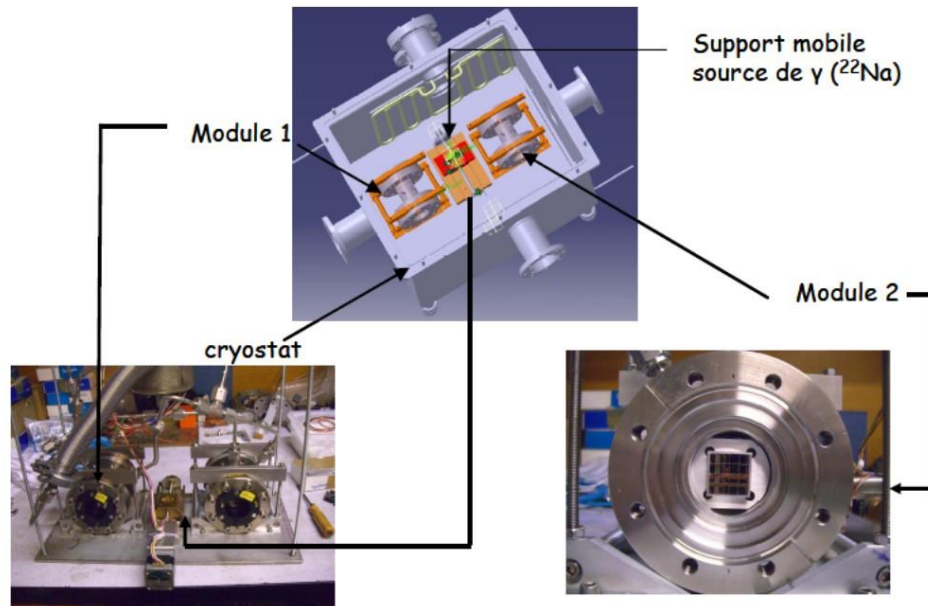


Figure 66 Dispositif expérimental de test de deux modules μ TEP en coïncidence

Dans la phase II de l'étude deux modules LXe sont mis en coïncidence. La source de ^{22}Na utilisée dans la phase I est mise cette fois-ci à l'intérieur du cryostat et peut être translatée suivant un axe contenu dans le plan constitué par l'axe des deux modules, voir Figure 66. Le système d'acquisition de la phase I n'était plus adapté (nombre de voies de mesures). Une électronique de traitements des signaux des PM et d'acquisition (64 voies) générant des fichiers au format ROOT a été spécialement développée voir Figure 67. Ce système est plus portable que le précédent et permet une analyse en ligne.

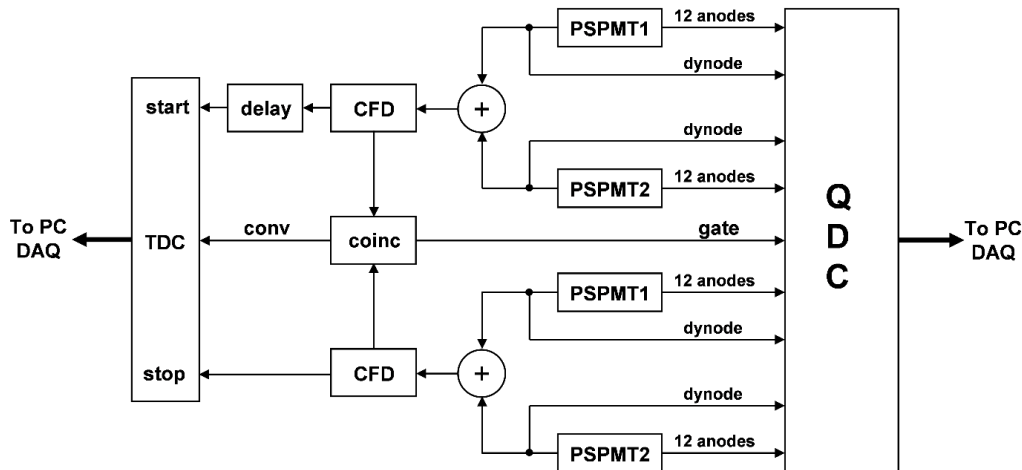


Figure 67 Système électronique de lecture et d'acquisition

La chaîne d'électronique comprend 52 QDC (Convertisseur de Charge Numérique) pour la mesure de la charge des signaux d'anodes et de dynodes des PSPMT. Chaque QDC est composé d'un intégrateur borné associé à un ADC 12 bits (Convertisseur Analogique Numérique). Le trigger expérimental est commandé par deux DFC (Discriminateur à Fraction Constante) et un module de coïncidence. À l'entrée de chaque DFC est envoyée la somme analogique des signaux de dynodes des modules TEP LXe correspondants. Un TDC (Time to Digital Converter) enregistre la différence en temps des signaux issus des deux modules du TEP LXe. Le module de coïncidence utilise le signal de sortie des DFC pour déclencher les QDC, le TDC et l'acquisition.

II.2.6.2 Simulation Monte-Carlo du TEP LXe complet (16 modules) et problématique de la reconstruction d'images.

Simulation du TEP LXe 16 modules dans GATE

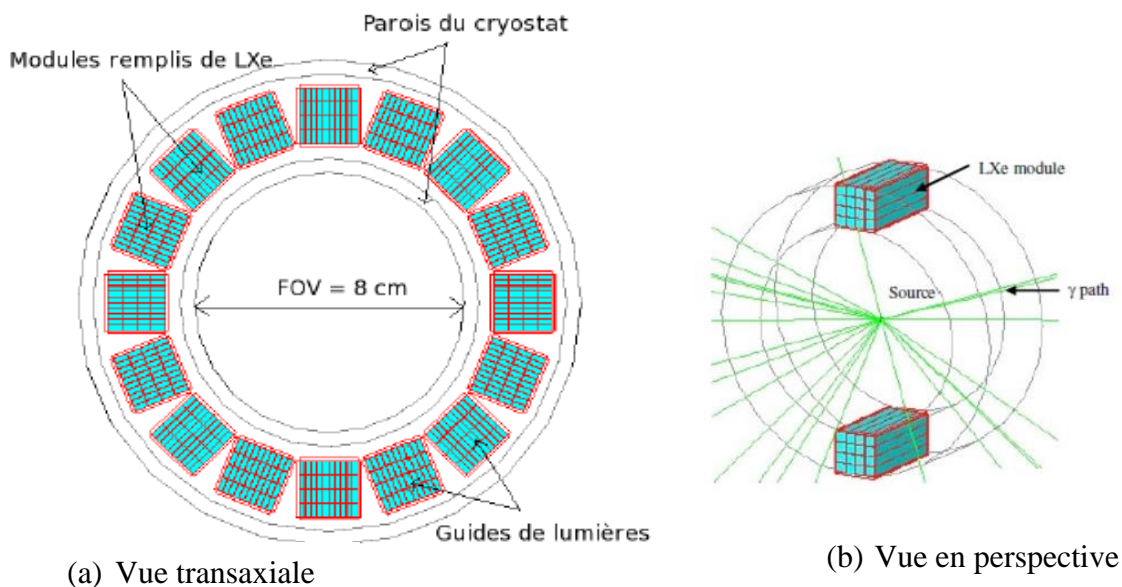


Figure 68 Géométrie du TEP LXe implémentée dans GATE (a) représentation transaxiale (b) vue en perspective

Il a été envisagé dans cette phase II de simuler les performances du scanner complet intégrant 16 modules et d'évaluer la résolution spatiale obtenue sur des images. Ce travail qui a été fait dans des travaux antérieurs [25] est à refaire à la lumière des nouveaux résultats expérimentaux de la phase I. Par ailleurs, des programmes analytiques et itératifs de reconstruction d'image développés par une équipe partenaire du projet ARCHITEP (collaboration LPSC : ML Gallin-Martel O. Rossetto, GIPSA Lab : M. Dévignes S. Mancini, TIMC : Laurent Débat) vont permettre d'utiliser des algorithmes performants pour reconstruire les données simulées avec une qualité d'image optimale.

La géométrie du scanner TEP LXe implémentée dans GATE par Yannick Grondin [68] sous ma direction est représentée sur la Figure 68. Un module est défini dans GATE comme il a été décrit au paragraphe II.2.5.2. Nous rappelons brièvement ici ses caractéristiques : un module est de section carrée de dimension $2 \times 2 \text{ cm}^2$ et de longueur 5 cm et il est divisé par des guides de lumière qui forment 40 compartiments de section rectangulaire de dimension $2 \times 5 \text{ mm}^2$. Nous assignons le volume ainsi défini comme étant constitué de LXe. Les guides de lumières, les parois du module et le cryostat ont également été simulés. Un « repeater⁴ » est appliqué afin de reproduire le même module 16 fois pour former l'anneau complet de diamètre 10.2 cm. Le diamètre du champ de vue transversal est de l'ordre de 8 cm et la longueur du champ de vue axial est de l'ordre de 5 cm. La physique simulée est celle qui a été utilisée précédemment : l'effet photoélectrique, la diffusion Compton et Rayleigh, sont les processus d'interaction rayonnement-matière pris en compte. Enfin, le but de cette partie de la chaîne de simulation étant de récupérer les hits ayant lieu dans les modules, aucune chaîne électronique de traitement, fonction remplie par le « digitizer⁴ », n'est définie. La simulation qui a été effectuée représente un cas idéal car nous avons simulé des sources ponctuelles émettant des photons d'annihilation, sans parcours de positons et avec une colinéarité parfaite de l'émission des photons 511 keV. Une source ponctuelle dans GATE correspond à une source fictive n'ayant aucune étendue volumique (diamètre nul). Par ailleurs, ces sources ont été placées dans l'air, milieu peu atténuant. Cette simulation ne prend par conséquent pas en compte les effets d'atténuation et de diffusion ayant lieu en présence d'un fantôme réaliste. Afin d'évaluer la résolution spatiale sur l'image reconstruite, nous avons simulé la désintégration de 4 sources ponctuelles placées à différents endroits du champ de vue transversal, dans le plan transversal central. La disposition des sources est représentée Figure 69. L'acquisition est réalisée dans le mode 3D.

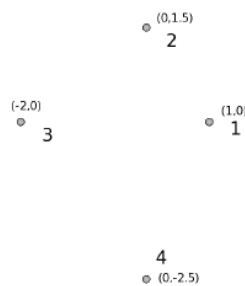


Figure 69 Position et coordonnées des sources simulées dans GATE dans le plan central du scanner à $z = 0$ (les coordonnées $(0,0)$ correspondent au centre du champ de vue transversal dans le plan central) : chaque source est ponctuelle, c'est à dire que leur diamètre est nul (des sphères sont représentées pour indiquer la position des sources dans le champ de vue).

À partir de la collection de hits, le tri des coïncidences est réalisé. Comme nous ne nous intéressons pas à modéliser la réponse temporelle du TEP LXe, le tri des coïncidences est effectué de manière exacte puisque la simulation renseigne sur l'identité de l'annihilation d'où proviennent les quanta de 511 keV. Le taux de coïncidences fortuites est donc nul dans notre

⁴ Terme de GATE. cf. Gate user's guide, <http://opengatecollaboration.healthgrid.org/>

simulation. Par ailleurs, ce tri est réalisé avant de simuler la propagation des photons UV dans les modules afin de réduire le temps de calcul (dans un scanner réel, les coïncidences sont évidemment déterminées par l'électronique de détection). Environ un million de LORs ont été détectées en coïncidence.

À la sortie du simulateur du TEP LXe, nous avons accès aux paramètres suivants : x_1, y_1, z_1, E_1 et x_2, y_2, z_2, E_2 , correspondant aux coordonnées spatiales reconstruites de l'interaction et à l'énergie totale déposée reconstruite respectivement des photons 1 et 2 d'une paire en coïncidence. Afin de reconstruire l'image représentant la distribution spatiale de la source, nous créons dans un premier temps l'espace des projections en remplissant des sinogrammes.

Remplissage des sinogrammes.

Nous avons trié les données [68] en ne gardant que les sinogrammes directs et croisés (voir Figure 70) Le TEP LXe ne possède pas de segmentation en z . La notion de « couronne » dans la légende de cette figure fait référence à une segmentation en z suivant le pas de déplacement sur cet axe de la source de ^{22}Na utilisée en expérience. Pour N pas, il y a N sinogrammes directs et $N-1$ sinogrammes croisés. Les sinogrammes croisés possèdent plus de statistiques que les sinogrammes directs puisqu'ils reçoivent la contribution de LORs obliques d'angles opposés. Au total on mesure donc $2N-1$ sinogrammes en mode d'acquisition 2D.

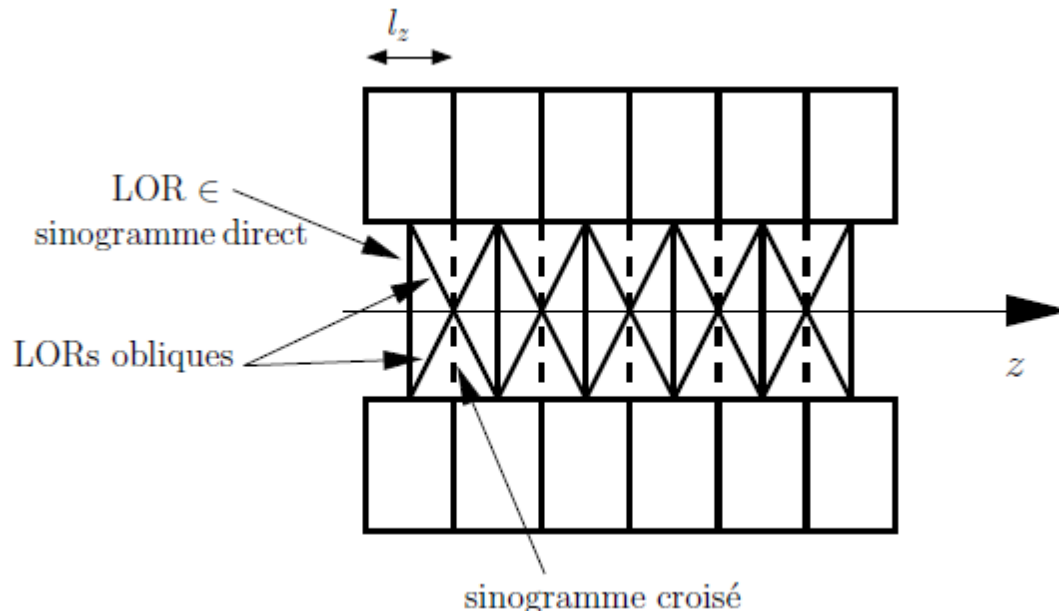


Figure 70 Coupe longitudinale d'un scanner : les lignes de réponses obliques reliant deux "couronnes" adjacentes forment des sinogrammes croisés (en traits pointillés) : le pas d'échantillonnage axial est ainsi doublé. [68]

Le scanner TEP LXe contient en réalité en simulation 4 couches de 160 guides de lumière (16 modules comportant 4 couches de 10 guides de lumière chacun). Nous avons fait l'approximation avec Yannick Grondin dans sa thèse [68] qu'une seule couche de guides de lumière est suffisante pour échantillonner l'espace des projections. En ce qui concerne la direction axiale, nous avons discrétisé les modules en 50 coupes de 1 mm chacune. Les sources

représentées sur la Figure 69 étant placées au centre du scanner, nous avons cherché dans notre simulation à évaluer la résolution spatiale transversale de l'image reconstruite dans la coupe passant par le plan central du scanner et des sources.

Les programmes de reconstruction d'images qui ont été utilisés pour le TEP LXe sont basés sur l'algorithme de rétroprojection filtrée 2D (**FBP 2D**) et l'algorithme itératif **ML-EM 2D** (voir paragraphe II.2.2.5 pour plus d'explications) Ces algorithmes ont été implémentés par Nicolas Gac au cours de sa thèse au GIPSA-lab de Grenoble [69]. L'étape de filtrage des données pour **FBP 2D** est réalisée à partir du logiciel libre **STIR**. Cette partie de la thèse de Yannick Grondin a été dirigée conjointement par M. Devignes et L. Débat et est exposée en détail dans la référence [68].

Résultats de la simulation du TEP LXe complet

La Figure 71 représente le sinogramme de la coupe transversale centrale⁵ [68]. Nous constatons que les branches du sinogramme représentant les projections de chacune des quatre sources (voir Figure 69) sont incomplètes et discontinues. Cet effet provient du manque de projections dû aux angles morts entre les modules du TEP LXe. Un moyen de s'affranchir de ce problème est d'utiliser l'algorithme itératif **ML EM** (voir paragraphe II.2.2.5). On peut voir sur la Figure 72 deux images. Celle de gauche représente une image reconstruite par **FBP 2D** : elle présente des artéfacts, celle de droite est la même image en utilisant l'algorithme d'optimisation **ML EM 2D**, après 10 itérations, à partir des données réarrangées par la méthode **SSRB** (Single Slice Rebinning). L'algorithme **SSRB** est la méthode de ré-échantillonnage la plus simple [70]. L'idée de base consiste à négliger l'angle entre les lignes de réponse et le plan transaxial. Comme l'illustre la Figure 73, chaque LOR, entre une « tranche »⁶ de détecteur en z_1 et une « tranche » de détecteur en z_2 , est recalée dans le plan transaxial de coordonnée $z = \frac{z_1+z_2}{2}$.

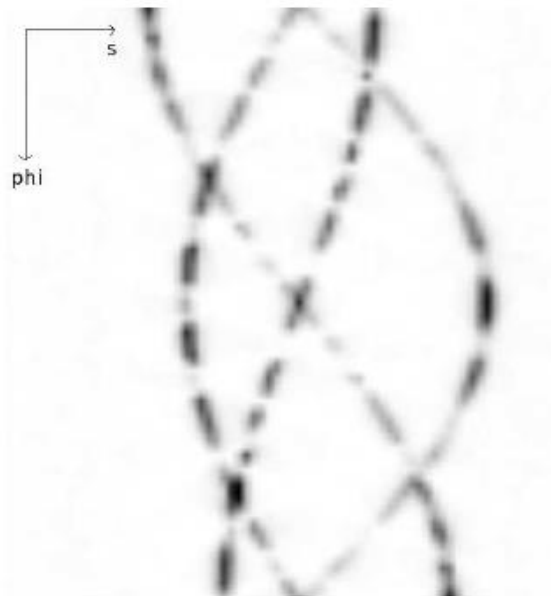


Figure 71 Sinogramme de la coupe centrale des sources : les "trous" dans les branches du sinogramme sont dus aux angles morts entre les modules du TEP LXe. [68]

⁵ Théorème de la coupe centrale qui donne le lien entre les projections et l'objet dans l'espace de Fourier [29].

⁶ Dans le cas du détecteur TEP LXe les modules sont artificiellement segmentés en « tranches » de pas réguliers dans un TEP classique chaque tranche est en fait une couronne de détecteur, la Figure 73 est une aide à la compréhension de la méthode SSRB mais correspond à la disposition classique en couronne.

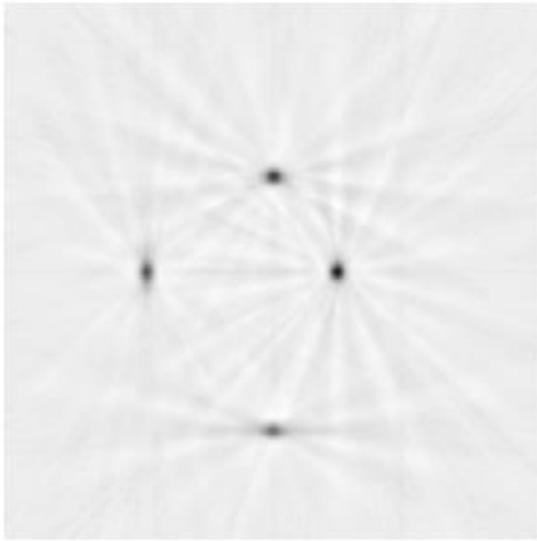


Figure 72 Reconstruction de la coupe centrale des sources par FBP 2D (image de gauche) et ML-EM 2D (image de droite) à partir des données réarrangées par la méthode SSRB. Dans l'image de gauche, les artefacts, caractérisés par une amplification des rayons provenant de la rétroprojection autour des sources, sont causés par les sinogrammes discontinus. La reconstruction par ML-EM 2D (image de droite) fournit une image de meilleure qualité que FBP 2D [68].

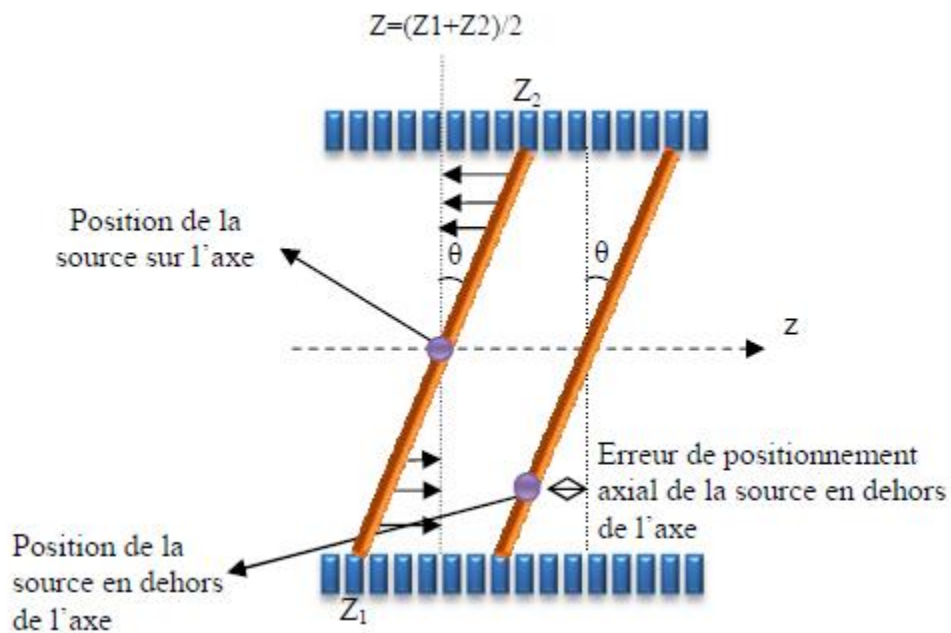


Figure 73 Principe du ré-échantillonnage par la méthode SSRB : les lignes de réponse obliques sont recalées (projetées) dans les plans transaxiaux intermédiaires à Z_1 et Z_2 .

La Figure 74 indique la définition des résolutions radiale, tangentielle et axiale sur l'image d'une source ponctuelle. La résolution est obtenue en effectuant un ajustement gaussien sur les profils linéaires passant par le centre de la source dans la direction radiale, tangentielle ou axiale [68].

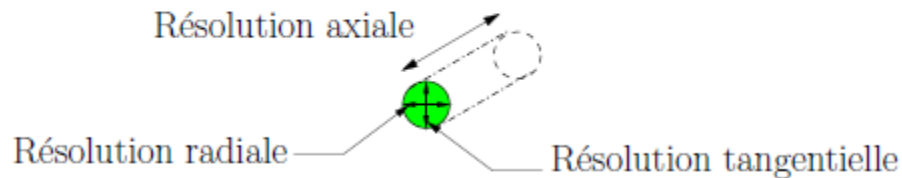
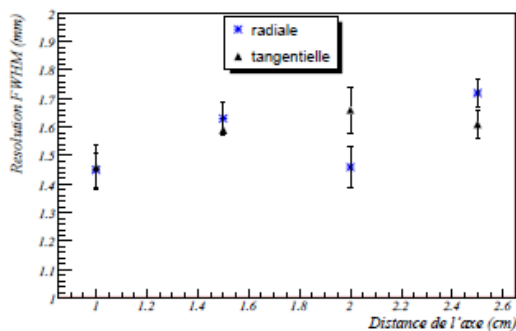
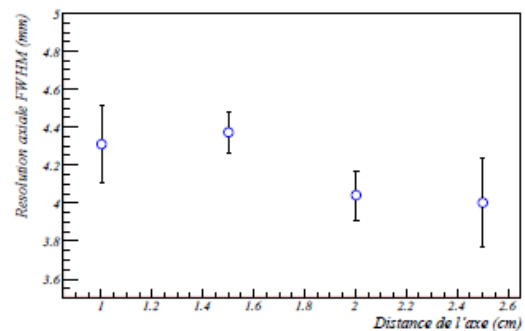


Figure 74 Définition des résolutions : radiale, tangentielle et axiale d'une source ponctuelle [68]

La Figure 75 donne les résolutions mesurées pour chacune des sources dans le cas particulier où uniquement les données 2D sont reconstruites. La résolution axiale varie peu entre 4.0 et 4.3 mm FWHM. Les résolutions radiales et tangentielles sont relativement similaires et varient entre 1.45 et 1.7 mm FWHM. Ces valeurs sont relativement acceptables pour un prototype en développement. Le mode 2D, qui correspond à une restriction de l'obliquité des LORs réarrangées permet d'avoir une résolution axiale qui grâce à la mesure de la DOI est relativement constante dans tout le champ de vue.



(a) Résolutions spatiales radiales et tangentielles



(b) Résolutions axiales

Figure 75 Résolutions spatiales mesurées sur les 4 sources ponctuelles placées à 1, 1.5, 2 et 2.5 cm du centre du champ de vue transversal, à partir des images reconstruites par ML-EM 2D avec les données 2D.

II.2.6.3 Performances du TEP LXe : résolution spatiale, en énergie et en temps mesurées expérimentalement.

Simulation de la collection de lumière dans les guides

Il a été démontré dans l'étude de la phase I que :

- la quantité de lumière collectée à chaque extrémité des guides suivait une loi de décroissance exponentielle en fonction de la variable z , coordonnée axiale du point d'interaction du photon γ issu de la désintégration β^+ de la source :

$$I(z) = I_0 e^{\left(\frac{-z}{\lambda_{ref}}\right)}$$

- il était facile d'introduire les effets de la pollution du xénon dans ce modèle,
- le principal avantage de ce modèle était de caractériser les guides à l'aide d'un unique paramètre λ_{ref} qui dépendait de la géométrie des guides et de leur réflectivité

Dans la phase II [71], fort de ces conclusions, on écrira donc pour chacun des modules (1 ou 2) :

$$N_{g_{1,2}} = A_{1,2} \frac{N_{0_{1,2}}}{2} \exp\left(\frac{-l}{\lambda_{ref_{1,2}}}\right) \exp\left(\frac{-z_{1,2}}{\lambda_{ref_{1,2}}}\right)$$

$$N_{d_{1,2}} = A_{1,2} \frac{N_{0_{1,2}}}{2} \exp\left(\frac{-l}{\lambda_{ref_{1,2}}}\right) \exp\left(\frac{-z_{1,2}}{\lambda_{ref_{1,2}}}\right)$$

Où :

- L'origine des coordonnées axiales $z_{1,2}$ est prise au centre de chaque module (1 ou 2)
- $A_{1,2}$ est une constante qui dépend de l'angle limite AL (voir définition paragraphe II.2.5.3 page 87) et de l'efficacité quantique de détection des PSPMT et qui est définie pour chaque module (1 ou 2)
- $N_{0_{1,2}}$ est le nombre de photons UV de scintillation pour un module (1 ou 2)
- l est la demi-longueur d'un module

Contrairement à la phase I il n'y a pas de collimation en z donc la méthode développée alors ne peut plus être utilisée. Néanmoins grâce à la modélisation que j'ai établie, basée sur le modèle exponentiel, on peut toujours écrire que l'énergie reconstruite E_{rec} est proportionnelle à $\sqrt{N_g N_d}$:

$$E_{rec} \propto \sqrt{N_g N_d}$$

Où :

- N_g est le nombre de photoélectrons collectés à l'extrémité gauche d'un module
- N_d est le nombre de photoélectrons collectés à l'extrémité droite du même module

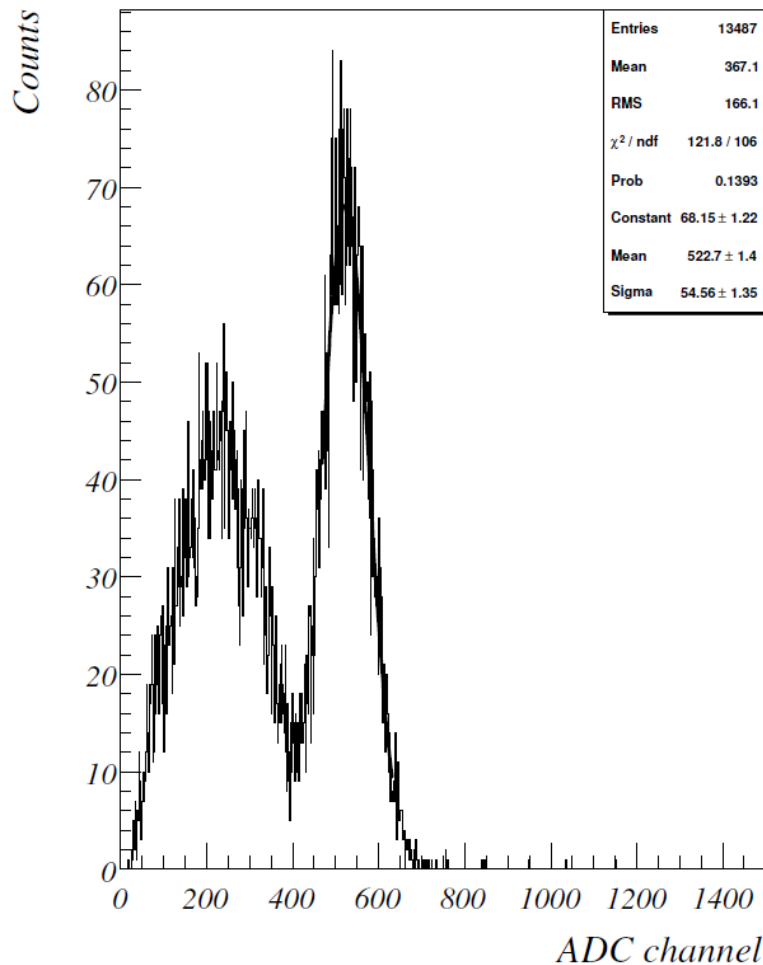


Figure 76 Distribution de $\sqrt{N_{\text{droite}} \times N_{\text{gauche}}}$ obtenue pour la position $z_{\text{source}} = 0$ dans le module 1 - **Résultats expérimentaux**

La distribution de $\sqrt{N_g \times N_d}$ pour le module 1 est représentée sur la Figure 76 pour une position de la source sur l'axe en $z_{\text{source}} = 0$. Dans mon analyse, la reconstruction de la coordonnée axiale $z_{1,2}$ repose sur une asymétrie droite gauche de mesure du signal de dynode des PSPMT. Tout comme dans la phase I, la sélection des événements dans le photopic des distributions en $\sqrt{N_g \times N_d}$ permet une réduction notable du bruit de fond pour la reconstruction en $z_{1,2}$. Finalement, la coordonnée axiale reconstruite de la position de la source z_{rec} est donnée par la formule (voir également Figure 77):

$$z_{\text{rec}} = \frac{y_{\text{rec}_1} z_{\text{rec}_2} - y_{\text{rec}_2} z_{\text{rec}_1}}{y_{\text{rec}_1} - y_{\text{rec}_2}}$$

où :

- z_{rec_1} (respectivement z_{rec_2}) est la coordonnée axiale reconstruite du gamma de 511 keV émis par la source en direction du module 1 (respectivement du module 2)
- y_{rec_1} (respectivement y_{rec_2}) est la coordonnée transaxiale reconstruite du gamma de 511 keV émis par la source en direction du module 1 (respectivement du module 2)

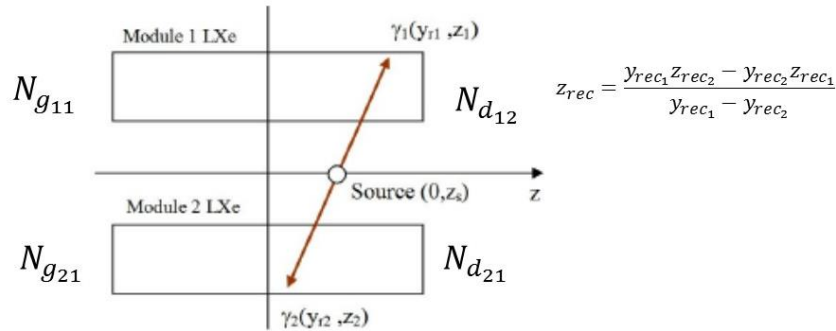


Figure 77 Détermination de la coordonnée z_{rec} avec le TEP LXe.

Calibration

La cartographie et la calibration des PSPMT a été menée de manière identique dans la phase II et dans la phase I. La séparation des 16 guides est montrée sur la Figure 78. Comme pour la phase I, les événements « interguide » proviennent de photons ayant subi des diffusions Compton dans plusieurs guides. Tout comme pour la phase I, on ne les prend pas en compte dans la suite de l'analyse. On isole donc les guides en fittant chaque pic par une gaussienne et seuls les événements appartenant à un intervalle centré sur le pic et de demi-largeur 1.5σ sont conservés. La simulation menée avec GATE [23] [25] [68] montre qu'on coupe ainsi 50% des événements à l'intérieur du pic de 511 keV. Cette perte en efficacité est due à la méthode de localisation basée sur un calcul barycentrique à partir des signaux d'anodes des PSPMT. Une partie de ces événements pourrait être traitée correctement en optant pour une pixellisation [72]. La cartographie des PSPMT consiste donc en la détermination d'une matrice de coefficients qui normalise la réponse droite gauche de chaque guide lorsque l'interaction gamma a lieu au centre du module. Des équations écrites précédemment, on peut déduire que :

$$\ln \left(\frac{N_{d_{1,2}}}{N_{g_{1,2}}} \times C_{1,2} \right) = \frac{2 z_{1,2}}{\lambda_{ref_{1,2}}}$$

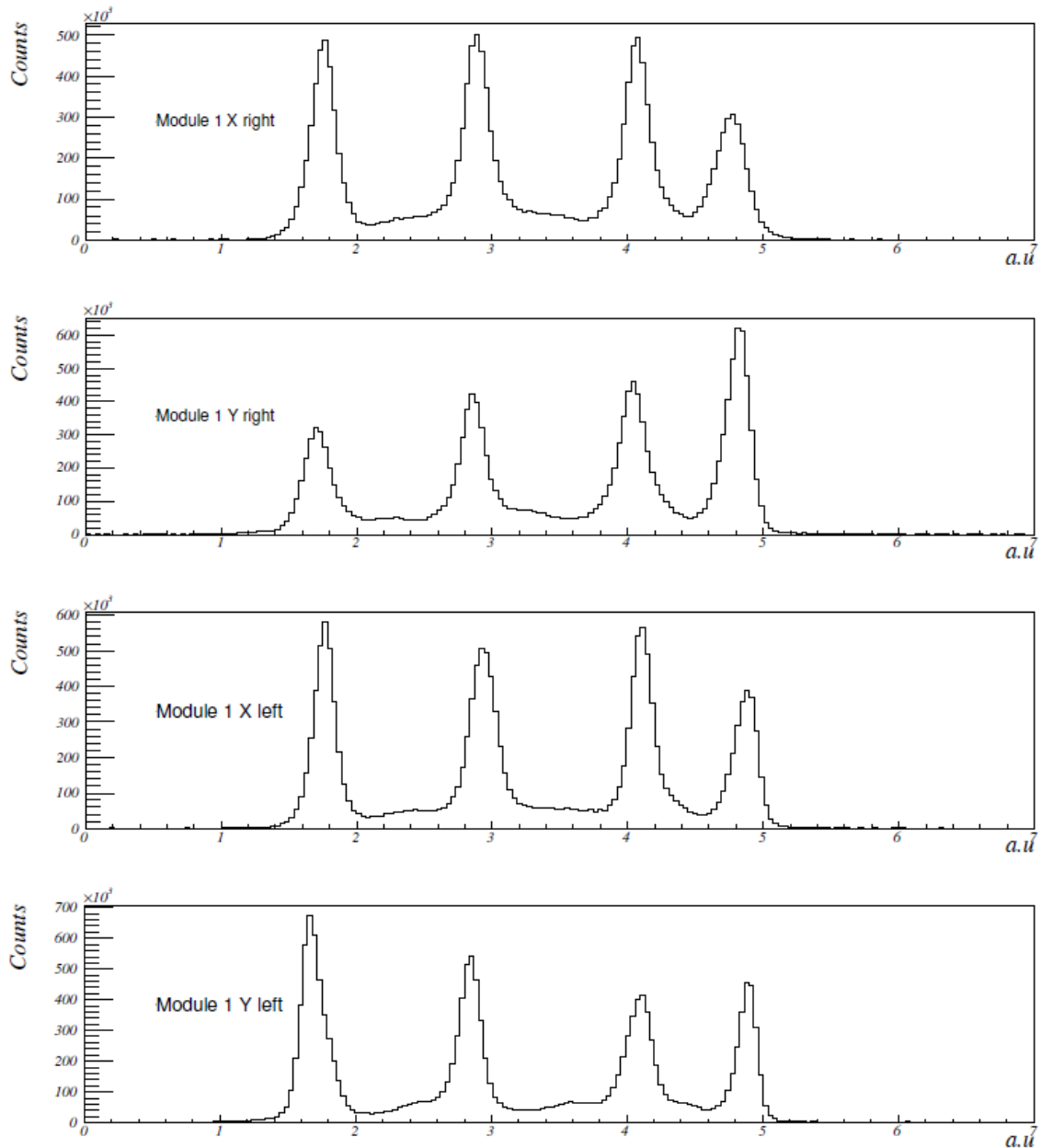


Figure 78 Séparation des guides de lumières en x et en y pour le module 1

où :

- $C_{1,2}$ sont des coefficients qui compensent l'asymétrie droite gauche pour chaque guide,
- $\lambda_{ref_{1,2}}$ et $C_{1,2}$ ont été calculés avec la même méthode de calibration que dans la phase I.

L'analyse des données expérimentales [71] a montré que les 16 valeurs pour λ_{ref} se distribuaient autour d'une valeur moyenne de 30 mm avec un écart type de 1.0 mm.

Résolution axiale avec deux modules en coïncidence

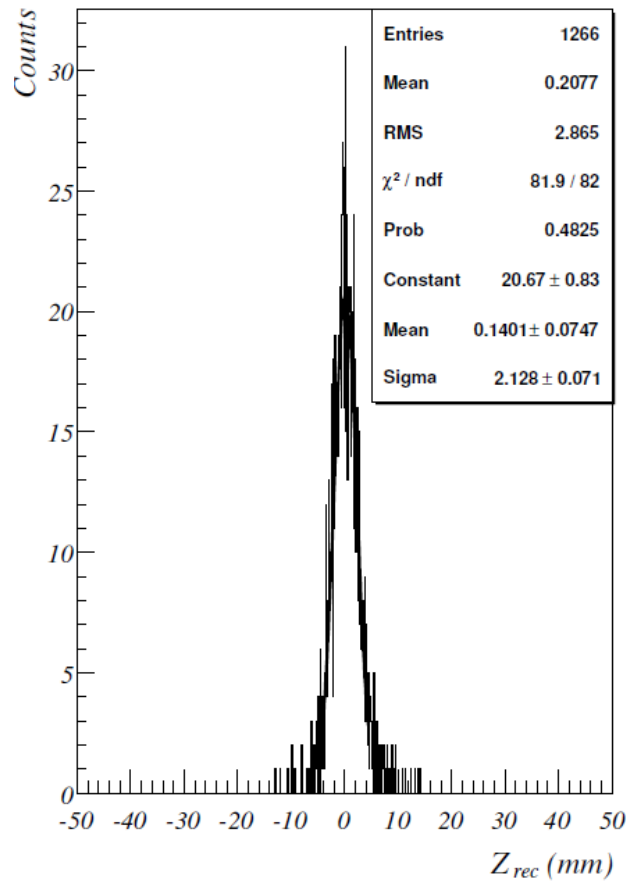


Figure 79 Distribution de la variable Z_{rec} pour une position de la source en $z_{\text{source}}=0$ - Données expérimentales.

Sur la Figure 79 est représentée la distribution de la coordonnée axiale z_{rec} pour une position de la source $z_{\text{source}} = 0$. Un fit gaussien de cette distribution pour différentes positions de la source le long de l'axe z permet d'accéder à la résolution axiale (voir Figure 80) du banc de test avec

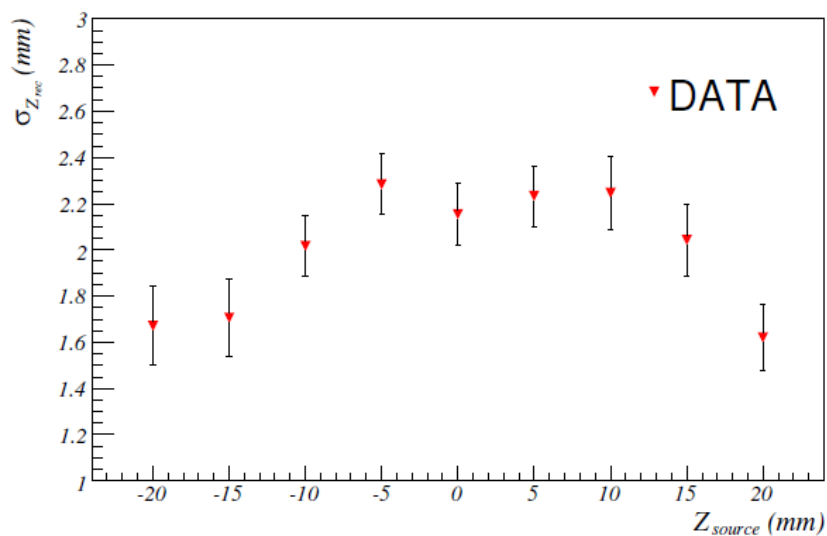


Figure 80 Résolution en valeur RMS de z_{rec} en fonction de la position z_{source} de la source

les deux modules TEP LXe en coïncidence. La valeur moyenne de cette résolution est de 2.0 ± 0.1 mm. De plus, la Figure 81 présente la variation linéaire de Z_{rec} en fonction de Z_{source} .

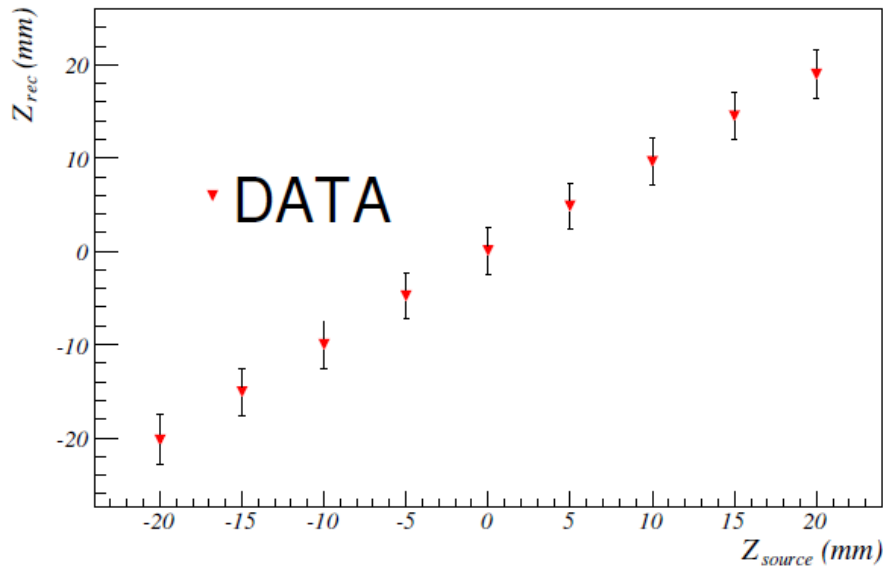


Figure 81 Z_{rec} versus position Z_{source}

Reconstruction et résolution en énergie avec deux modules en coïncidence

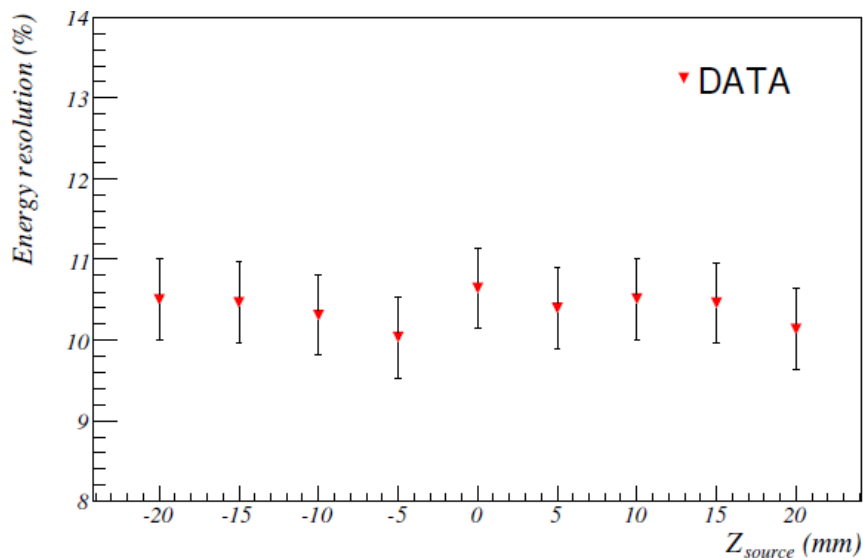


Figure 82 Résolution en énergie obtenue pour un balayage des deux modules par pas de 5 mm.

Un fit gaussien du photo pic présenté sur la Figure 76 conduit à une résolution en énergie $\frac{\sigma}{\mu}$ (où σ et μ sont respectivement l'écart type et la valeur moyenne de la distribution fittée) d'environ 10.4% sur l'ensemble du balayage en z. Si on compare avec les résultats publiés dans [73] leur résolution est meilleure, elle est en effet d'environ 8% mais leur détecteur utilise du xénon ultra pur. En effet, le fait qu'il collecte de la charge implique qu'une purification en ligne du xénon est absolument nécessaire ce qui n'est pas le cas pour notre prototype de TEP xénon. De plus,

dans leur cas les PM sont immergés dans le xénon, en ce qui nous concerne ils sont à température du xénon liquide mais positionnés derrière une fenêtre en Suprasil. Notre résolution est donc 30% moins bonne mais il faut impérativement souligner que dans notre concept de détecteur, la reconstruction de la coordonnée z_{rec} qui est une mesure de la DOI repose électriquement sur une asymétrie des signaux de dynode des PM droite gauche et physiquement sur l'absorption des photons UV, ce qui entraîne inéluctablement une dégradation de la reconstruction en énergie, c'est en quelque sorte « le prix à payer ». Il existe donc en ce qui nous concerne un point d'équilibre entre reconstruction axiale et reconstruction en énergie, on accepte de dégrader la seconde pour avoir une meilleure localisation axiale donc une meilleure mesure de la DOI, ce qui est notre principal objectif dans notre projet novateur.

Résolution en temps avec deux modules en coïncidence

La résolution en temps (coïncidence) a été mesurée en utilisant le signal TDC. Elle est présentée sur la Figure 83 pour l'ensemble des modules avec un balayage de la source sur l'axe z par pas de 5 mm. Une valeur moyenne de l'ordre de 300 ps a été trouvée.

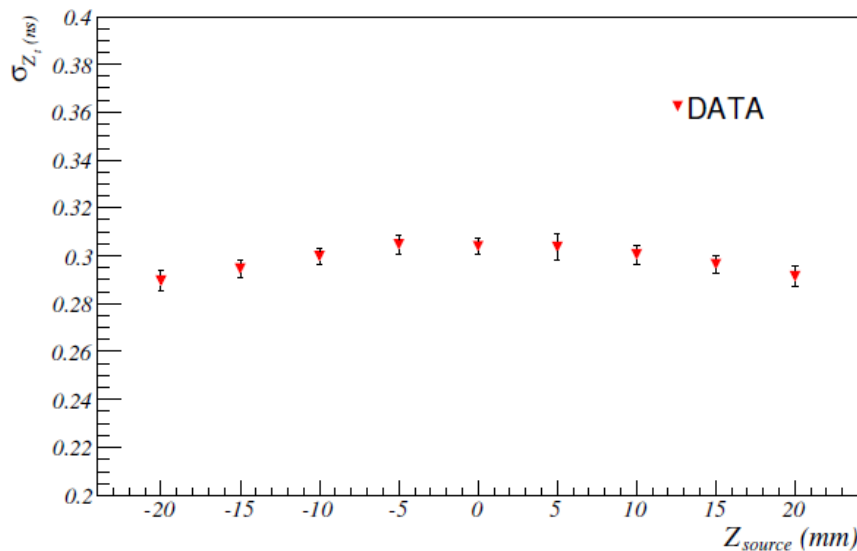


Figure 83 Résolution en temps pour un balayage des deux modules par pas de 5 mm.

Résumé des performances du micro TEP LXe : 2 modules en coïncidences

Les performances obtenues pour les deux modules en coïncidence sont donc :

- une résolution axiale $\sigma_z = 2.0 \pm 0.1$ mm, une meilleure résolution pourrait être obtenue en immergeant les PSPMT directement dans le xénon (estimation de l'ordre de 1.5 mm par Sébastien Jan dans sa thèse [25] qui l'a entièrement simulé),
- une résolution en énergie de $\sigma_E \cong 10.4$ %, c'est une estimation un peu pessimiste car comme on l'a vu avec la phase I (se référer à la discussion au paragraphe II.2.5.4 sous paragraphe « **La reconstruction et la résolution en énergie** ») on atteint les limites du modèle exponentiel qui au lieu de présenter une distribution plate indépendante de z montre une variation de l'ordre de 10% sur l'ensemble du module (correction nécessaire),
- une résolution en temps de $\sigma_t \cong 300$ ps, c'est 1.8 fois meilleur que pour la phase I (voir tableau 3). Cette fois-ci on a deux modules en coïncidence. Dans la phase I on faisait

une coïncidence entre un module et un cristal LYSO avec une moins bonne résolution. Dans la référence [74] la valeur moyenne de la résolution en temps est de 235 ps RMS. Pour avoir une résolution en temps optimale, tout comme pour avoir une résolution en énergie optimale, il est nécessaire de minimiser le nombre de photons UV absorbés dans le milieu avant d'être collectés par les PM. Dans notre cas, je vois deux solutions qui s'offrent à nous :

- soit immerger les PSPMT dans le xénon ce qui conduirait à améliorer aussi bien σ_E et σ_t que σ_z ,
- soit augmenter $\lambda_{ref,1,2}$ afin de réduire l'absorption des photons UV dans les guides mais dans ce cas-là, comme cela a été discuté dans ce paragraphe à l'alinéa « **Reconstruction et résolution en énergie avec deux modules en coïncidence** », on dégrade nécessairement σ_z ,

c'est pourquoi si le projet TEP LXe avait pu être poursuivi, l'étape suivante aurait été de travailler sur le système de photo détection avec en premier lieu l'immersion des PSPMT dans le xénon liquide. Ce qui n'est pas sans poser des problèmes techniques mais nous avons le soutien de la société Hamamatsu qui était confiante pour mener à bien cette expérience. Une autre solution à explorer (elle commençait alors à émerger sur le marché) était de changer de système de photo détection, pourquoi pas des SiPM.

II.2.6.4 La reconstruction d'images à partir des données expérimentales

Yannick Grondin a été en charge de cette reconstruction dans la partie de sa thèse que j'ai codirigée [68].

Échantillonnages et reconstruction d'images

Les données expérimentales ont été utilisées dans les programmes de reconstruction élaborés par Yannick Grondin [68] et Nicolas Gac [69] dans le cadre de leur thèse au sein de la collaboration ARCHITEP. Il s'est agi de reconstruire une image du « point source ^{22}Na » pour une localisation au milieu du champ de vue. La position $z_{\text{source}} = 0$ est donc celle de référence pour l'ensemble de l'étude présentée dans cette partie. L'image a été reconstruite à l'aide des

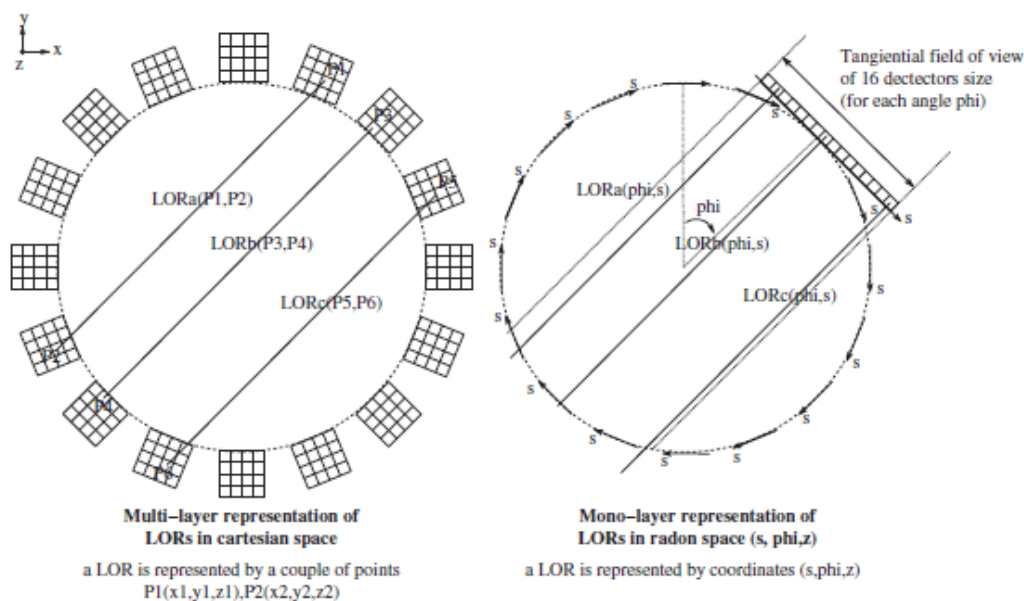


Figure 84 Cas du TEP LXe : représentation des LORs dans l'espace cartésien à gauche et dans l'espace de Radon à droite.

méthodes et algorithmes (ML-EM) résumés au paragraphe II.2.2.5 et plus amplement détaillés dans les références [75], [76] et [77].

Un sinogramme 2D a été rempli en utilisant les variables de Radon (s, ϕ) explicitées au paragraphe II.2.2.5 et qui identifient une LOR dans le plan transverse (voir Figure 18 page 53). Chaque sinogramme 2D correspond à une projection de la source dans un plan transverse identifiée par sa coordonnée z_{rec} calculée comme au paragraphe II.2.6.3 c'est-à-dire :

$$z_{rec} = \frac{y_{rec1}z_{rec2} - y_{rec2}z_{rec1}}{y_{rec1} - y_{rec2}}$$

Un pas d'échantillonnage de 1 mm dans la direction en z a été utilisé de façon à subdiviser le champ de vue axial en 50 coupes indexées de 1 à 50. En conséquence pour la reconstruction d'images, nous disposons d'un ensemble de 50 sinogrammes. La variable ϕ a été échantillonnée en tenant compte du nombre total de guides composant une couche de modules dans le cas d'un scanner complet (16 modules). Le nombre de projections est donc de 64 ce qui correspond au produit du nombre de guides de lumière (4 par couche) par le nombre de modules (16). Étant donnée la taille du champ de vue le nombre de LOR dans une projection (variable de Radon s) est de 16. En conclusion la taille du sinogramme est de $16 \times 64 \times 50$ suivant les directions s, ϕ et z comme cela est représenté sur la Figure 84. En réalité, une pratique courante pour la reconstruction d'images est d'entrelacer les lignes des sinogrammes ce qui a pour conséquence de diviser par deux le nombre de projections et de doubler l'échantillonnage des LORs parallèles. La taille du sinogramme devient donc $32 \times 32 \times 50$ suivant les directions s, ϕ et z .

Résolution axiale, radiale et tangentielle

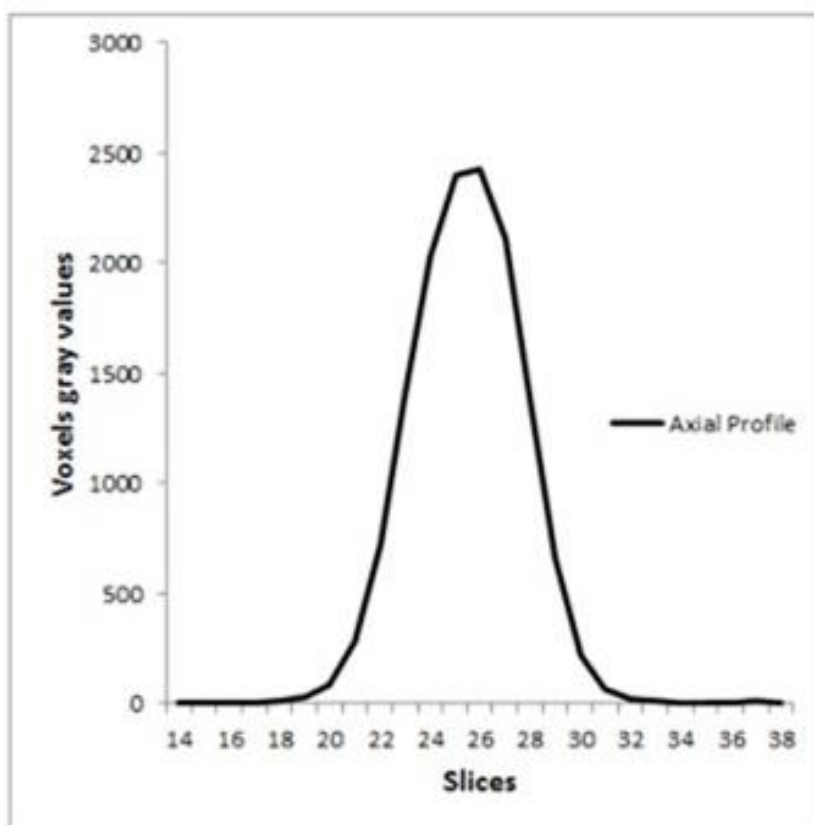


Figure 85 La source reconstruite représentée suivant un plan axial (haut) et un profil axial (bas).

Sur la Figure 85 et la Figure 86 sont respectivement représentées des images reconstruites de la source dans le plan axial et dans un plan perpendiculaire. L'axe horizontal représenté sur la Figure 85 correspond à l'axe des z des modules. Le profil linéaire également représenté sur cette figure montre que la source est bien reconstruite entre les plans de coupe étiquetés 25 et 26. Ce qui correspond bien à la définition du milieu du module puisqu'on a opéré une segmentation de l'axe des z en 50 divisions. Chaque division ayant eu lieu tous les 1 mm on en a déduit une résolution en z sur l'image de $\sigma_z = 2.20 \pm 0.03$ mm.

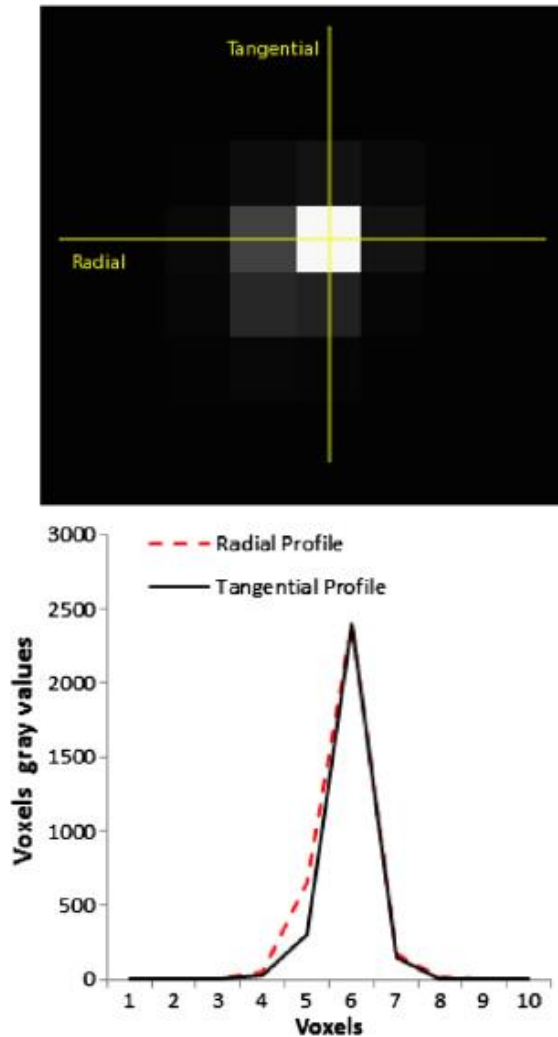


Figure 86 La source reconstruite représentée suivant un plan transverse (haut) et suivant un profil radial et tangentiel.

La Figure 86 montre les deux profils radial et tangentiel réalisés de la source. Avec une dimension du pixel de $2.5 \times 2.5 \text{ mm}^2$ les résolutions radiales et tangentielles ont été trouvées respectivement égales à $1.27 \pm 0.02 \text{ mm}$ et $1.13 \pm 0.01 \text{ mm}$.

Résumé et discussion autour de la pertinence des résultats

L'analyse des données expérimentales a donc conclu à des résolutions sur la reconstruction de l'image de la source pour une position au centre du champ de vue de :

$$\sigma_z = 2.20 \pm 0.03 \text{ mm}$$

$$\sigma_{\text{radial}} = 1.27 \pm 0.02 \text{ mm}$$

$$\sigma_{\text{tangential}} = 1.13 \pm 0.01 \text{ mm}$$

La pertinence de ces résultats est amplement discutée dans la publication que nous avons co-signée avec Yannick Grondin et Nicolas Gac [71]. Très brièvement, on peut souligner que plusieurs approximations ont été faites pour remplir les sinogrammes sur la base des coordonnées de Radon (coordonnées que requiert notre méthode de reconstruction ML-EM), à savoir :

- entrelacer des lignes dans le sinogramme,
- faire une correction d'arc [78],
- prendre une seule couche de guides de lumière pour échantillonner l'espace des projections,
- accepter d'avoir des données non reconstruites liées à la présence de zones mortes entre les blocs de détection.

La première de ces approximations est une approximation classique. Les deux suivantes ont relativement peu de conséquences. En revanche la dernière n'est pas anodine comme l'illustre la Figure 87.

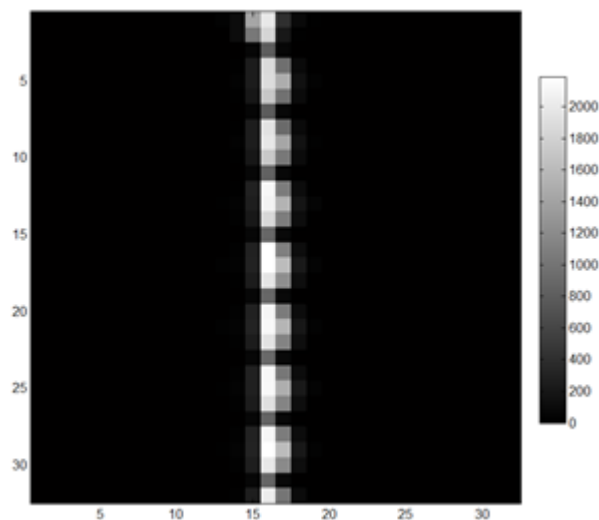


Figure 87 Le sinogramme associé à la reconstruction expérimentale de la source. Les données manquantes correspondent aux lignes en gris clair qui séparent l'hélice verticale des données. De plus on peut remarquer une légère translation par rapport à l'axe médian ce qui signifie que la source est très légèrement excentrée.

Il existe plusieurs méthodes pour tenter d'y remédier comme cela est exposé dans les références [79].et [80].

Dans la référence [79], Il s'agit d'un TEP pour l'imagerie du petit animal du type microPET II. Il s'agit de cristaux de LSO lus par des PM Hamamatsu H7546 64-canaux 90 détecteurs répartis radialement sur 3 couronnes de 30 détecteurs chacune. Pour la reconstruction d'image, des sinogrammes 3D sont remplis en utilisant notamment l'algorithme de reconstruction **MAP** (Maximum A Posteriori) où des corrections d'ordre géométrique sont introduites dans la modélisation pour compenser les zones mortes entre les blocs de détections. À la différence des méthodes statistiques classiques, l'approche bayésienne définit une densité de probabilité $p(f)$, appelée a priori, pour la densité de traceurs. Ainsi une densité peut être qualifiée de plus plausible qu'une autre selon sa probabilité $p(f)$. Une probabilité a posteriori $p(f/y)$ est également définie et utilisée comme critère de résolution du problème inverse par les méthodes MAP. Les

résultats obtenus dans [79] sont très encourageants et la qualité de reconstruction nettement améliorée.

Il est à noter également que les données expérimentales que nous avons utilisées ont un rapport signal sur bruit assez faible. Nous ne disposons que de 600 000 événements. Une critique qu'on peut faire à l'algorithme ML – EM que nous avons utilisé est une amplification du bruit avec les itérations. On peut alors soit arrêter avant la convergence et faire du post filtrage soit utiliser des méthodes dites de régularisation [81] en incluant par exemple des aprioris de lissage (cf algorithme MAP défini au paragraphe précédent) ou encore utiliser des corrélations locales introduites par la paramétrisation de l'image : les blobs à la place des voxels. La fonction de base communément utilisée dans la paramétrisation de l'image est le voxel qui n'est autre qu'un cube élémentaire. Mais d'autres volumes élémentaires existent comme les blobs, ce sont des fonctions à symétrie sphérique qui sont une généralisation de la fenêtre de pondération de Kaiser-Bessel [69] .

On peut comparer maintenant les résolutions obtenues sur la reconstruction d'image aux résolutions exposées au paragraphe II.2.6.3 qui découlent de l'analyse purement physique des données du TEP LXe. La résolution radiale de 2.2 mm sur l'image est en bon accord avec celle trouvée grâce au modèle exponentiel. En revanche les résolutions radiales et tangentielles sont assez optimistes. En effet les guides de lumière ayant un côté de dimension 5 mm le sigma associé à une distribution uniforme sur cette fenêtre pourrait être estimé à $\frac{5}{\sqrt{12}} = 1.44 \text{ mm}$. Ce qui est la valeur théorique la meilleure qu'on puisse espérer atteindre. Cet écart entre la valeur mesurée et la valeur théorique que nous venons de définir nous estimons qu'il peut être principalement incriminé à la position tout particulièrement favorable de la source placée au centre du champ de vue. Dans la littérature, on peut lire qu'il est en effet préférable d'estimer les résolutions spatiales avec des sources placées en dehors du champ de vue pour éviter ce biais [82]. Dans notre cas précis cela nous était parfaitement impossible car il s'agit d'un prototype équipé seulement de deux modules dont on cherchait à évaluer la faisabilité avant d'envisager un prototype à une échelle supérieure avec un plus grand nombre de modules.

II.2.7 Les performances du prototype TEP LXe versus celles des autres projets TEP dont la conception inclut la mesure de la DOI

Les résultats du μ TEP LXe que nous avons obtenus peuvent être comparés avec l'ensemble des PET que j'ai répertoriés au paragraphe II.2.3 page 63 de ce document. Il s'agit de caméras ou de prototypes de caméra et qui se proposent de faire une mesure de la DOI. J'ai distingué dans mon tableau les deux types de géométrie radiale ou axiale. Je précise s'il s'agit de résultats expérimentaux sur une caméra complète ou sur un nombre restreint de modules (cela concerne les prototypes en développement) ou encore si il s'agit de mesures obtenues en simulation (pas encore mesuré sur un prototype). Certaines cases restent vides car je n'ai pas trouvé dans la littérature de valeur pour les compléter. **Les valeurs exprimées sont en RMS et non FWHM.**

Il est indubitable que le μ PET LXe présente une excellente résolution en temps, en revanche la résolution axiale serait à améliorer pour le rendre compétitif. Il est important de noter qu'en ce qui concerne les résolutions spatiales axiales et transverses que chacun des deux modules de la phase II était équipé de guides $5 \times 2 \text{ mm}^2$. Nous ne disposons pas d'une paire de guides $2 \times 2 \text{ mm}^2$. Les résultats de la phase I montrent que la résolution spatiale en x et en y est directement liée à la taille des guides ($\sigma_{x,y} = \frac{\text{taille du guide}_{x,y}}{\sqrt{12}}$). Avec des guides $2 \times 2 \text{ mm}^2$ on aurait obtenu une résolution de 0.6 mm comme en simulation. L'écart constaté entre les résultats de simulation et les résultats expérimentaux pour la résolution spatiale axiale s'explique en grande partie par le fait que le photo détecteur utilisé n'est pas immergé dans le xénon. Il aurait été tout à fait possible expérimentalement de le faire sans rencontrer d'obstacle majeur. Il aurait été ensuite intéressant de passer à une coïncidence mettant en jeu 4 modules. Cela aurait demandé la conception d'un nouveau cryostat en forme d'anneau, ce qui techniquement n'est pas une tâche insurmontable, pas de point bloquant. Cela aurait demandé une nouvelle implication importante des services techniques du laboratoire mais il a été décidé que le projet s'achève en 2009 avec les résultats publiés de la phase II.

					Résolution spatiale			Résolution en énergie	Résolution en temps	
					Radiale	Tangentielle	Axiale			
Géométrie radiale	Cristaux	Structure Phoswich	ClearPET Cristal Clear coll. [83] (2005) [84] (2007) [85] (2011)	Caméra Complète Res. exp.	0.55 mm à 1.06 mm	0.55 mm à 1.06 mm	1.36 mm	LSO 13 % LuYAP 14 %	LSO 4.3 ns LuYAP 4.9 ns	
		Lecture double système de photo détection	Y. Yang et al [42] (2008)		0.37mm à 0.67 mm		0.83mm	6.27 %	3.76 ns à 16.73 ns	
		Lecture avec discrétisation	Micro PET II [86] (2003)	Caméra Complète Res. exp.	0.35 mm à 0.63 mm	0.5 mm	0.60 mm			
Géométrie axiale	Cristaux		HPD - PET L. Vilardi et al. [50] (2009)	1 module Res. exp.			4.1 mm	3.34 %		
	Cristaux		AX-PET A.Braem et al. [87](2011) [88](2012)	2 modules en coïnc Res. Exp.	0.86 mm	0.86 mm	0.63 mm	5 %	0.112ns [89]	
	Cristaux		D. Brasse et al. [52] (2013)	16 modules en coïnc. Res. simu			1 mm			
	Xénon liquide			μPET LXe S. Jan [25] (2002)	1 module Res. Simu.	0.55 mm	0.55 mm	0.9 mm	5.5%	
				μPET LXe ML. Gallin et al [67] (2009)	1 module Res. exp	1.4 mm (guides 5 × 2 mm ²) 0.6 mm (guides 2 × 2 mm ²)	0.6 mm	2.5 mm	10.4 %	0.550 ns
				μPET LXe S. Jan [25] (2002)	Caméra complète Res. Simu.	0.66 mm à 0.68 mm	0.68 mm à 0.76	0.9 mm	6.1%	
				μPET LXe Y. Grondin [68] (2008)	Caméra Complète Res. Simu	0.62 mm à 0.72 mm	0.62 mm à 0.72 mm	1.7 mm à 1.8 mm		
			μPET LXe ML. Gallin et al [71] (2012)	2 modules en coïnc Res. exp.	1.27 mm	1.13 mm	2.2 mm	10.4 %	0.300 ns	

Tableau 4 Comparaison des performances de différents TEP en fonction des options technologiques et géométriques _ Résultats dérivés de mesures expérimentales ou de simulation, résolutions exprimées en RMS.

II.2.8 Résumé et synthèse de mon implication dans le projet

En TEP, l'enregistrement d'un événement correspond à la détection simultanée (détection en coïncidence) des deux photons γ d'annihilation provenant de la désintégration β d'un traceur radioactif préalablement injecté au patient (généralement Fluoro Desoxy Glucose FDG). Le point d'émission des photons dans la tumeur qu'on souhaite imager se situe à l'intersection des LOR (Line Of Response).

Les propriétés de scintillation du xénon sont remarquables de par sa rapidité et de par son intensité, meilleures que celle de l'NaI, ce qui le rend très compétitif dans ce domaine d'application. Les cristaux habituellement utilisés tels que le LSO, disposés radialement (géométrie pointante), sont remplacés ici par des modules de xénon liquide disposés axialement. Cette géométrie innovante donne accès à la profondeur d'interaction (DOI) ce qui permet d'obtenir une meilleure reconstruction d'image. Chaque module est équipé d'une matrice de guides de lumières dans le plan (x,y). La difficulté réside dans le fait que la température est de 165K et que la scintillation a lieu à 178 nm. La lumière est collectée aux extrémités des guides par des photomultiplicateurs à localisation (PSPMT-Hamamatsu). Le repérage du guide de lumière touché au sein de la matrice permet une localisation en x et en y alors que la mesure d'asymétrie sur les signaux recueillis à chacune des extrémités permet d'accéder à la troisième coordonnée z.

J'ai développé un logiciel de simulation Monte-Carlo de propagation de la lumière dans les guides et de localisation par couplage avec les photo-multiplicateurs à localisation. J'ai également mis au point un modèle pour cette propagation basé sur la longueur d'atténuation. Ce modèle permet de caractériser un guide avec seulement deux paramètres. J'ai aussi écrit avec ROOT les programmes permettant l'analyse des données expérimentales et de simulation afin de pouvoir conclure sur les performances du détecteur ainsi que sur la validité du modèle de propagation.

J'ai dirigé une équipe technique de 6 personnes composée d'ingénieurs et de techniciens en électronique, en mécanique (spécialisés en cryogénie) et en instrumentation. Ensemble nous avons construit deux bancs de tests (phase I : faisabilité : un seul module, phase II : mini TEP avec 2 modules en coïncidence). Il nous a fallu concevoir:

- la chaîne de cryogénie (station de liquéfaction du xénon à 165°K – cryostat),
- deux modules μ TEP,
- des guides de lumières et donc sélectionner un matériau réfléchissant en collaboration avec les services techniques du CERN et mettre au point une technique de pliage toute particulière,
- caractériser l'opto-électronique (lecture guides par PM à localisation à 178 nm – test d'APD),
- développer la chaîne de lecture électronique des modules μ TEP - électronique discrète puis intégrée avec la conception d'un ASIC (Application-Specific Integrated Circuit).

J'ai aussi encadré la partie expérimentale de la **thèse de Yannick Grondin** (collaboration ARCHITEP LPSC (ML Gallin-Martel)/TIMC (L. Débat) /GIPSA LAB (M. Devignes - S. Mancini)) soutenue en 2008. Yannick Grondin a continué en tant que postdoc en 2009 sous ma direction au LPSC. Yannick Grondin dans son travail de thèse a participé à l'analyse des données et a mis en place une chaîne de simulation du scanner TEP LXe complet (16 modules) :

- implantation de la géométrie du TEP LXe dans GATE (code basé sur GEANT 4 – auteur Sébastien Jan thésard groupe TEP LXe sous la direction de J. Collot de 1999 à 2002 Réf : Jan S., Collot J., Gallin-Martel M.L., Martin P., Mayet F. et al “*GePEToS: A Geant4 Monte Carlo Simulation Package for Positron Emission Tomography*” *IEEE Transactions on Nuclear Science* **52** (2005) 102-106,)
- tri des coïncidences,
- remplissage du sinogramme,
- reconstruction d’images.

Ce travail de simulation que j’ai dirigé m’a permis d’être membre de la collaboration GATE jusqu’en 2010.

Au cours de cette activité j’ai aussi encadré des stagiaires de niveau master et le dispositif expérimental a aussi servi de cadre à des travaux pratiques pour les étudiants de l’Université Joseph Fourier que j’ai accueillis.

En conclusion de ce projet, 3 articles dont 2 en tant que premier auteur ont été publiés dans des revues à comité de lecture, 3 articles ont été soumis à des conférences dont 1 en tant que premier auteur et j’ai donné un séminaire invité au LAPP d’Annecy.

Le projet TEP LXe s’est achevé en 2009 avec les résultats de la phase II soit :

- l’estimation d’une résolution spatiale de l’ordre de 2.2 mm RMS, 1.3 mm RMS et 1.1 mm RMS respectivement dans les directions axiale, radiale and transaxiale ainsi qu’une résolution en temps de 300ps,
- la reconstruction d’images d’une source placée au centre du dispositif TEP configuration 16 modules à partir des données expérimentales acquises avec un banc de test constitué par deux modules en coïncidence.

TraDeRa

**Conception d'un profileur de faisceaux pour le
contrôle en ligne de la radiothérapie**

II.3 Etude d'un profileur de faisceaux pour le contrôle en ligne de la radiothérapie : détecteur TraDeRa.

II.3.1 Introduction

En 2009 a été initiée une collaboration entre le LPSC (Y. Arnoud, responsable projet pour le LPSC) et le service de radiothérapie du CHU de Grenoble, (INSERM U836, équipe 6, Grenoble Institut Neurosciences J. Balosso et J-Y Giraud) pour le développement d'un détecteur de mesure des caractéristiques d'un faisceau de rayons X, utilisé pour le traitement des cancers.

La radiothérapie conventionnelle utilise des faisceaux de photons X, jusqu'à 25 MeV, pour irradier en profondeur les tissus cancéreux. Dans ce domaine en constante évolution, l'utilisation de collimateurs multi lames permet de rendre conforme la forme du faisceau conique à celle de la tumeur. Le collimateur multi-lames sert aussi à moduler dynamiquement l'intensité du faisceau afin que l'énergie déposée dans les tissus cancéreux soit la plus uniforme possible, tout en épargnant les tissus sains environnants. La position des lames qui bougent au cours du temps va suivre la prescription du *programme de planification de traitements*, utilisé en clinique pour modéliser le dépôt de dose dans les tissus d'après les clichés anatomiques. Cette nouvelle technique est beaucoup plus sensible à des écarts entre la position planifiée et la position effective des lames.

Le groupe **DAMe** (**D**éveloppement et **A**pplications pour le **M**édical) a initié le développement d'un détecteur gazeux (**TraDeRa** : **T**ransparent **D**etector for **R**adiotherapy) à transmission pour le contrôle en temps réel de la position des lames, en mettant l'accent sur la transparence (mesurer en atténuant au minimum le faisceau), la résolution spatiale (de l'ordre du millimètre au point de prescription du dépôt de dose), la simplicité de mise en œuvre, et la tenue dans le temps à l'irradiation intense.

Je participe à ce projet depuis 2010. Mon intégration dans ce projet fait suite à l'expérience acquise précédemment dans le développement d'un μ PET LXe dont j'étais la responsable.

Après une introduction sur le contexte dans lequel il s'inscrit, je décrirai le prototype de détecteur TraDeRa à l'échelle $\frac{1}{4}$ qui a été conçu au LPSC et testé au CHU de Grenoble. Je détaillerai ma participation au projet liée notamment à la problématique de la calibration électronique et de la calibration en dose de TraDeRa $\frac{1}{4}$. Enfin je conclurai sur les performances mesurées expérimentalement et discuterai des perspectives de valorisation du détecteur actuel et des versions futures.

II.3.2 Le projet Profileur de faisceaux : le contexte.

II.3.2.1 La radiothérapie dans le traitement du cancer

La radiothérapie est une modalité de traitement du cancer. Elle consiste à exposer les cellules cancéreuses d'une tumeur à des rayonnements pour empêcher leur multiplication et les détruire. En effet, les rayonnements abîment les cellules essentiellement au niveau de leur ADN (Acide DésoxyriboNucléique), c'est-à-dire de la carte d'identité des cellules. L'ADN se trouve dans le noyau de chaque cellule du corps. Quand l'ADN est abîmé, les cellules ne peuvent plus se multiplier et finissent par mourir. Cette destruction n'est pas immédiate, elle se produit quand les cellules sont amenées à se diviser. Les rayonnements sont produits soit par des accélérateurs de particules, soit par des sources radioactives. C'est ce qu'on appelle "l'irradiation" de la tumeur.

Environ 60 à 70% des patients atteints d'un cancer bénéficient de la radiothérapie, le plus souvent en association avec d'autres traitements (chirurgie, chimiothérapie). Son indication thérapeutique dépend de la localisation du cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient. Un service de radiothérapie est équipé en général de plusieurs accélérateurs de particules et parfois d'une salle de curiethérapie de haut débit. C'est le cas au CHU de Grenoble avec lequel nous avons collaboré.

La salle de curiethérapie est réservée à des traitements particuliers (gynécologiques par exemple). Certains traitements de radiothérapie externe peuvent se conclure par une séance de curiethérapie unique. La curiethérapie est une radiothérapie interne consistant à approcher au plus près la source radioactive (en général une source beta) de la tumeur. C'est une méthode légèrement invasive adaptée à des tumeurs bien localisées mais difficilement sécables.

La majorité des cancers se traite avec des photons produits par des accélérateurs de particules. Le nombre de séances est d'une vingtaine environ, tout dépend évidemment du type de cancer. Le fractionnement permet en effet une réponse différentielle avantageuse entre les tissus sains et les tissus tumoraux, afin de maximiser la probabilité de contrôle tumoral et de minimiser la probabilité de complications sur les tissus sains.

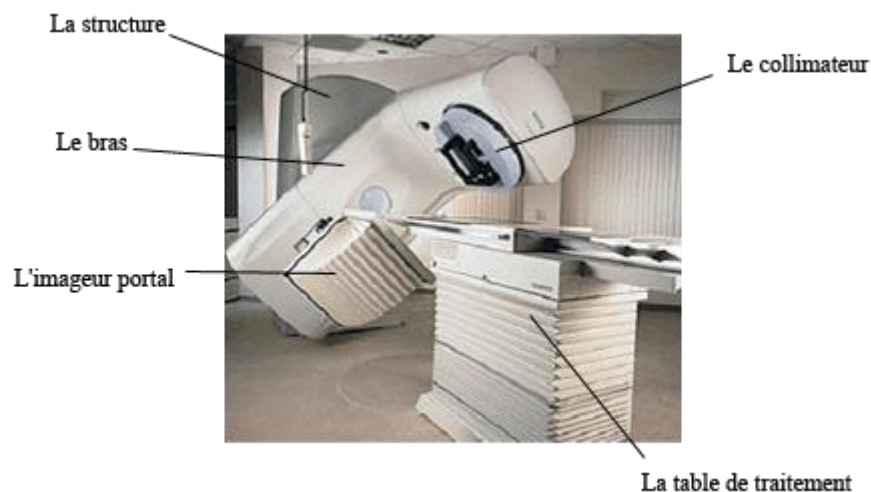


Figure 88 Accélérateur Siemens Primus et table Siemens ZXT

Un accélérateur de particules, tel qu'on peut le trouver dans un service de radiothérapie, est représenté sur la Figure 88. Cette machine se décompose en plusieurs parties :

- la structure ou bâti,
- le bras pouvant effectuer une rotation de 360°,
- un collimateur constitué de mâchoires associé à un ensemble de fines lames,
- un imageur portal (en option) permettant de faire des clichés radio,
- la table de traitement sur laquelle prendra place le patient,
- et l'accélérateur lui-même dont je vais maintenant détailler le fonctionnement.

II.3.2.2 Le principe de fonctionnement des accélérateurs de particules et les problématiques liées à radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI)

Pendant longtemps on a utilisé des sources de ^{60}Co dont l'énergie est de 1,25 MeV. Le principe des accélérateurs est de produire un spectre de photons de bremsstrahlung dont l'énergie varie de zéro à l'énergie cinétique maximale des électrons accélérés. Par un jeu d'absorption dans la cible de production, cette énergie est maximale au-dessus de 1 MeV, ce qui permet d'avoir un maximum de dépôt de dose au-delà de 2 cm en profondeur dans les tissus, et donc de minimiser les effets secondaires cutanés. La contrepartie est le coût élevé de ces machines, ce qui stimule l'intérêt des industriels

II.3.2.2.1 Les accélérateurs de particules de radiothérapie

Le premier maillon de la chaîne est le canon à électrons voir Figure 89. De manière très schématique son fonctionnement est le suivant : c'est le chauffage d'une plaque, la cathode, grâce à un filament, dans une cavité sous vide qui va permettre d'expulser des électrons. Le flux d'électrons sortant du canon va rentrer dans une section cylindrique en cuivre formée de cavités, se terminant par une partie torique appelée déviation qui aura pour but de sélectionner l'énergie souhaitée. Pour accélérer les particules, une onde radiofréquence UHF à haute puissance est nécessaire et doit être injectée dans la section accélératrice. Deux types d'accélérateurs sont sur le marché. On parle souvent de machine à magnétron ou à klystron. Le magnétron est un tube électronique sous vide qui va permettre de créer et d'amplifier (2MW environ) une onde sinusoïdale : c'est un oscillateur, amplificateur. Il a juste besoin d'une tension importante, fournie par un modulateur, pour fonctionner. Le klystron, lui, est bien plus puissant que le magnétron (7.5MW) mais nécessite un apport d'UHF. Un émetteur « pilote » de faible puissance (100W) sera nécessaire pour l'exciter correctement. Le klystron ou le magnétron sera donc alimenté par une source de haute-tension pulsée, générée par le modulateur. Celui-ci fonctionne suivant le principe d'une charge et décharge d'un ensemble de capacités et de selfs appelé réseau PFN. Le but est d'obtenir un faisceau le plus homogène possible pour l'énergie sélectionnée souhaitée. La déviation à 270° va sélectionner et filtrer l'énergie grâce à un électro-aimant dont les pôles vont se situer de chaque côté de celle-ci. L'ampérage circulant dans les bobines va fixer l'énergie souhaitée et focaliser le faisceau en sortie. Le faisceau électronique doit subir quelques transformations afin de répondre aux exigences de traitement en radiothérapie. Il doit être symétrique et homogène. Une cible en tungstène est placée sous le faisceau primaire, voir Figure 90, les électrons la frappant vont créer un rayonnement photon. Un cône égalisateur va permettre de rendre le faisceau homogène. Une chambre d'ionisation contrôle le débit, l'homogénéité et la symétrie du faisceau de sortie. Les machines modernes sont de plus en plus équipées de collimateurs multi lames appelés **MLC** (M.L.C. : multileaf collimator) voir Figure 88 et Figure 91.

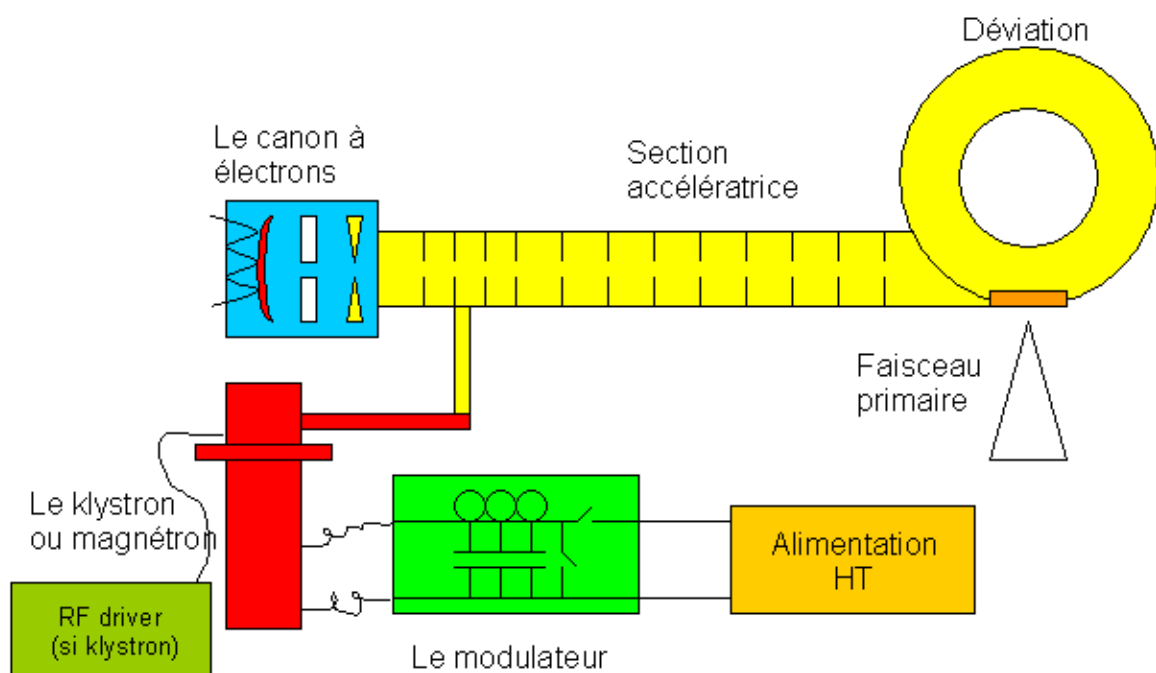


Figure 89 Schéma de principe de l'accélération des électrons

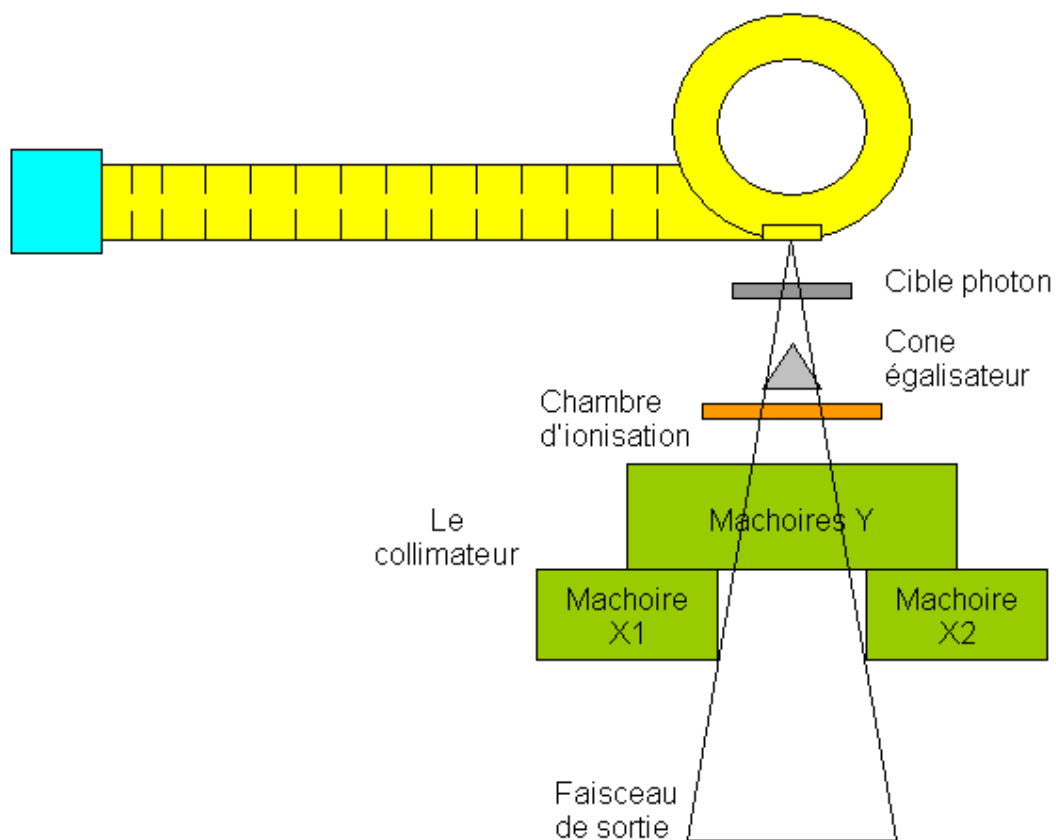


Figure 90 Schéma de principe de production du faisceau de photons

II.3.2.2.2 La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)

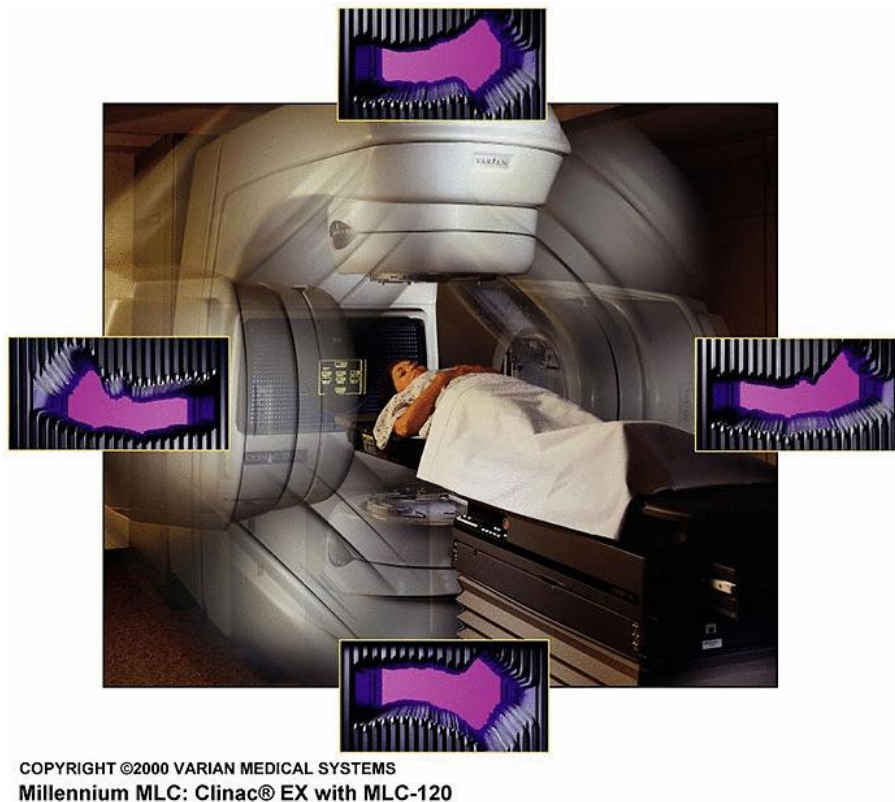


Figure 91 Illustration d'un collimateur multi lames (cliché Varian)

La **RCMI** (ou Intensity Modulated Radio Therapy, **IMRT**) est une nouvelle technique qui offre la possibilité d'irradier certaines localisations cancéreuses avec une plus grande précision que la radiothérapie utilisant une modulation statique du faisceau permettant de diminuer la dose délivrée aux tissus sains de voisinage, ceci grâce :

- aux mouvements permanents et vitesses variables d'un collimateur multi lames qui permettent de varier l'intensité et la géométrie du rayonnement pendant la séance ;
- un système informatique de calcul de doses, « dosimétrie inverse » qui permet de proposer la meilleure technique pour répondre aux critères fournis : dose nécessaire à délivrer sur la tumeur et dose à ne pas dépasser pour les organes de voisinage.

Ainsi, la dose d'irradiation s'adapte parfaitement à la forme complexe du volume tumoral à traiter, qu'il soit convexe ou concave.

En pratique, on va distinguer la modulation d'intensité par déplacement discontinu des lames (**mode statique** dit « step and shoot ») et la modulation d'intensité par déplacement continu des lames (**mode dynamique**). En mode statique, Il s'agit de la superposition de champs de formes complexes avec déplacement discontinu des lames et arrêt d'irradiation du faisceau entre deux mouvements des lames. En mode dynamique, lors d'une modulation d'intensité par glissement des lames ("sliding window"), les lames du collimateur multilames se déplacent de façon continue au cours de l'irradiation, avec un contrôle et une synchronisation permanents du débit de dose et de la vitesse des lames. Le mouvement de chacune des lames se fait de manière indépendante et à vitesse variable. L'émission de rayonnement est continue pendant le déplacement des lames, la précision du positionnement des lames est donc crucial. Une erreur de positionnement de 1 mm sur une fenêtre d'ouverture de 1cm peut produire une variation de dose de 10 %, comme on peut le voir sur la Figure 92.

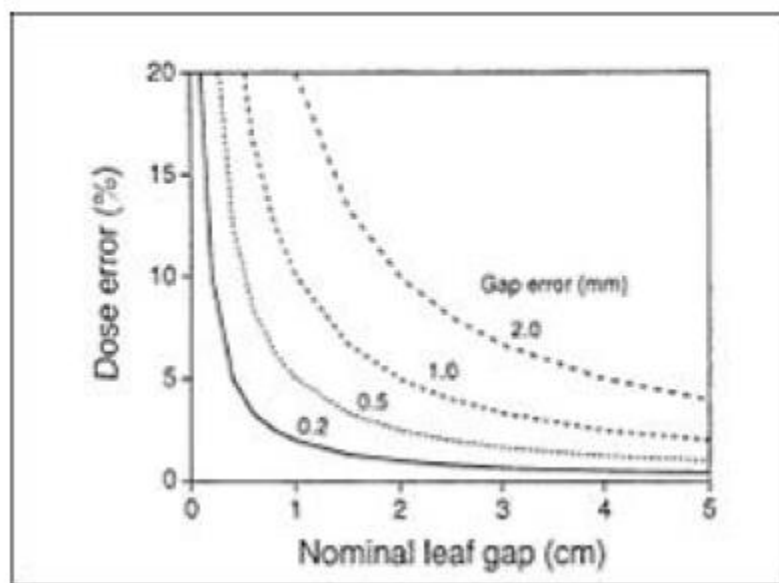


Figure 92 Influence de l'erreur de positionnement des lames du collimateur multilames sur la dose délivrée en mode dynamique.

L'acte de radiothérapie doit être extrêmement précis. C'est une séquence complexe de procédures et de calculs (modélisant la balistique des faisceaux ainsi que la dose). Il s'agit de piloter une machine extrêmement sophistiquée qui vise à délivrer de la manière la plus précise possible une dose prescrite de rayonnements ionisants au volume tumoral, en épargnant les tissus sains avoisinants. **En pratique tout surdosage supérieur à 5 % est susceptible d'entraîner des complications cliniques sévères et tout sous-dosage en deçà de 95% peut rendre le traitement inefficace.**

Plusieurs acteurs jouent un rôle clef dans la mise en œuvre de l'acte :

- le radiothérapeute qui définit le volume à irradier, la dose à délivrer ainsi que les organes et tissus à protéger à partir d'images type scanner X, IRM ou même TEP ;
- la personne spécialisée en radio-physique médicale (PSRPM, encore appelée radiophysicien) qui garantit que la dose de rayonnements reçue par les tissus tumoraux correspond à celle prescrite par le radiothérapeute ;

- le manipulateur qui réalise l'irradiation selon le plan de traitement planifié.

Ces personnes doivent être informées du bon déroulement du plan de traitement d'où l'importance du contrôle qualité.

II.3.2.3 Le problème des systèmes de contrôle et les solutions proposées – état de l'art et présentation globale du projet TraDeRa.

La mise en œuvre de nouvelles techniques d'irradiation en radiothérapie, comme le masquage dynamique du faisceau (que nous venons d'évoquer au paragraphe précédent), permet donc un dépôt de dose plus précis au niveau des tissus à traiter. Ces techniques pointues nécessitent la mise en place de nouveaux systèmes de contrôle. Il est important de noter qu'à ce jour, des dispositifs de contrôle ne sont pas présents sur les machines commerciales. Il existe uniquement des procédures de contrôle qualité qui sont mises en œuvre dans les centres de radiothérapie qui possèdent ce type d'appareillage. Néanmoins, face à la complexité croissante des traitements, et aux quelques accidents de sur-irradiations passés, l'**IRSN** (Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire) a imposé la mise en place de nouveaux contrôles de dosimétrie in vivo. C'est donc dans ce contexte que l'idée de développer un détecteur, TraDeRa, pour le contrôle en ligne est née.

II.3.2.3.1 Le contrôle de qualité de l'accélérateur et du collimateur multilames tel qu'il est pratiqué actuellement dans les centres.

Il existe un ensemble de procédures qui sont régulièrement actualisées pour vérifier le bon fonctionnement du dispositif. Le débit de dose, l'homogénéité et la symétrie du faisceau sont contrôlés en continu pendant toute l'irradiation du patient par une chambre d'ionisation à transmission constituant le moniteur. Celle-ci est placée dans le champ entre le cône égalisateur et le collimateur secondaire. Pour la sécurité du patient, deux chambres d'ionisations reliées à deux systèmes de lecture indépendants sont utilisées. Les deux chambres sont constituées par l'intérieur d'une cavité scellées afin de garantir une réponse des chambres indépendante la température et à la pression. La réponse des chambres au débit de dose s'exprime en **unité moniteur (UM)**. L'unité moniteur est une unité machine qui fixe la durée de l'irradiation, donc la quantité de dose délivrée. La sensibilité électronique des chambre est ajustée pour que 1 UM corresponde à une dose de 1 cGy déposée dans un fantôme d'eau à une profondeur de référence, sur l'axe de champ, pour une taille de champ de 10x10 cm² à la distance source-point de référence de 100 cm.

Parmi les procédures de contrôle qualité, il y a **la mesure du « top »** qui permet de vérifier la stabilité de la dose délivrée par l'appareil de traitement (**accélérateur linéaire**), c'est-à-dire que pour un nombre d'unité moniteur, l'appareil délivre toujours la même dose (à 2% près). **Cette mesure est réalisée quotidiennement** pour tous les appareils et pour toutes les énergies de faisceau, **avant le traitement des patients**. Pour réaliser la mesure du « top », on utilise une chambre d'ionisation reliée à un électromètre (permettant d'avoir une charge collectée importante pour minimiser les incertitudes sur les mesures), et placée dans un fantôme équivalant eau ou une « boîte à top ». Les conditions de distance source-chambre, la taille de champ, le nombre d'UM délivrées et la profondeur dans le fantôme, doivent être identiques lors de chaque mesure. La linéarité de la réponse de la chambre en fonction du nombre d'UM est un autre type de vérification effectué de manière semestriel.

Des tests sont aussi pratiqués sur les **collimateurs multilames** à une certaine fréquence et nécessitent un certain matériel... [90]

Ces tests portent sur [90] :

- le centrage du collimateur multilames par rapport à l'axe central du collimateur (**fréquence semi-annuelle** - utilisation de **densitomètre film X-OMAT V** commercialisé par Kodac),
- correspondance champ irradié, champ lumineux (**fréquence mensuelle** – utilisation de films radiosensibles Gafchromics plus de détails sur l'utilisation de ces films au paragraphe II.3.5.3),
- exactitude et répétabilité du positionnement des lames (**fréquence mensuelle** – utilisation de **papier millimétré**),
- alignement des bancs de lames et orthogonalité par rapport aux mâchoires Y (voir Figure 90 pour position mâchoires Y **fréquence semi-annuelle ou après toute intervention machine** utilisation de **densitomètre film X-OMAT V**),
- affaissement des bancs de lames (**fréquence semi-annuelle ou après toute intervention machine** - utilisation de **papier millimétré**),
- fuites inter-lames (afin de limiter les fuites entre les lames adjacentes, les lames s'emboîtent les unes dans les autres selon un mode « tenon et mortaise », en modulation d'intensité statique, cette géométrie particulière peut provoquer des sous-dosages au niveau des jonctions de 2 segments adjacents - **fréquence semi-annuelle ou après toute intervention machine** utilisation de **densitomètre film X-OMAT V**)

L'application de l'ensemble de ces procédures peut s'avérer long, fastidieux et relativement peu précis. Les fréquences auxquelles elles sont réalisées pas assez élevées par rapport aux risques de dysfonctionnement de l'accélérateur ou du collimateur multilames. Ces fréquences peuvent aussi varier si on est en mode statique ou dynamique. En mode dynamique, on fera un test de stabilité du repositionnement des lames : le test de la fenêtre glissante ou « top dynamique » dont l'objectif est de déterminer la stabilité du repositionnement des lames à partir d'une mesure de dose (utilisation chambre d'ionisation). Le bras de l'accélérateur sera positionné à 0° et 180° pour la mise en évidence d'un jeu éventuel sur les lames et à 90° et 270° pour juger de l'influence de la gravité sur le positionnement des lames.

II.3.2.3.2 Vers des développements pour le contrôle en ligne : le détecteur TraDeRa.

À ce jour, seulement deux systèmes sont commercialisés : la chambre de David de la société PTW et le détecteur Compass de la société IBA. Bien que présents sur le marché, ils sont encore très peu utilisés en pratique clinique. La chambre de David est apparue sur le marché en 2007, c'est une chambre à fil monodimensionnelle alors que le détecteur que nous visons devrait permettre une mesure bidimensionnelle sur une large surface de l'ordre de 30×30 cm². Le détecteur Compass est apparu en 2008, c'est une matrice de 40×40 chambres d'ionisation, la principale critique qu'on peut lui faire concerne l'atténuation qui n'est pas uniforme mais varie de 3.5% à 5%.

Dans ce contexte, nous proposons au LPSC le développement d'un détecteur pour la mesure en temps réel de la forme du faisceau de photons en sortie d'accélérateur, en amont du patient. Il validera la conformité de l'irradiation au « plan de traitement » initialement prévu par le

médecin, aussi bien de par la forme du faisceau en sortie du collimateur multi lames que de par la mesure de la dose associée.

Ce projet a reçu l'aval du conseil scientifique du laboratoire au printemps 2009. Il a comporté une première série de mesures qui a démarrée en 2009 avec l'ancien profileur de faisceau de l'expérience Graal du LPSC, en utilisant les accélérateurs du service de radiothérapie du CHU de Grenoble. La deuxième étape qui a débuté en janvier 2010 a consisté en la conception d'une platine pour tester les différentes approches technologiques. Au vu des résultats, un prototype opérationnel a été réalisé et testé intensivement en conditions réelles au service de radiothérapie sur la période 2010-2012. Il a fait l'objet d'un dépôt de brevet. Fin 2013, un troisième prototype a été conçu, il possède une électronique intégrée permettant de lire simultanément 324 voies, il a pu être mécaniquement inséré dans des supports standards existants sur les têtes d'accélérateurs. Il a permis la mesure en ligne du faisceau en amont du patient. Il est le premier de nos prototypes qui répond au cahier des charges exigeant que nous nous étions fixé au début du projet en 2009 avec notamment :

- une bonne transparence, de façon à limiter la production d'électrons de contamination,
- un poids faible pour ne pas perturber le mouvement de rotation du bras de l'accélérateur,
- une résolution spatiale de l'ordre du millimètre sur le positionnement des lames.

Pour mener à bien ce projet nous nous sommes inscrits de 2009 à 2014 dans le cadre **du projet national INSPIRA** (sûreté des procédés en installations en radiothérapie), financé par **OSEO** (4 millions d'euros, dont ~180 k€ pour le LPSC), cela représente un consortium de 3 industriels et 10 partenaires scientifiques et cliniques. L'étude du profileur est faite à l'aide de simulations Geant4 et PENELOPE, les tests des prototypes se font au CHU. Depuis fin 2014 nous travaillons à la valorisation de notre dernier prototype 324 voies qui représente l'échelle $\frac{1}{4}$ du détecteur final, dont un premier prototype échelle 1 soit 1600 voies a été envoyé en fabrication début 2015, et a été testé à réception courant 2015. Cette valorisation se fait dans le cadre la structure **SATT GATE1** de **Grenoble INP**.

II.3.3 Le principe de fonctionnement du détecteur TraDeRa

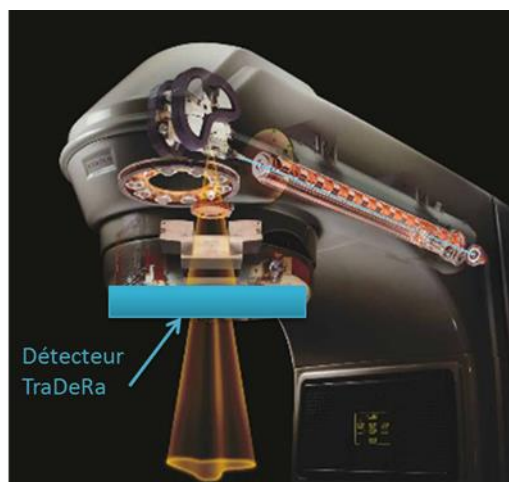


Figure 93 Appareil de radiothérapie externe de type CLINAC 600.

Il s'est agi de réfléchir à un système très compact facile d'utilisation, pouvant venir se fixer sous la tête d'un accélérateur de radiothérapie en amont du patient. L'objectif était de concevoir un détecteur adapté au contrôle qualité en radiothérapie permettant de mesurer les caractéristiques en 2D du faisceau. L'équipe DAME a concentré ses réflexions sur la conception d'une matrice 2D de détecteurs couplée à une électronique de lecture et à un système d'acquisition.

Une première approche a consisté en la mise en œuvre d'un détecteur de traces, avec amplification, type Micromégas. Il existait en effet un savoir-faire au LPSC. C'est une technologie déjà mise en œuvre pour l'expérience MIMAC. Cependant le débit attendu en radiothérapie est nettement plus important, les flux attendus ont été jugés juste compatibles avec le taux d'évacuation des ions. De plus il aurait fallu utiliser un gaz « quencher » inflammable. Ceci a été évalué comme un obstacle majeur pour une utilisation en milieu hospitalier.

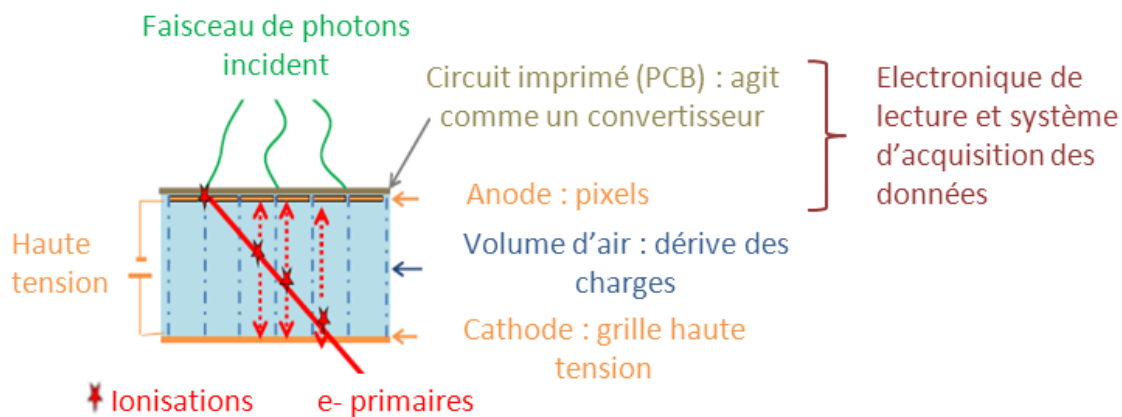


Figure 94 Principe de fonctionnement du détecteur TRADERA

Enfin nous nous sommes orientés vers la conception d'une matrice d'électrodes anodiques gravées sur un **PCB** (Printed Circuit Board) capables de supporter une très forte dynamique. Ce PCB est suivi d'une grille portée à une haute tension et entre les deux simplement de l'air. Le principe de fonctionnement en est simple, voir Figure 94. Quand les photons du faisceau vont venir interagir avec le PCB au niveau des pixels (zone active), il va y avoir émission d'électrons secondaires puis ionisation avec création de paires électrons-ions qui vont migrer vers l'anode (les pixels) pour les ions et vers la cathode (la grille haute tension) pour les électrons. Le signal mesuré sur chaque pixel est proportionnel au courant induit par la dérive des charges. On pourra rendre ce détecteur très compact en disposant tous ses composants sur le même circuit imprimé : partie sensible (pixels) et électronique de lecture. C'est cette électronique qui permettra la conversion en tension de la charge recueillie.

II.3.4 Le dispositif expérimental.

Une première série de mesures a démarré en 2009 avec l'ancien profileur de faisceau de l'expérience Graal du LPSC, afin d'estimer la fluence des photons en sortie d'accélérateur. D'autres prototypes ont été ensuite développés au LPSC entre 2010 et 2013. Des mesures régulières (Figure 95) sur cette période sous les faisceaux des accélérateurs médicaux du service de radiothérapie du CHU de Grenoble ont permis de mesurer localement la forme du faisceau, et l'évolution temporelle de ses caractéristiques.

J'ai été responsable au démarrage du projet de l'acquisition de données. J'ai également contribué à l'analyse des résultats, notamment :

- pour la mise en forme des données issues de l'acquisition en vue de leur analyse,
- par l'élaboration de modèles mathématiques d'analyse et leur mise en œuvre,
- pour la mise en place de techniques de reconstruction d'images expérience acquise précédemment sur l'activité tomographe.

Le premier des prototypes conçus au laboratoire comporte 200 chambres d'ionisations individuelles, juxtaposées. La réponse de ce détecteur sous faisceau de radiothérapie a permis de valider les résultats de la simulation Monte-Carlo (Figure 96) et d'établir le cahier des charges de l'électronique d'acquisition.

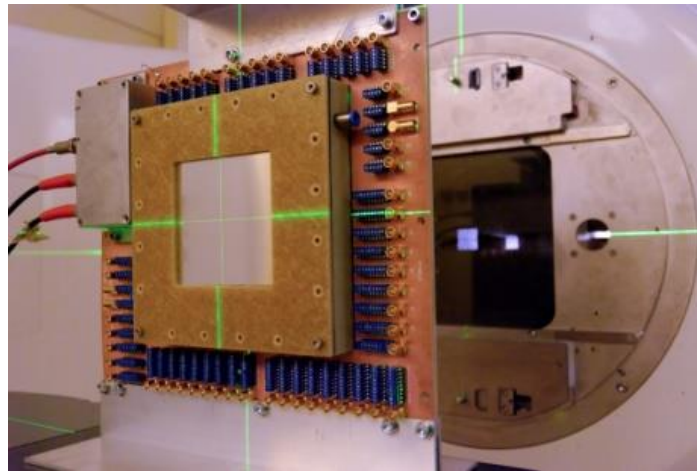


Figure 95 Test au CHU de Grenoble du premier prototype année 2010

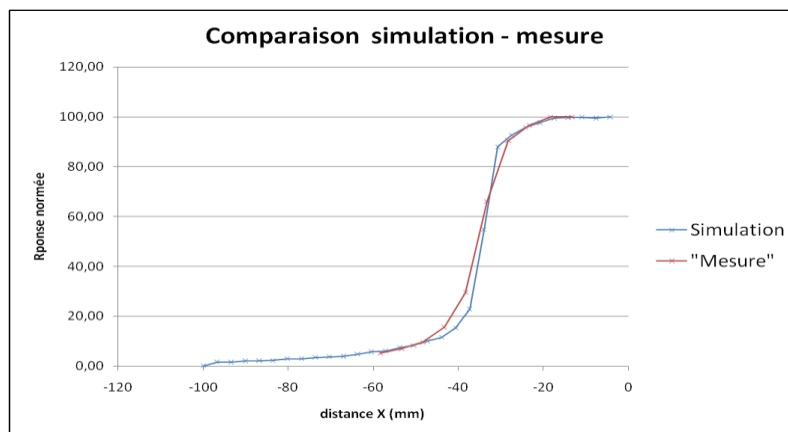


Figure 96 Profile du faisceau comparaison entre simulation (Géant 4) et mesure (le faisceau est centré à la position 0) - source I. Fontelle.

Ce premier concept de détecteur sur la période 2010-2012 a donné lieu à deux **dépôts de brevet** [FR n°11/53254 et FR n°13/54339].

Une lecture multiplexée des voies de ce prototype a permis dans un premier temps d'enregistrer plusieurs voies simultanément et ainsi reconstruire en 2D le mouvement des lames du collimateur.

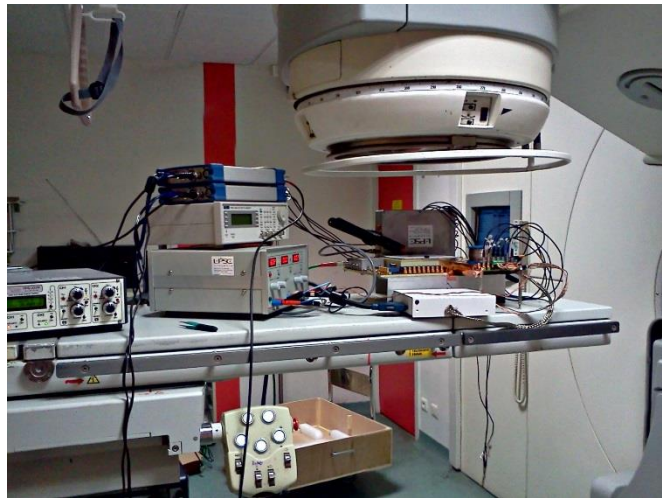


Figure 97 Premier prototype en lecture multiplexée en test sous la tête d'accélérateur au CHU de Grenoble année 2012

L'acquisition des données et leur mise en forme pour l'analyse s'est faite tout d'abord à l'aide de Picoscopes (Picotechnology) pour lesquels j'ai développé des programmes dédiés en langage Labview et Visual C++. Ce dispositif permettait au mieux de lire quatre voies simultanément. Enfin dans un second temps, j'ai participé au développement d'une carte d'électronique dédiée permettant de lire un plus grand nombre de voies dans la perspective des futurs développements du détecteur.

En effet, une version plus évoluée de ce prototype a été réalisé en 2013. Il s'agit du démonstrateur TraDeRa à l'échelle 1/4 ou TraDeRa 324 (324 voies de lecture). On a développé une matrice d'électrodes dont la taille a été adaptée aux traitements (discussion avec IBA et travail de compilation des données patients du service de radiothérapie). La géométrie des électrodes conduit à un signal indépendant de la surface des électrodes (optimisation électronique / épaisseur du PCB). La partie sensible du détecteur (les électrodes ou pixels), l'électronique de lecture et l'acquisition sont sur le même circuit imprimé, voir Figure 98. Pour l'électronique un ASIC a été développé au laboratoire par L. Gallin-Martel (service électronique) et O. Rossetto.

Après réduction des données, on prévoit de transmettre les signaux de ce détecteur en ligne à une console de décision, afin d'arrêter l'irradiation dans le cas où une anomalie serait mise en évidence, par rapport au plan de traitement initialement établi.

Mon implication dans ce travail de conception de TraDeRa 324 a revêtu plusieurs aspects :

- optimiser l'arrangement des cellules. J'ai encadré un stage de master dont le sujet était d'étudier en simulation différentes formes de cellules (octogonales, carrées, autres) et différents arrangements (matriciel, quinconce). Cette étude a débouché sur une forme très particulière de cellules. À ce jour elles n'équipent pas encore de démonstrateur, bien que les résultats de simulation soient très prometteurs, mais pourraient équiper dans un futur proche (2016-2017) un détecteur version n+1 du prototype échelle 1. Cela pourrait conduire à un nouveau dépôt de brevet,

- optimiser le détecteur : principalement optimisation de l'électronique. J'ai travaillé avec les responsables du design de l'électronique :
 - pour caractériser l'ASIC dédié à notre application : développement en MATLAB d'un programme de simulation du fonctionnement interne du circuit intégré,
 - pour améliorer le routage du PCB afin de diminuer le bruit mesuré sur certaines voies, les conclusions de mon travail ont conduit à la réalisation d'une version n+1 de notre prototype.

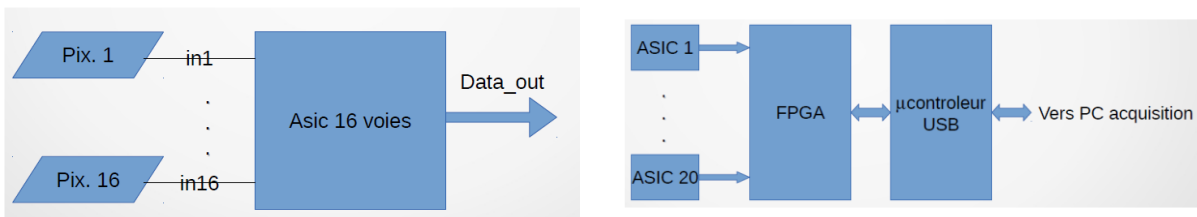
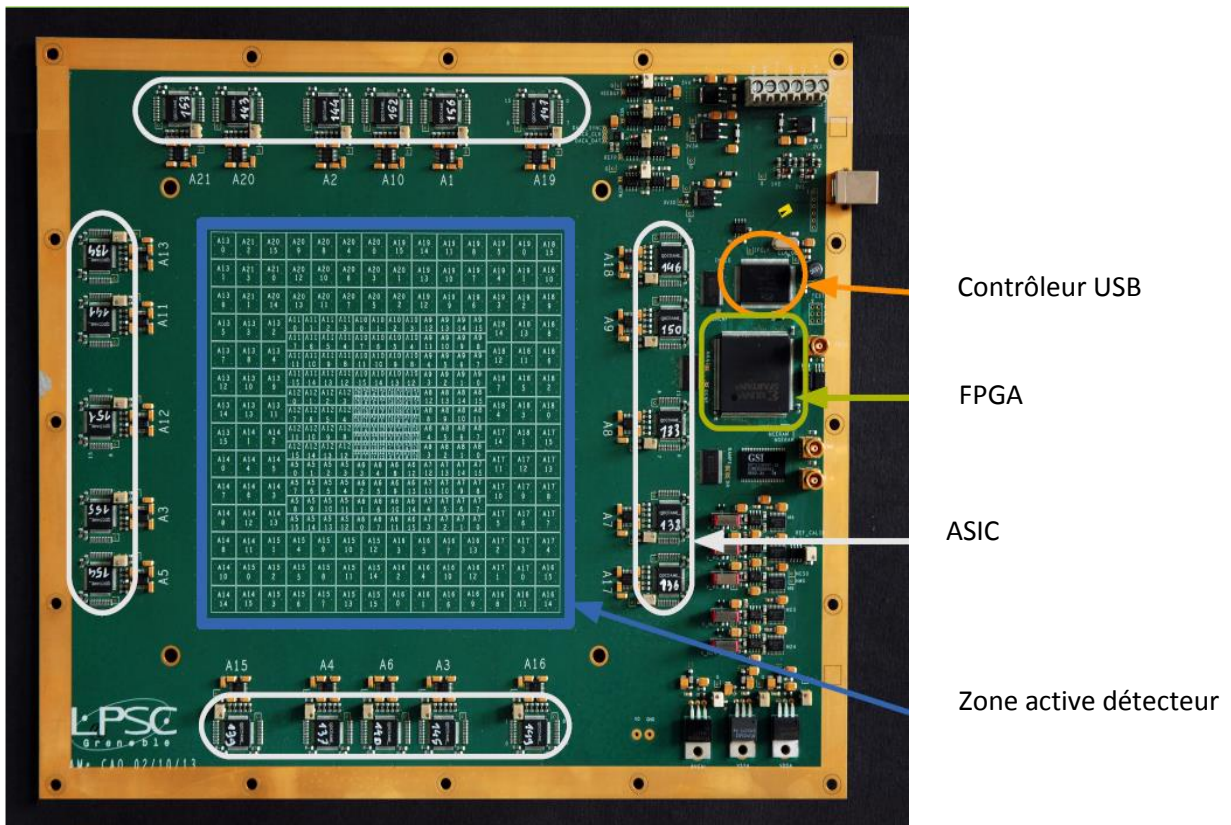


Figure 98 Prototype du détecteur à l'échelle ¼ TRADERA 324. Les électrodes (sérigraphie au centre : 3 tailles de cellules imbriquées 324 pixels au total) l'électronique d'acquisition et de lecture (composants situés en périphérie dont 20 ASIC 16 voies réalisés au LPSC numérotés de A1 à A21) sont sur le même PCB

Dans le paragraphe suivant je me propose de détailler le fonctionnement de l'ASIC car il est la pierre angulaire du fonctionnement du détecteur.

II.3.5 Calibration du démonstrateur à l'échelle 1/4 (TraDeRa 324).

II.3.5.1 Principe de fonctionnement de l'électronique de lecture

Le détecteur fournit des impulsions de courant correspondant à l'arrivée d'un paquet d'électrons (voir figure ci-dessous). Les impulsions ont une durée de quelques μs et sont séparées par un temps allant de quelques ms à quelques dizaines de ms. Le traitement électronique de ces impulsions doit permettre de déterminer la charge Q collectée par chaque pixel. Cette charge représente l'intégrale du courant mesuré. Les montages électroniques utilisés sont donc des systèmes intégrateurs amplificateurs de charge (**PAC**).

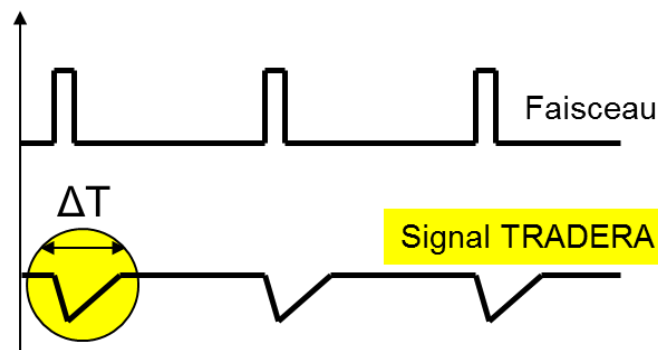


Figure 99 Signal faisceau (accélérateur) et signal TRADERA, l'axe horizontal représente le temps

La Figure 100 montre le courant de détecteur ainsi que la réponse de différents types de PAC.

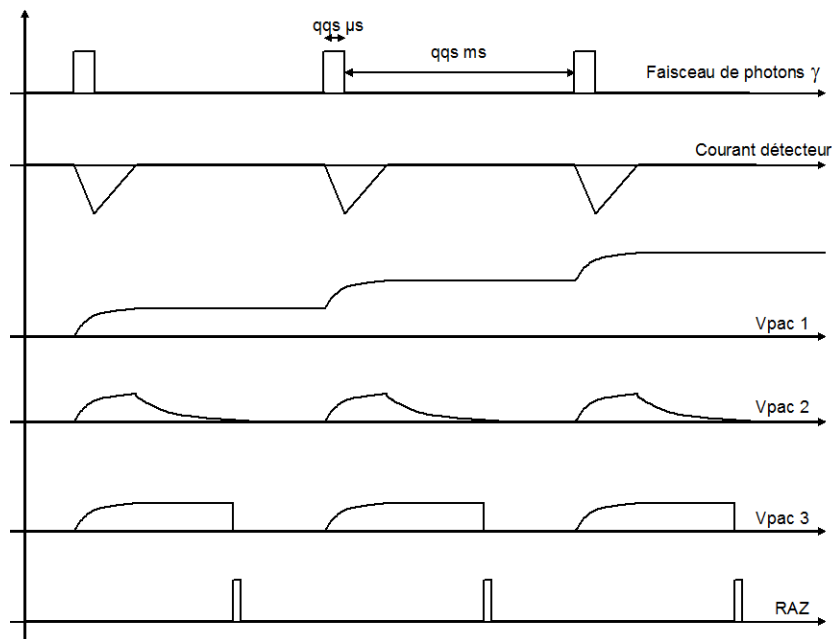


Figure 100 Réponse de différents intégrateurs

Le montage intégrateur se compose d'un amplificateur et du condensateur C (Figure 101). Si la résistance R n'est pas utilisée la tension de sortie V_{pac} correspond au cas V_{pac1} de la Figure 100. Chaque impulsion de courant provoque une augmentation de la tension :

$$\Delta V_{pac1} = -\frac{\int I_e}{C} = -\frac{Q_e}{C}$$

Le montage n'est jamais remis à zéro et finit par saturer. La résistance R assure la décharge du condensateur C. Si la durée de l'impulsion I_e est petite (impulsion type Dirac) devant la constante de temps RC la tension V_{pac2} crête est la même que précédemment :

$$V_{pac2\ crête} = -\frac{\int I_e}{C} = -\frac{Q_e}{C}$$

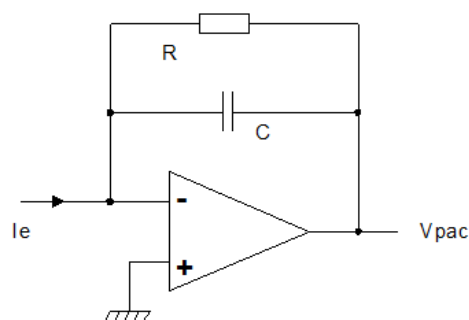


Figure 101 Intégrateur avec RAZ par une résistance

Ce montage présenté sur la Figure 101 a été réalisé à partir d'amplificateurs opérationnels du commerce a été utilisé pour la mise au point du premier prototype du détecteur.

Dans un deuxième temps, l'objectif de développer une électronique de lecture pour 1600 voies a conduit à la conception du circuit intégré spécifique (ASIC) QDCDAME. Ce type de circuit permet d'obtenir une grande compacité et donc un gain de place considérable. Un autre type de pré-amplificateur de charge a été choisi. Dans le montage de la Figure 102, la résistance R est remplacée par l'interrupteur SW. Le condensateur est déchargé lorsque le signal RAZ ferme SW. Ce type de fonctionnement est illustré par le signal V_{pac3} de la Figure 100.

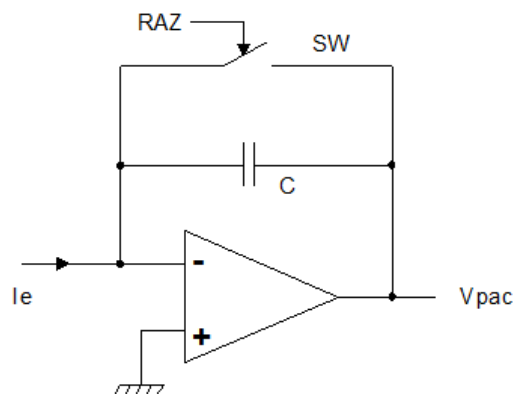


Figure 102 Intégrateur avec RAZ par un interrupteur

Une nouvelle fois la valeur de V_{pac} avant la remise à zéro est donnée par la relation :

$$V_{pac3} = -\frac{\int I_e}{C} = -\frac{Q_e}{C}$$

Ce type d'intégrateur a été retenu pour le circuit QDCDAME car il est difficile d'intégrer des résistances de fortes valeurs. Dans notre cas la valeur de R est $500M\Omega$ ce qui rend son intégration inenvisageable. Ce montage permet de plus d'intégrer plusieurs impulsions consécutives et d'activer de signal RAZ juste avant que l'amplificateur ne sature.

Présentation du circuit intégré QDCDAME

Comme nous l'avons vu précédemment ce circuit a été développé pour équiper les 324 voies du détecteur. Il s'agit d'un circuit 16 voies pouvant donc traiter 16 pixels. Dans le cadre de la radiothérapie il est, le plus souvent, suffisant d'intégrer le courant détecteur pendant un temps constant. Le dispositif fournit alors une image du faisceau qui représente la charge cumulée dans chaque pixel pendant, par exemple, 50ms. Cette charge peut atteindre une valeur importante et provoquer la saturation de l'amplificateur. Il est donc nécessaire de générer automatiquement un signal RAZ dont il faut compter les occurrences pour ne pas perdre l'information sur la charge cumulée. Ce compteur assure la conversion analogique-numérique (**CAN**) de la charge ce qui conduit à une compacité maximum pour l'électronique de lecture. Un premier schéma block simplifié d'une voie de QDCDAME est montré Figure 103 Il comprend un PAC, un comparateur (**CMP**) et un compteur 10 bits (**CPT**). La valeur du signal Seuil doit être réglée à une valeur qui empêche la saturation de V_{pac} . Il manque dans ce schéma de principe la logique qui gère la durée de l'intégration ainsi qu'une logique de remise à zéro globale pour CPT et PAC à la fin de la conversion.

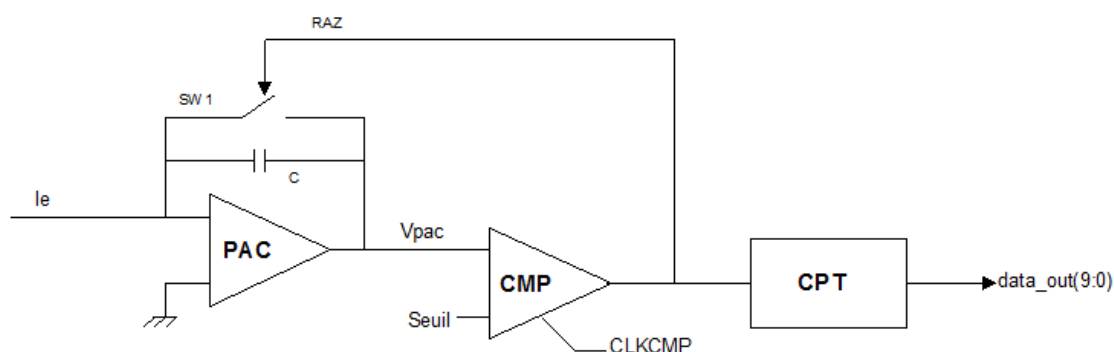


Figure 103 Schéma de principe de l'intégration dans QDCDAME

Le chronogramme Figure 104 montre le signal d'intégration INTEG durant lequel les charges sont cumulées. Lorsque V_{pac} dépasse le signal Seuil, le comparateur génère un RAZ qui provoque la décharge de C et donc la remise à zéro de V_{pac} . Le compteur CPT est incrémenté à chaque occurrence de signal RAZ. Ce chronogramme montre également deux effets pouvant dégrader les performances du circuit. À la fin de la mesure (fin de INTEG) il reste une certaine quantité de charge dans le condensateur C . Cette valeur résiduelle de V_{pac} peut être juste

inférieure au seuil et entraîner une erreur non négligeable dans la détermination de la charge cumulée. L'erreur est d'autant plus grande que la valeur du compteur est faible. Dans le cas ci-dessous où il n'y a qu'une seule occurrence de RAZ (CPT = 1), l'erreur peut atteindre 100%. Le deuxième effet pouvant dégrader les performances du circuit est dû au signal RAZ lui-même. La remise à zéro du condensateur C (C court-circuité) introduit un temps mort durant lequel les charges ne sont pas intégrées. Nous allons voir dans la suite comment ces deux problèmes peuvent être évités.

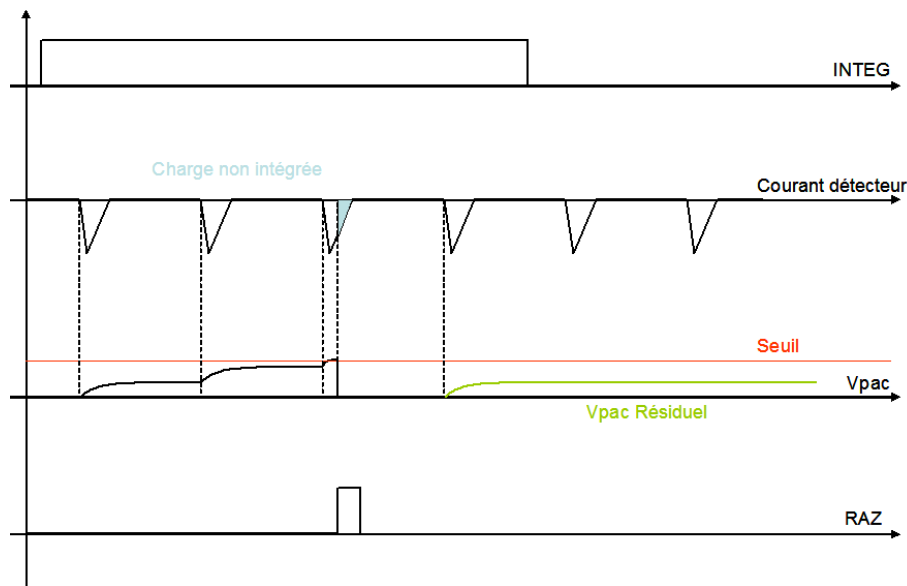


Figure 104 Chronogrammes de l'intégration

Numérisation du résidu

La solution pour prendre en compte le résidu est de le numériser. Un convertisseur 6 bits à rampe a donc été intégré dans le QDCDAME (Figure 105). Ce convertisseur est commun aux 16 voies du circuit. Il se compose d'un compteur 6 bits (CPT2) générant une rampe numérique et d'un convertisseur numérique-analogique (CNA) basé sur des sources de courant fournissant la rampe analogique. Le fonctionnement du schéma de principe Figure 105 se décompose en trois phases. Pendant la première phase, contrôlée par le signal INTEG (intégration cumulée), CPT compte les occurrences du signal RAZ comme décrit précédemment. Le résultat de cette intégration est stocké dans CPT. Durant cette phase, le block CPT2 & CNA génère le signal analogique de seuil à partir de la consigne numérique SEUIL[5:0]. La deuxième phase est activée par le signal RAMPE. Le block CPT2 & CNA génère une rampe analogique de 64 paliers synchronisée sur l'horloge CLKDAC. Cette rampe est comparée à la valeur résiduelle de Vpac. Quand le comparateur CMP bascule, la valeur du compteur CPT2 est mémorisée dans le registre REG. La troisième phase permet de lire les données stockées dans CPT (10 bits) et dans REG (6 bits) de chacune des voies. La lecture, contrôlée par le signal RD, s'effectue en série. Les chronogrammes présentés sur la Figure 106 montrent les différents signaux de QDCDAME durant ces trois phases.

charges sont alors injectées/prélevées dans le condensateur d'intégration. Le but étant de faire diminuer la tension V_{pac} de ΔV , il faut aiguiller le bon front sur le PAC et l'autre vers une autre masse. Cette méthode simple pour générer une impulsion de courant s'apparentant à un Dirac est utilisée pour le test et la calibration des PAC.

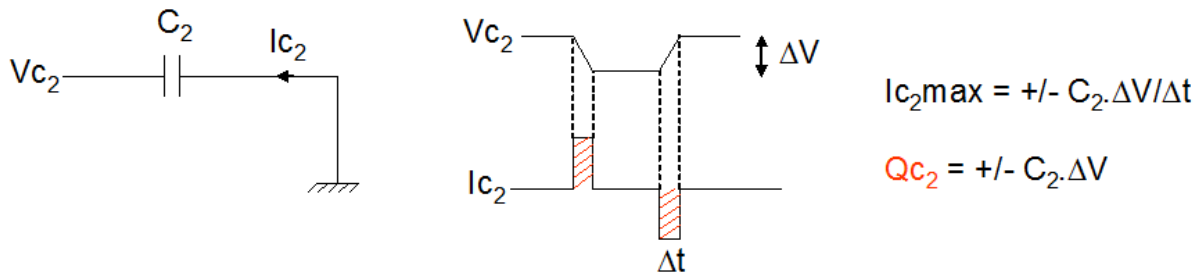


Figure 107 Injection de charges à travers un condensateur

La Figure 108 montre ce principe appliqué à une voie de QDCDAME. La commutation des interrupteurs SW4 et SW5 génère un front de tension entre REFP et REFM. Les interrupteurs SW2 et SW3 servent à aiguiller les charges soit vers la masse virtuelle du PAC soit vers la tension de référence VEE.

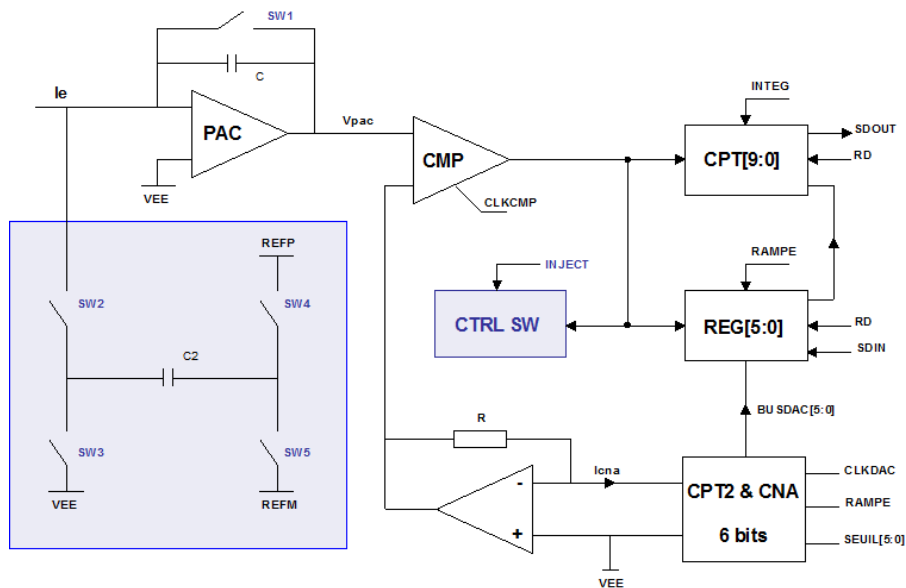


Figure 108 Injection de charges appliquée à une voie de QDCDAME

Les références de tension REFP et REFM étant externes la valeur de ΔV est réglable. Si le dispositif d'injection se déclenche alors que le détecteur est en train de produire une impulsion, les charges vont se partager entre C et C_2 et la tension V_{pac} sera diminuée de ΔV par rapport à la valeur qu'elle aurait atteinte sans le déclenchement. Comme l'interrupteur SW1 est toujours nécessaire pour assurer la remise à zéro du condensateur d'intégration C en fin de conversion, le fonctionnement décrit précédemment (avec temps mort) est toujours possible. Le block CTRL SW assure le contrôle des interrupteurs SW1 à SW5. L'entrée INJECT permet de choisir le mode de fonctionnement RAZ ou injection de charge.

II.3.5.2 La calibration électronique du détecteur

La problématique

L'ASIC développé au LPSC et dont je viens de décrire le fonctionnement code la charge reçue par chaque pixel sur un mot de 16 bits. Les 10 bits de poids fort correspondent au codage du compteur noté **CPT** (voir II.3.5.1 **présentation du circuit intégré QDCDAME**), et les 6 bits de poids faible à celui du résidu noté **RES** (voir II.3.5.1 **numérisation du résidu**).

La charge collectée sur chaque pixel est donnée par la relation:

$$Q = \beta(CPT + \alpha RES) \quad (2)$$

Le coefficient β permet la normalisation du gain de chaque voie, alors que α est le coefficient de proportionnalité entre CPT et RES. C'est un paramètre déterminant pour la linéarité de la charge reconstruite. Il est différent pour chaque voie et dépend de grandeurs internes au circuit dont on ne connaît pas précisément la valeur. En partant du fait que la réponse de l'électronique à une excitation linéaire doit varier linéairement il est possible de déterminer ce coefficient en utilisant un algorithme de minimisation. Afin d'étudier finement l'influence des diverses grandeurs du circuit sur les performances j'ai écrit un modèle MATLAB du circuit permettant sa simulation. Ce type de simulation est évidemment moins réaliste que les simulateurs électriques utilisés par le service électronique mais il est en revanche beaucoup plus rapide et permet d'obtenir les données nécessaires pour différentes études (linéarité, minimisation, ...)

Modélisation du fonctionnement de l'ASIC QDCDAME

La Figure 109 ci-dessous montre le schéma de principe du circuit dans lequel on a regroupé les fonctions par couleur. Comme le comparateur CMP réagit sur un front d'horloge CLK, le modèle est facile à programmer. Il faut calculer l'état du circuit uniquement sur les fronts de CLK. Dans ce cas une période de CLK correspond à une itération de boucle dans l'algorithme.

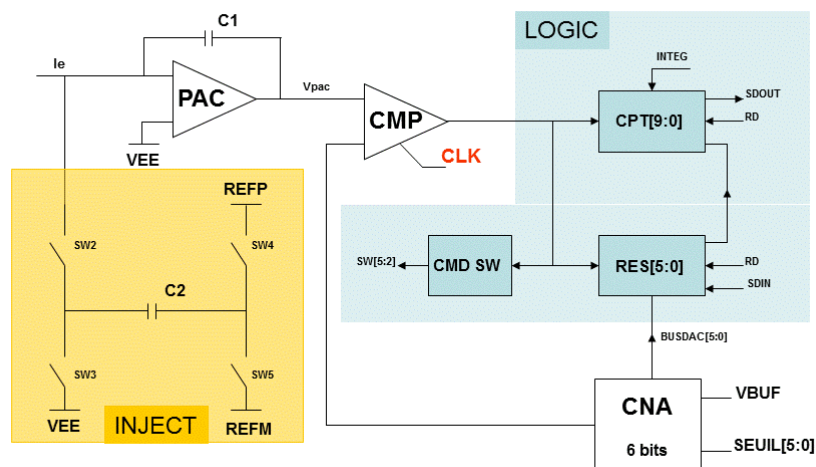


Figure 109 Schéma de principe de l'ASIC

La Figure 110 montre le schéma block du modèle MATLAB dans lequel on retrouve les fonctions de la Figure 109. Les différents paramètres de simulation apparaissent en bleu et entre parenthèses dans chaque block, du bruit peut également être injecté dans chacune des fonctions. Seul le block LOGIC est considéré comme idéal et ne possède donc pas de paramètres.

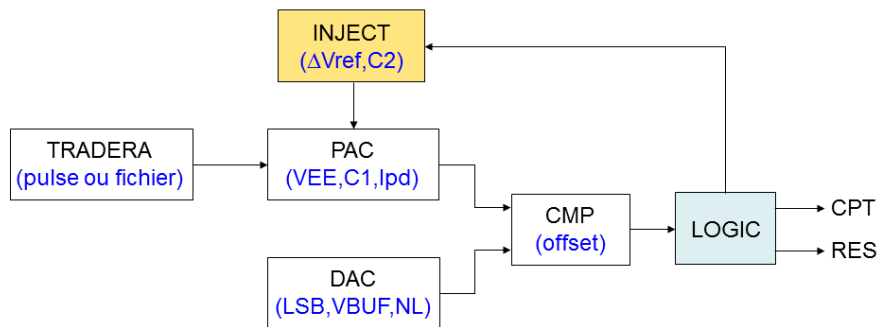


Figure 110 Schéma block du modèle MATLAB

Le block TraDeRa fournit les stimuli d'entrée pour la simulation. Il peut soit calculer ces signaux, soit les lire depuis un fichier texte. Pour déterminer les coefficients α on peut utiliser des signaux proches de ceux fournis par le détecteur. La Figure 111 montre des impulsions de courant dont l'amplitude varie linéairement.

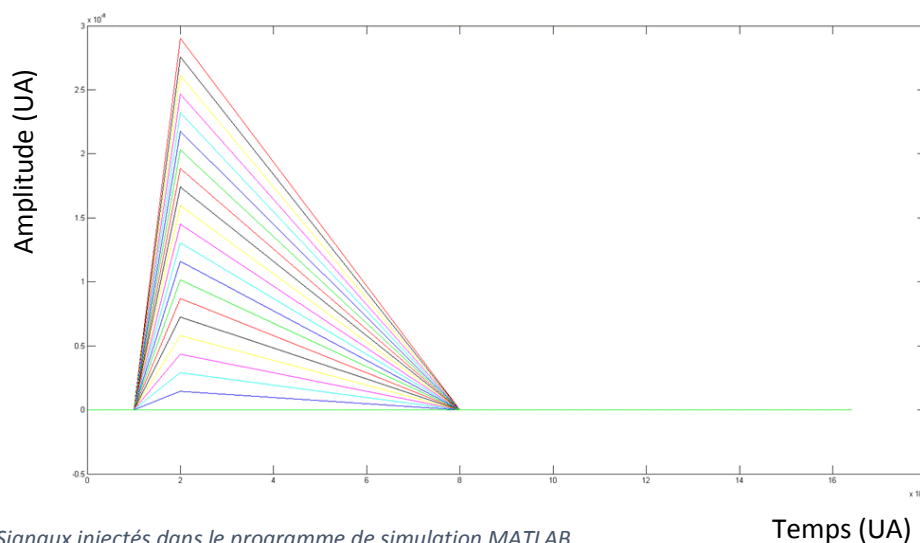


Figure 111 Signaux injectés dans le programme de simulation MATLAB.

Dans ce cas α peut être déterminé en minimisant (méthode du SIMPLEX) la fonction :

$$\sum_i (CPT + \alpha RES - i)^2$$

où i représente l'amplitude de l'impulsion i

La Figure 112 montre des exemples de résultats obtenus en simulation. Les signaux **Seuil**, **Vpac** et **Vrampe** sont exprimés en Volt alors que le signal de commande **Porte intégration** prend les valeurs logiques 0 ou 1. Pendant l'intégration de l'impulsion de courant (**Porte intégration** =1)

la tension V_{pac} augmente. Comme nous l'avons vu précédemment ce signal est comparé à une tension de Seuil. Quand V_{pac} franchit ce seuil le compteur CPT est incrémenté et une certaine quantité de charge est prélevée pour faire diminuer V_{pac} . Trois cas sont illustrés par cette figure :

- le premier pour une impulsion de faible amplitude qui induit sur le détecteur une valeur nulle pour le CPT,
- la seconde pour un signal d'amplitude plus grande qui conduit à un basculement de CMP (donc CPT =1),
- la troisième pour un signal de grande amplitude pour lequel CPT =11.

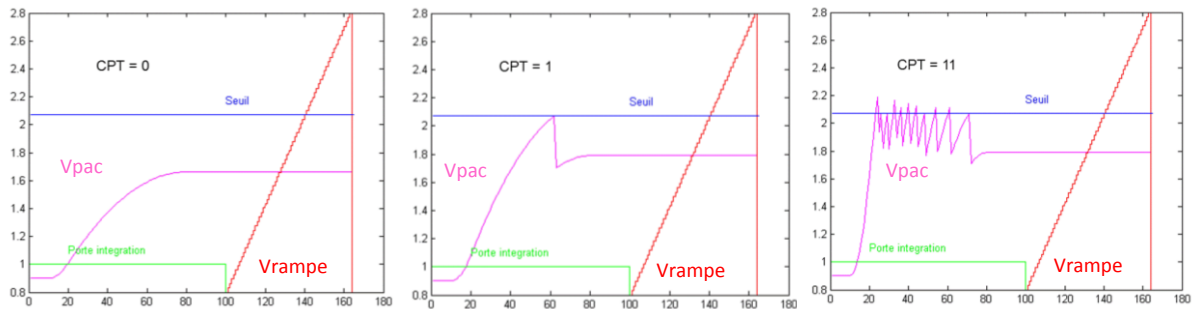


Figure 112 Résultats de simulations des différents signaux électroniques avec le programme MATLAB (l'axe horizontal représente le temps en μs et l'axe vertical l'amplitude en unité arbitraire).

En fin d'intégration, le signal de rampe de $64 = 2^6$ marches est généré (en rouge sur Figure 112) par le DAC 6 bits. La hauteur des marches (environ 32mV) correspond au pas de quantification du circuit et s'exprime LSB (Less Significant Bit). L'intersection entre le signal de sortie du PAC et la rampe donne la valeur du résidu RES codée sur 6 bits.

Résultats de simulation

Le programme de simulation détermine la valeur de CPT et de RES pour chacune des impulsions d'entrée (Figure 112) puis minimise la relation $\sum(CPT + \alpha RES - i)^2$ pour trouver la valeur de α . Ce paramètre est une grandeur intrinsèque du circuit et doit conduire à un comportement linéaire de ce dernier dans le cas d'une électronique idéale. Le programme calcule donc ensuite la non linéarité intégrale (INL) de l'expression :

$$\beta(CPT(i) + \alpha RES(i)) = Q(i)$$

Le paramètre β est déterminé par régression linéaire. Il est également une grandeur intrinsèque du circuit et correspond au gain de conversion de ce dernier. La Figure 113 illustre les résultats affichés par le programme de simulation. Elle montre les signaux calculés, la droite de régression ainsi que l'INL. La valeur nulle de cette dernière indique que le coefficient α est correct et valide donc à la fois le modèle MATLAB ainsi que la méthode de calibration. On peut également vérifier que dans le cas d'une électronique idéale le coefficient α est donné par la relation :

$$\alpha = \frac{C1}{C2} \times \frac{LSB_{DAC}}{\Delta V_{ref}}$$

Les paramètres de cette relation sont :

- les condensateurs d'intégration et d'injection C1 et C2
- le pas de la rampe LSB_{DAC}
- la tension d'injection $\Delta V_{ref} = REFP - REFM$

Dans le cas général la linéarité de la réponse d'un convertisseur analogique numérique idéal est ± 0.5 LSB ce qui correspond à l'erreur de quantification. On peut néanmoins obtenir une INL nulle si chaque signal analogique de test (charge contenue dans l'impulsion) se trouve au milieu d'un pas de conversion du circuit. C'est ce qui a été fait dans le cas de la Figure 113 pour vérifier l'exactitude du coefficient α .

Sur le détecteur, les signaux de calibration sont des impulsions de tension injectées à travers une résistance. Ceci peut conduire, dans certains cas, à la création d'un courant de piédestal qui s'ajoute à l'impulsion. Ce courant est intégré pendant la porte mais également pendant la rampe. La tension V_{pac} continue donc à augmenter pendant la rampe comme le montre la Figure 114.

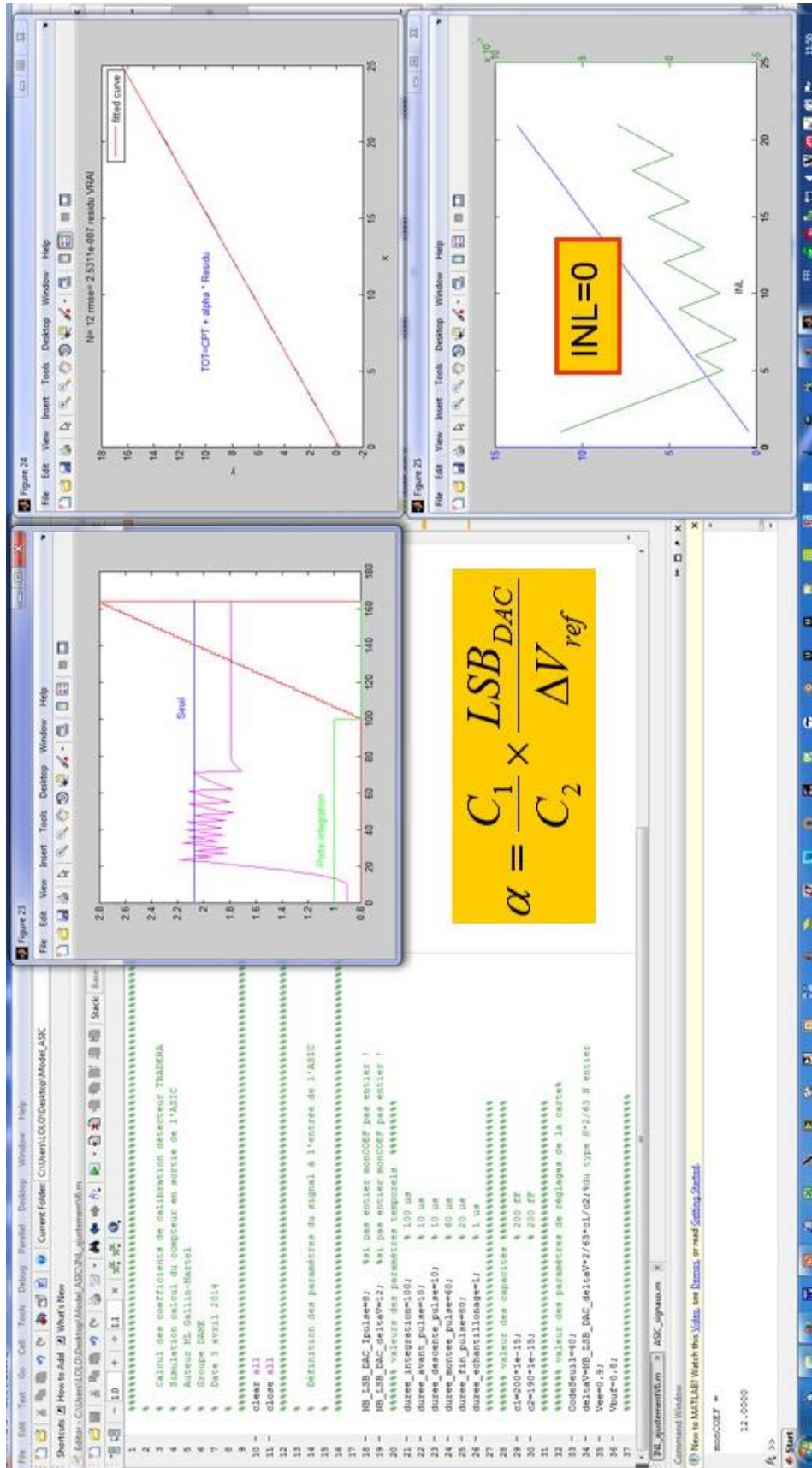


Figure 113 Résultats de simulations, obtention du coefficient α qui minimise l'INL

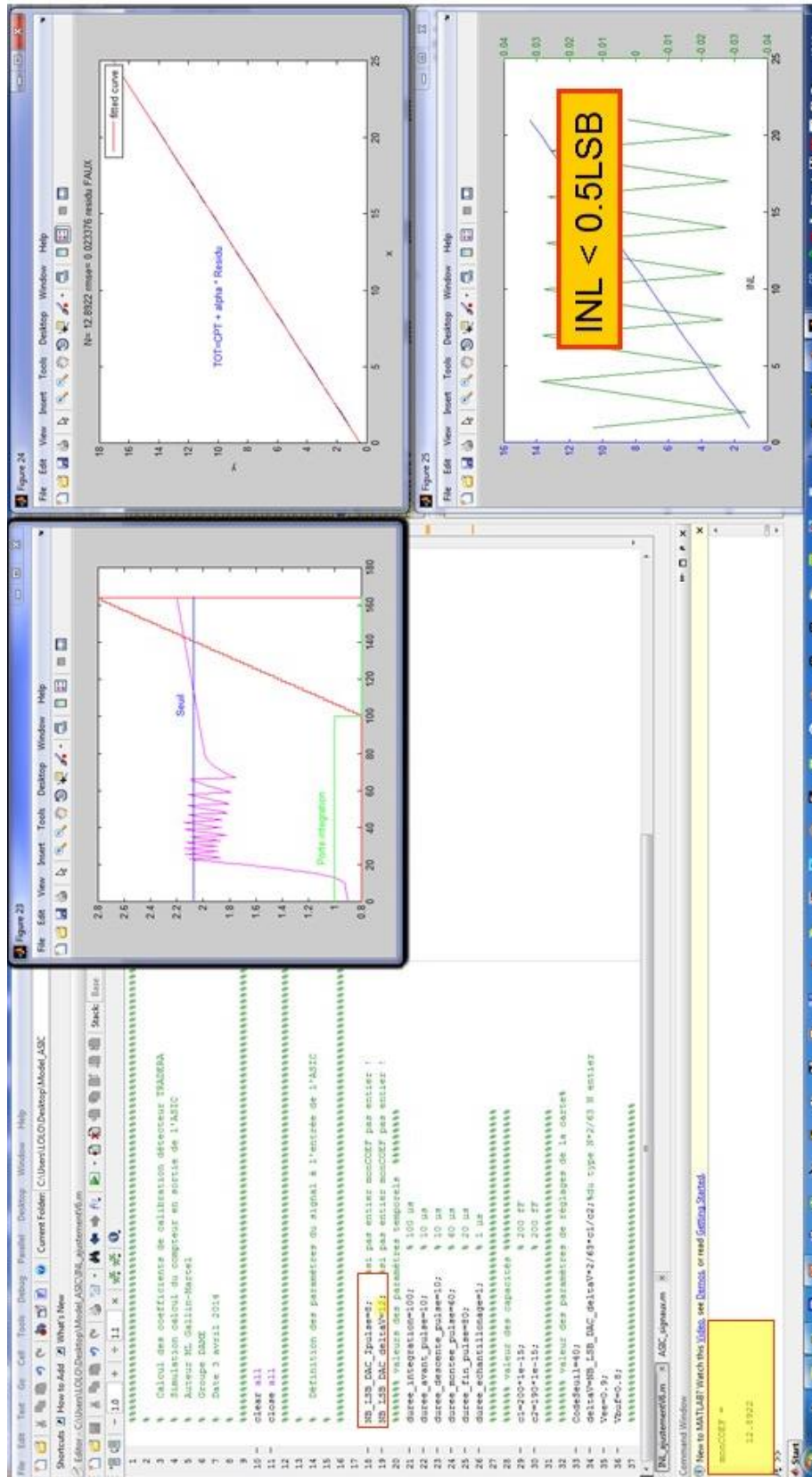


Figure 114 Résultats de simulations, obtention du coefficient α qui minimise l'INL après injection de bruit (courant piédestal).

Ceci conduit à une valeur du résidu mesurée qui est biaisée. Par la suite j'appellerai R_f la valeur du résidu mesurée sur le signal de rampe et R_v celle qu'on aurait dû réellement estimer. Il existe une relation simple entre les deux qu'on peut aisément trouver de manière purement « géométrique » comme l'illustre la Figure 115.

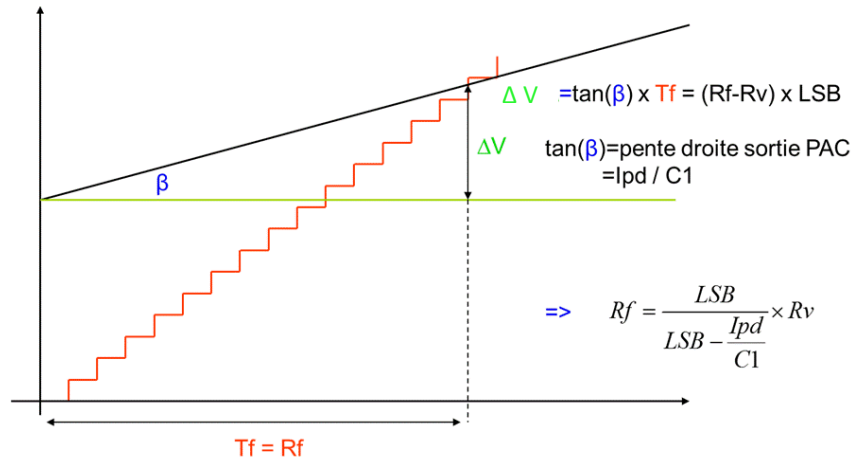


Figure 115 Relation entre les deux résidus notés R_f et R_v

La valeur de la pente $\frac{I_{pd}}{C_1}$ peut être déterminée sans pour autant connaître de manière numérique la valeur du courant piédestal I_{pd} ou celle de la capacité C_1 . En effet il suffit de faire deux acquisitions à deux durées d'intégration différentes. On peut s'en convaincre grâce aux schémas présentés sur la Figure 116.

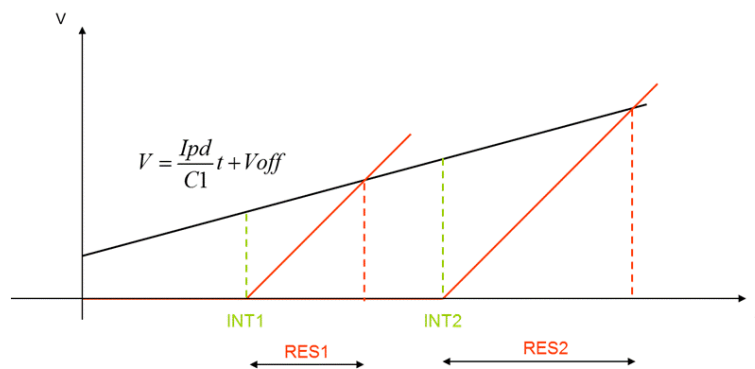


Figure 116 Mesure des résidus $RES1$ et $RES2$ sur le signal de rampe pour deux acquisitions à deux durées d'intégration $INT1$ et $INT2$ différentes

On peut en déduire la relation suivante :

$$\frac{I_{pd}}{C_1} = \frac{LSB \times (RES2 - RES1)}{INT2 + RES2 - (INT1 + RES1)}$$

Toutes les valeurs étant expérimentalement accessibles, j'ai pu ainsi procéder à la calibration du détecteur et je vais maintenant vous présenter les résultats obtenus.

Résultats expérimentaux

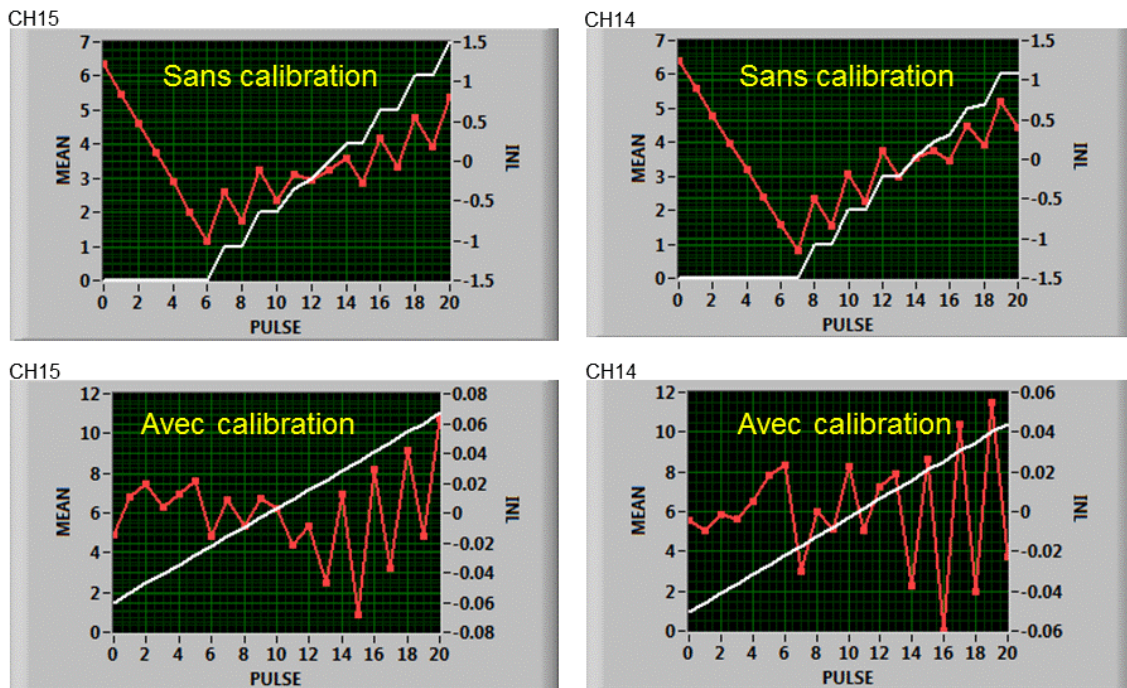


Figure 117 Résultats expérimentaux, influence de la calibration sur l'INL

Sur la Figure 117 sont présentées les mesures d'INL obtenues sur deux voies (CH 14 et CH 15) d'un des 21 ASIC qui équipent le TraDeRa 324 voies. La courbe d' INL (échelle de droite) est superposée à celle de la mesure de charge (échelle de gauche) exprimée par la formule.

$$Q = \beta(CPT + \alpha RES).$$

L'influence de la calibration électronique sur la reconstruction de la charge est évidente. Il nous faut à présent opérer une calibration en dose du détecteur.

II.3.5.3 Tests sur accélérateur de radiothérapie : problématique de la calibration en dose du détecteur.

Pour mener à bien ce travail, j'ai dirigé un stage de master. Avec l'étudiant nous avons conçu un programme de reconstruction d'image en langage MATLAB. La Figure 118 montre l'association pixel - voie ASIC sur TraDeRa 324. La structure matricielle de MATLAB m'est apparue comme un choix judicieux comme outil de programmation et permettait une approche facile à mettre en œuvre dans le cadre de ce stage. Sur cette figure S désigne le numéro d'ASIC (de 00 à 20) et C celui de la voie (de 00 à 15). À chaque mesure de charge nous avons associé les coefficients de calibration électronique estimés par la méthode décrite précédemment. Nous nous sommes rendus au CHU de Grenoble, nous avons effectué des séries de mesures sur un des accélérateurs en faisant avec le collimateur multi lames des champs carrés de différentes dimensions. Nous avons comparé nos images reconstruites à celles obtenues grâce à l'analyse de films Gafchromics que nous avons déposés sur la surface active du détecteur.

S12 C00	S20 C02	S19 C15	S19 C09	S19 C08	S19 C04	S19 C00	S18 C15	S18 C14	S18 C11	S18 C07	S18 C05	S18 C00	S17 C15				
S12 C01	S20 C03	S20 C00	S19 C12	S19 C10	S19 C06	S19 C03	S19 C01	S18 C13	S18 C10	S18 C08	S18 C04	S18 C01	S17 C10				
S12 C06	S20 C01	S19 C14	S19 C13	S19 C11	S19 C07	S19 C05	S19 C02	S18 C12	S18 C09	S18 C06	S18 C03	S18 C02	S17 C09				
S12 C05	S12 C03	S12 C02	S10 C09	S10 C01	S10 C02	S10 C03	S09 C15	S09 C11	S09 C07	S09 C00	S08 C12	S08 C13	S08 C14	S08 C15	S17 C14	S17 C13	S17 C08
			S10 C07	S10 C06	S10 C05	S10 C04	S09 C14	S09 C10	S09 C06	S09 C01	S08 C11	S08 C10	S08 C09	S08 C08			
S12 C07	S12 C08	S12 C04	S10 C06	S10 C05	S10 C10	S10 C11	S09 C13	S09 C09	S09 C05	S09 C02	S08 C04	S08 C05	S08 C06	S08 C07	S17 C12	S17 C11	S17 C06
			S10 C15	S10 C14	S10 C13	S10 C12	S09 C12	S09 C08	S09 C04	S09 C03	S08 C03	S08 C02	S08 C01	S08 C00			
S12 C12	S12 C10	S12 C09	S11 C00	S11 C01	S11 C02	S11 C03	S07 C12	S07 C13	S07 C14	S07 C15	S17 C07	S17 C05	S17 C02				
			S11 C07	S11 C06	S11 C05	S11 C04	S07 C08	S07 C09	S07 C10	S07 C11							
S12 C14	S12 C13	S12 C11	S11 C07	S11 C06	S11 C05	S11 C04	S07 C08	S07 C09	S07 C10	S07 C11	S17 C04	S17 C03	S17 C00				
			S11 C11	S11 C10	S11 C09	S11 C08	S07 C04	S07 C05	S07 C06	S07 C07							
S12 C15	S13 C01	S13 C02	S11 C11	S11 C10	S11 C09	S11 C08	S07 C04	S07 C05	S07 C06	S07 C07	S16 C14	S17 C01	S16 C15				
			S11 C15	S11 C14	S11 C13	S11 C12	S07 C03	S07 C02	S07 C01	S07 C00							
S13 C00	S13 C04	S13 C05	S04 C06	S04 C01	S04 C02	S04 C03	S05 C03	S05 C04	S05 C08	S05 C12	S05 C12	S06 C13	S06 C14	S06 C15	S16 C11	S16 C12	S16 C13
			S04 C07	S04 C06	S04 C05	S04 C04	S05 C02	S05 C05	S05 C09	S05 C13	S06 C11	S06 C10	S06 C09	S06 C08			
S13 C03	S13 C06	S13 C07	S04 C05	S04 C03	S04 C10	S04 C11	S05 C01	S05 C06	S05 C10	S05 C14	S06 C04	S06 C05	S06 C06	S06 C07	S16 C10	S16 C09	S16 C08
			S04 C15	S04 C14	S04 C13	S04 C12	S05 C00	S05 C07	S05 C11	S05 C15	S06 C03	S06 C02	S06 C01	S06 C00			
S13 C09	S13 C12	S13 C13	S04 C15	S04 C14	S04 C13	S04 C12	S05 C00	S05 C07	S05 C11	S05 C15	S06 C03	S06 C02	S06 C01	S06 C00	S16 C05	S16 C06	S16 C07
			S04 C09	S04 C08	S04 C05	S04 C04	S05 C02	S05 C05	S05 C09	S05 C13	S06 C11	S06 C10	S06 C09	S06 C08			
S13 C08	S13 C11	S14 C01	S14 C04	S14 C09	S14 C10	S14 C12	S15 C03	S15 C05	S15 C07	S15 C13	S16 C02	S16 C03	S16 C04				
S13 C10	S14 C00	S14 C02	S14 C05	S14 C08	S14 C11	S14 C14	S15 C02	S15 C04	S15 C10	S15 C12	S16 C01	S16 C00	S15 C15				
S13 C14	S13 C15	S14 C03	S14 C06	S14 C07	S14 C13	S14 C15	S15 C00	S15 C01	S15 C06	S15 C09	S15 C08	S15 C11	S15 C14				

Figure 118 Association pixel voie ASIC sur TRADERA 324 voies

Principe de fonctionnement des films Gafchromics.

Les films radio chromiques sont actuellement utilisés en tant que dosimètres 2D au quotidien à l'hôpital. Ils ne servent pas seulement à mesurer la dose envoyée par l'accélérateur mais aussi à vérifier la forme du faisceau avant un traitement par la Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité ou **RCMI**. Les films les plus souvent utilisés sont les films Gafchromics EBT3 [91]. Ils sont composés de deux couches d'une combinaison de polyester stratifié de 120 microns d'épaisseur chacune et d'une couche active de 28 microns d'épaisseur comme cela est illustré par le schéma présenté sur la Figure 119.

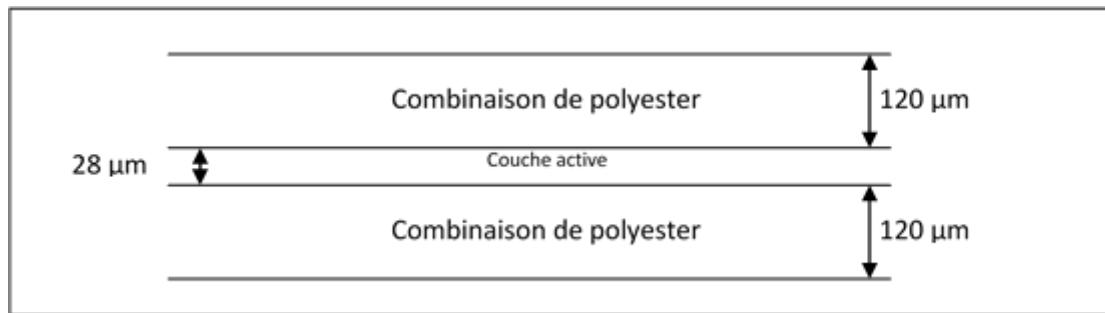


Figure 119 Vue en coupe d'un film Gafchromics

Ils sont caractérisés par leur couleur jaune. Cette couleur vient de l'ajout d'un colorant dans la couche active. La couleur jaune devient alors la référence par rapport à laquelle on pourra mesurer la réponse du film. En effet, lorsque ce dernier est irradié il devient de plus en plus foncé. Ainsi pour calibrer les films il suffit d'irradier plusieurs bandes de film (au minimum quatre) à différentes doses. On choisit les valeurs des doses en fonction de ce que l'on veut mesurer. En effet il faut que les valeurs des doses choisies pour l'étalonnage encadrent les valeurs des doses que l'on souhaite mesurer afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles. Une même calibration peut servir aux mesures de tous les films d'un même lot. Cependant il faut être vigilant quant au temps écoulé entre l'irradiation d'un film et la numérisation de celui-ci, car après irradiation la couleur du film varie encore assez significativement pendant environ six heures. Après ce laps de temps la couleur se stabilise, elle varie encore mais lentement. La couleur des films est aussi légèrement dépendante de la lumière ambiante c'est pourquoi il est préférable de stocker tous les films (non-exposés et exposés) dans un lieu noir et de ne les sortir que pour les manipulations.

Après irradiations, les films Gafchromics sont numérisés sur un scanner couleur rouge-vert-bleu (RVB) [92]. Il est important que les films aient tous une même orientation et une même position sur le scanner car les résultats sont sensibles à ces deux critères. Puis l'analyse des images ainsi obtenues est réalisée grâce au logiciel FilmQA Pro [93] qui a été développé spécifiquement pour cette application. Ce logiciel utilise les trois couleurs RVB pour étudier avec précision la réponse d'un film. Il permet notamment, après calibration, d'obtenir des cartes de dose et des profils de dose des films irradiés. Toujours avec le logiciel, une fois que les cartes de dose sont calculées, on peut en superposer deux pour les comparer entre elles et obtenir le pourcentage de correspondance.

Etalonnage des films Gafchromics et prise de données.

Pour cela, on a placé une bande de film Gafchromic dans un fantôme constitué de polyméthacrylate de méthyle (PMMA) à 5 cm de profondeur ; le fantôme était situé à 100 cm de la tête du LINAC (pour LINear ACcelerator - voir Figure 120). Un fantôme en physique médicale est un matériau qui a environ les mêmes propriétés physiques qu'un être humain (les plus couramment utilisés sont l'eau et le PMMA). Une bande de film a été conservée non-irradiée et 4 autres bandes ont été irradiées à 100 Unités Moniteur (UM voir définition paragraphe II.3.2.3.1), 200 UM, 400 UM et 800 UM avec un débit de 300 UM par minute avec un faisceau de photons à 6 MV. Une UM à une distance de 100 cm de la tête du LINAC est égale à 1 cGy [94].

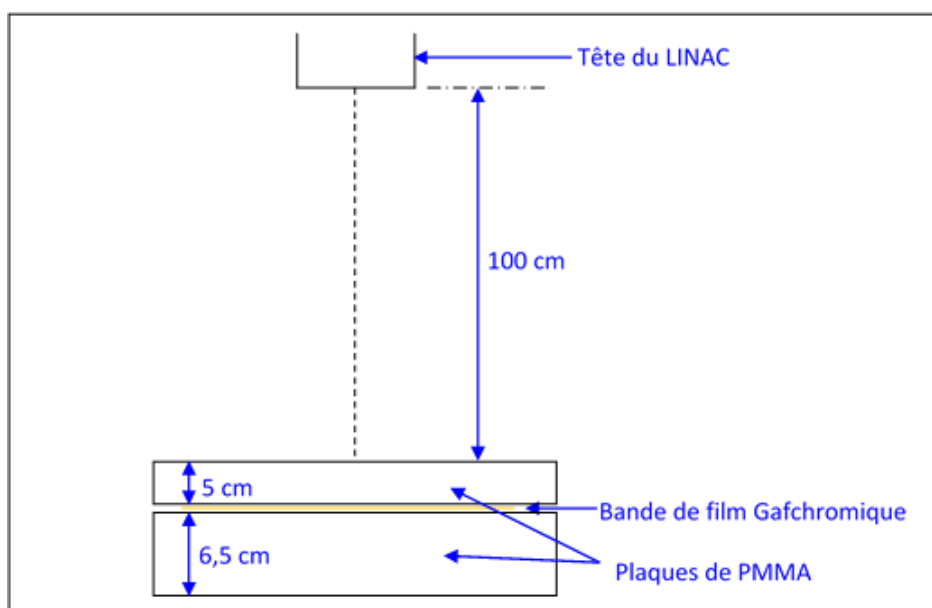


Figure 120 Banc de test expérimental d'étalonnage des films Gafchromics EBT3

Ensuite on a changé de configuration pour permettre l'acquisition simultanée de données avec le détecteur TraDeRa 324 et avec le film Gafchromic. On les a donc superposés et ajouté une plaque de tungstène de 500 μ m d'épaisseur par-dessus. L'ensemble a été placé dans le boîtier du détecteur. La plaque de tungstène sert à atténuer le faisceau pour protéger les électrodes du détecteur. La surface des électrodes du détecteur se trouvait à 100 cm de la tête du LINAC exactement dans les mêmes conditions que le fantôme de PMMA utilisé pour l'étalonnage.

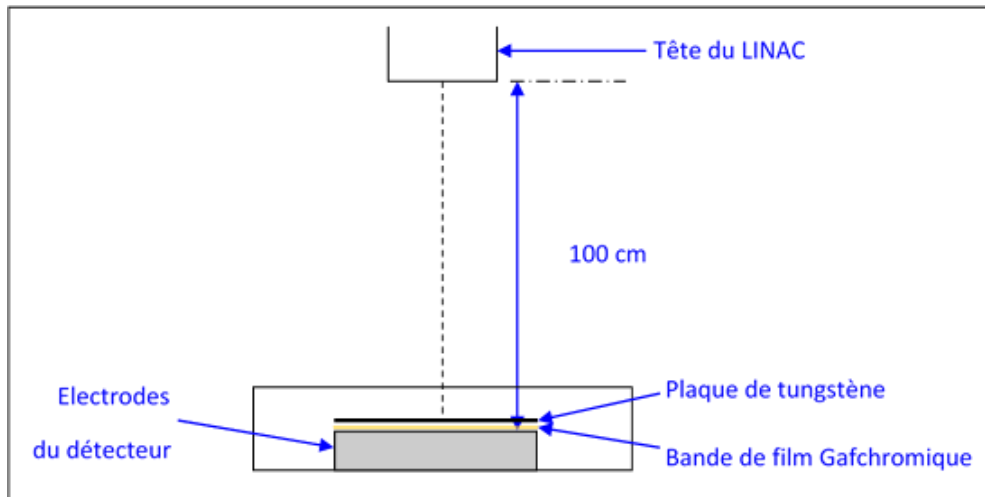


Figure 121 Banc de test expérimental d'acquisition de données simultanée sur films Gafchromics EBT3 et TRADERA

Dans cette dernière configuration des faisceaux de 300 UM de forme carrée de 2 cm, 5 cm et 10 cm de côté ont été envoyés sur les deux dosimètres à un débit de 300 UM par minute.

Comparaison images films Gafchromics EBT3/TraDeRa

Intéressons-nous maintenant à la comparaison des images obtenues par le détecteur et par les films Gafchromics. Nous observerons particulièrement les images obtenues avec un faisceau de forme carré de 2 cm par 2 cm. On rappelle que le faisceau est de 300 UM avec un débit de 300 UM par minute

Sont représentées la carte de dose obtenue à partir du film Gafchromic en Figure 122, puis celle obtenue à partir de l'image du détecteur en Figure 123.

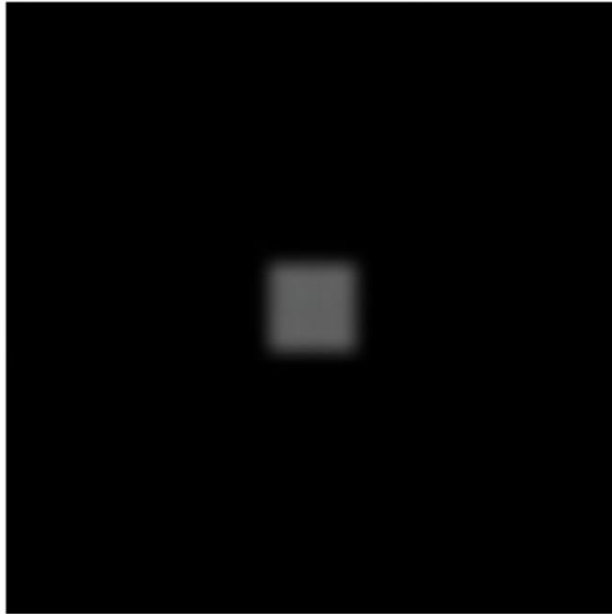


Figure 122 Image d'un champ carré 2cm x 2cm obtenue avec un film Gafchromics EBT3

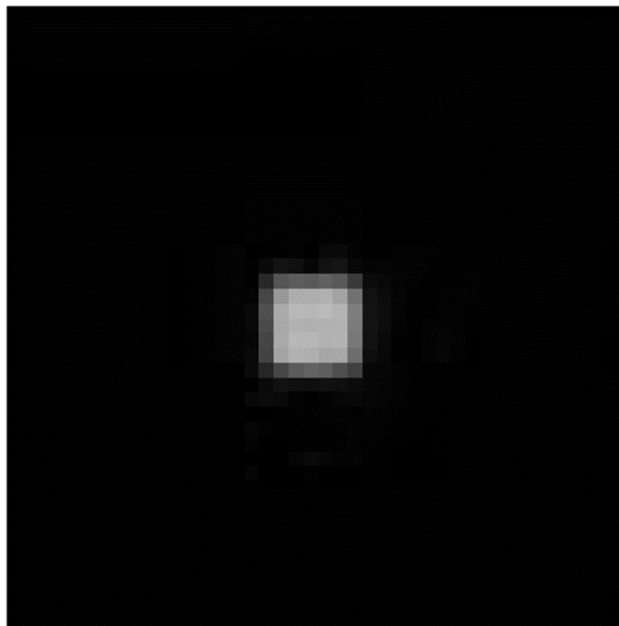


Figure 123 Image d'un champ carré 2cm x 2cm obtenue avec le détecteur TRADERA en niveau de gris (codage 8 bits)

Ces deux images ont ensuite été superposées et analysées par le logiciel Film QA Pro [93]

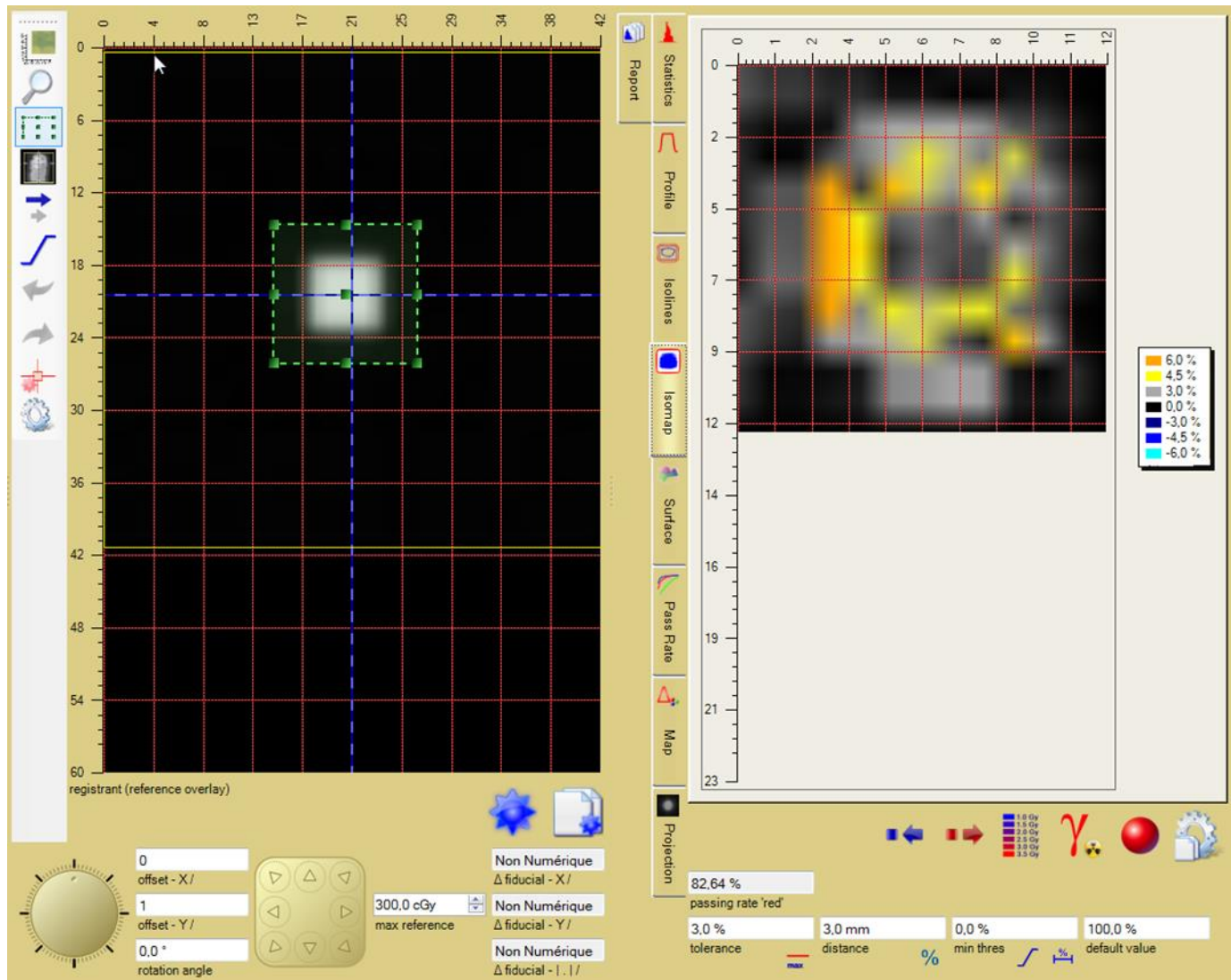


Figure 124 Comparaison des images obtenues avec le détecteur TRADERA et les films Gachromics EBT3. Analyse réalisée avec le logiciel FILM QA Pro [93]

Sur la partie gauche de l'image représentée sur la Figure 124 on voit la superposition des deux images et à droite une carte de correspondance entre les deux images. Chaque zone d'une image est comparée à la même zone de l'autre image. Le gamma index représente la concordance des images entre elles. Il est calculé avec une tolérance de 3% pour une distance de 3mm. Ici le gamma index est égal à 82,64%. Cela signifie qu'il y a déjà au terme de la calibration électronique du détecteur, une bonne corrélation entre les deux images mais qu'une calibration en dose pixel par pixel est nécessaire. Pour procéder à cette calibration, il nous faut répertorier toutes les sources d'incertitudes et finaliser une méthode.

Discussion des résultats

Pour approfondir la détermination de l'incertitude globale de nos mesures, j'ai différencié les incertitudes des différents paramètres qui constituent les composantes de l'incertitude globale.

- incertitudes dues aux films Gafchromics EBT 3,
- incertitudes dues à l'emploi d'un scanner EPSON,
- incertitudes dues au fonctionnement de l'accélérateur linéaire.

Trois facteurs sont à la base des incertitudes dues aux **films Gafchromic® EBT** [95]:

- la dispersion des mesures pour une même boîte de films : nous avons irradié plusieurs échantillons de films d'une même boîte avec différentes doses de 100 Unités Moniteur (UM), 200 UM, 400 UM et 800 UM avec un débit de 300 UM par minute et pour une même énergie de 6 MeV. La série de mesures a été répétée 4 fois (irradiation et lecture). L'écart-type maximal obtenu pour les mesures de chaque dose de cette même boîte a été évalué à **0.5%**.
- la dispersion des mesures entre 2 boîtes de films : ce facteur n'est pas à prendre en compte dans notre cas car tous les films étaient issus d'une même boîte,
- la dispersion des mesures suivant le temps de lecture après irradiation, la coloration du film Gafchromic® EBT irradié augmente après l'irradiation. D'après Tsang Cheung et al. [96] cette augmentation ne varie que de 1% si les films sont lus 10 à 22 heures après l'irradiation, ce qui correspond à nos conditions de lecture. Dans le cas le plus défavorable, l'incertitude type est donc de **1%**.

Trois facteurs sont également à la base des incertitudes dues à **l'utilisation du scanner** [95]:

- l'orientation du film scanné : en effet, la réponse du film Gafchromic® EBT varie suivant l'orientation du film pendant la lecture avec le scanner, or pour nous affranchir de ce problème, tous nos scans ont été réalisés en mode paysage et en les plaçant à la même position à quelques millimètres près. On peut donc considérer que cette incertitude est **négligeable**,
- l'effet de la lumière diffusée : en effet la lumière émise par la lampe du scanner n'est pas diffusée de la même manière sur toute la surface du film. Par conséquent une non-uniformité apparaît sur les profils horizontaux de l'image, ce que nous avons constaté avec le logiciel d'analyse, nous l'avons estimée de l'ordre de **1.5 %**
- l'inhomogénéité des profils de dose : le scan des films Gafchromic® EBT avec un scanner produit une inhomogénéité au niveau des profils de dose verticaux et horizontaux. Ceci induit une incertitude dans la détermination de la dose en 2D. Les variations au niveau des profils de dose ont été évaluées par une équipe de l'ISP (ISP, white paper 2007 [97]). Dans le cas le plus défavorable l'incertitude est de **1.5%**.

La dernière composante d'incertitude est due à **l'accélérateur linéaire** et à son étalonnage avec la chambre d'ionisation. Cette incertitude est couramment estimée à maximum 2% pour la dose absolue et à 1% pour la dose relative.

L'incertitude totale est définie comme étant la somme quadratique des différentes composantes. Dans les conditions les plus défavorables elle vaut **3.1%** pour les mesures de dose absolue. Pour les mesures de dose relative, l'incertitude liée à la mesure de la chambre d'ionisation diminue (1%). L'incertitude totale diminue, elle vaut alors **2.6%**.

Pour continuer dans notre analyse et discussion des résultats qui doit tendre vers l'élaboration d'une méthode de calibration en dose du détecteur, il nous faut aussi prendre conscience que le faisceau délivré par l'accélérateur n'est peut-être pas suffisamment uniforme sur toute la zone éclairée pour un étalonnage en dose de précision. En effet, il existe non seulement des zones de pénombre imposées par la présence des lames mais des « cornes » comme l'illustre la Figure 125 [98].

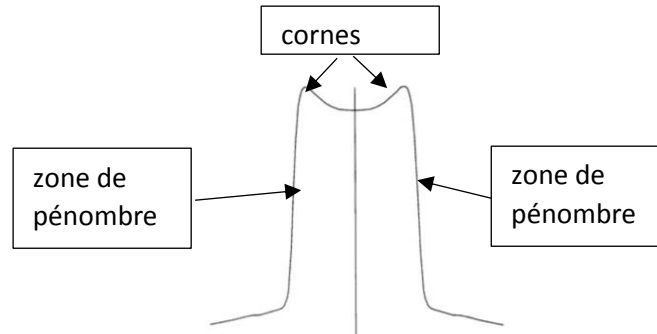


Figure 125 Allure du profil du faisceau délivré par l'accélérateur.

De plus, un accélérateur de radiothérapie n'est peut-être pas aussi stable que les constructeurs le prétendent (cela sera mis en évidence grâce à TraDeRa et démontré au paragraphe II.3.6 Figure 135). C'est un système dynamique et parfois la cavité accélératrice peut remplir plus ou moins efficacement son rôle. Les électrons seront alors plus ou moins déviés par les aimants. Il existe des systèmes de correction (contre réaction) permettant d'adapter le système à la dynamique du faisceau par exemple en modifiant le champ des bobines pour que les aimants dévient plus ou moins les électrons (voir Figure 89 et Figure 90 page 129).

En revanche, L'**HDR** (Haut Débit de Dose) est un dispositif de radiothérapie interne qu'on retrouve aussi au CHU de Grenoble (curiethérapie). Il est composé d'une source de cobalt 60 qui, en se désintégrant, émet des rayons γ de 1,25 MeV. L'émission de photons gamma avec une source HDR est isotrope et homogène contrairement à celle d'un accélérateur. C'est donc avec cette dernière qu'on va réaliser la calibration en dose du détecteur.

II.3.5.4 Développement d'un banc de test avec une source HDR pour la calibration en dose de TraDeRa

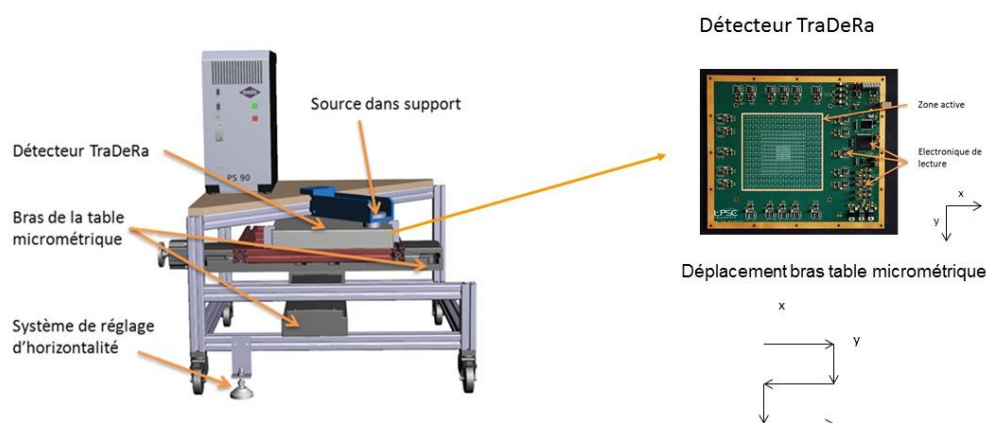


Figure 126 Montage sur table micrométrique avec déplacement en x et en y pour l'étalonnage du détecteur avec la source HDR

Pour mener à bien cette calibration j'ai monté un banc de test spécifique que je me propose de détailler dans cette partie. J'ai procédé également à une analyse de données et à une modélisation des résultats expérimentaux. L'équipe était constituée d'ingénieurs mécaniciens, d'ingénieurs électroniciens, d'un stagiaire de master, d'un doctorant et d'une postdoctorante. Lors d'une irradiation en curiethérapie la source sort de son caisson pour aller à l'extrémité d'une gaine. Cette gaine est placée par les voies naturelles dans le patient en contact avec la tumeur à traiter. Dans le cadre de notre montage elle sera placée à l'intérieur d'un collimateur en plomb placé dans un support à faible distance de la surface active du détecteur (voir détails sur Figure 126).

Pour étalonner ce détecteur à partir de la source HDR on va mettre en mouvement le détecteur et non la source qui sera fixe. Chaque pixel sera donc placé tour à tour en face de la source de façon à ce que la distribution en dose soit uniforme. Pour cela nous allons effectuer un déplacement pixel par pixel à vitesse constante selon les axes x et y afin d'irradier de manière homogène l'ensemble de la surface active. Le mouvement sera permis par la fixation du détecteur sur les axes de la table micrométrique PS90 Owisoft® [99], un moteur pas à pas permettant de réaliser une acquisition à vitesse constante. Pour pouvoir réaliser un tel banc de test, il nous fallait au préalable connaître la « tache » que faisait la source à une distance donnée en projection sur le détecteur. C'est pourquoi j'ai dirigé une expérience au CHU de Grenoble où nous avons effectué le montage représenté sur la Figure 127.

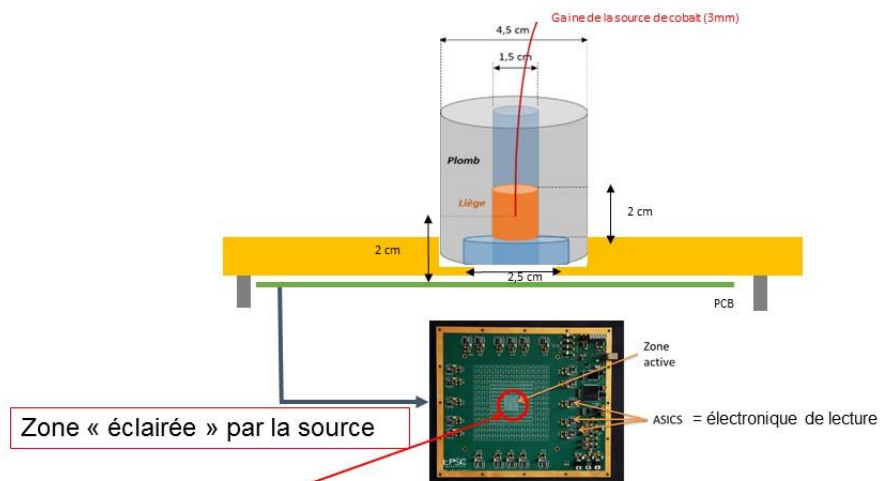


Figure 127 Montage préliminaire réalisé au CHU de Grenoble avec source HDR

Nous avons utilisé un support pour la source afin qu'elle soit au plus près du détecteur. Ce support en plomb a été choisi dans le but de focaliser le faisceau sur le détecteur. Nous avons voulu irradier principalement les pixels centraux là où la granularité est la plus fine (plus grande résolution spatiale). L'image ainsi obtenue de la source sur la zone centrale du détecteur a été construite par les programmes décrits dans le paragraphe II.3.5.3 page 152 Elle est illustrée par la Figure 128

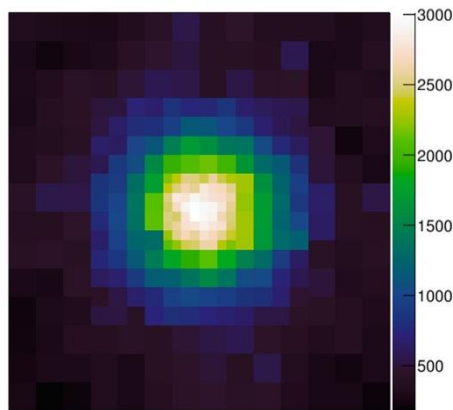


Figure 128 Reconstruction de l'image de la source par le détecteur

Le signal est localisé au niveau des pixels centraux. Il diminue avec la distance (on passe de 3000 au centre à 500 en périphérie). C'est en accord avec ce qu'on attendait. Pour pouvoir quantifier la dose équivalente reçue par un système indépendant, et ainsi procéder à un premier étalonnage, nous disposons de films radiosensibles Gafchromics EBT3® [91] que nous avons placés entre la source et le détecteur comme dans l'analyse décrite au paragraphe II.3.5.3.

Les films radiosensibles réagissent par réaction de polymérisation lorsqu'ils sont soumis à des irradiations et sont exploitables après 24h (temps nécessaire à leur révélation). Ils ont été scannés avec le même appareil EPSON expression10000 XL [92] (cf paragraphe II.3.5.3) et analysés avec le programme FilmQPro [93]. L'étalonnage des films s'effectue cette fois auprès de l'accélérateur Clinac 600. Nous avons irradié 5 bandes de films avec différents nombres d'unités moniteur (coefficient permettant de passer du nombre de particules vues à une dose en Gy, dans notre cas 100 UM équivalent à 0.85 Gy). Nous avons ensuite irradié différents films : profondeur équivalent peau (HP 0,07) avec et sans détecteur, idem pour une profondeur du maximum de dose délivrée à 6MV (HP10). La comparaison de ces films nous permet de savoir si le fait que le détecteur soit placé entre la source et le film affecte la valeur de la dose. Autrement dit s'il absorbe le faisceau de façon non négligeable

La comparaison des films se fait via le paramètre « Passing Rate » qui désigne le nombre de points remplissant la condition $\gamma \leq 1$ [100].

$$index \gamma = \sqrt{\frac{DD^2}{tolérance^2} + \frac{DTA^2}{distance^2}} \quad (3)$$

Où :

- DD est la différence de dose maximale acceptable,
- DTA est la distance maximale acceptable,
- $tolérance$ est la dose seuil,
- $distance$ est la distance seuil.

L'index γ permet de comparer deux distributions de dose (une dose de référence et une dose à évaluer). En comparant les films HP 0,07 et à HP10 avec et sans détecteur, les résultats présentés dans le Tableau 5 ont été obtenus, avec une tolérance de 3% pour une distance de 3mm.

En gardant le même raisonnement avec une tolérance de 1% et une distance de 1mm, un passing rate de 77,2% pour HP 0,07 et de 68,5% pour HP10 est obtenu. Les doses entre 1 et 3% vont donc différer à cause de l'atténuation du détecteur. Pour confirmer le fait que le détecteur absorbe une partie du faisceau, une région d'intérêt a été ciblée dans les films sensibles avec et sans détecteur pour connaître les doses correspondantes et faire la différence. L'écart pour HP 0,07 en terme de dose avec et sans détecteur est de 11,7% et pour HP10 de 27%. Ce qui veut dire que le fait de placer le détecteur entre la tête de l'accélérateur et le film radiochromique a bien un impact sur la valeur de la dose.

	Gamma
Critère	3.0 %, 3.0 mm
Passing rate R	99.5 %
	Gamma
Critère	3.0 %, 3.0 mm
Passing Rate R	98.4 %

Tableau 5 Passing rate pour HP 0.07 (en haut) et HP10 (en bas) avec et sans détecteur

L'étalonnage des films terminé, cela a permis d'estimer la dose délivrée par la source HDR pendant une irradiation de 1 min grâce à l'analyse du film radiochromique dont on s'était servi lors de la prise de données.

Le profil de dose obtenu s'apparente à une gaussienne avec une intensité maximale au centre de 84.9cGy et qui diminue avec la distance.

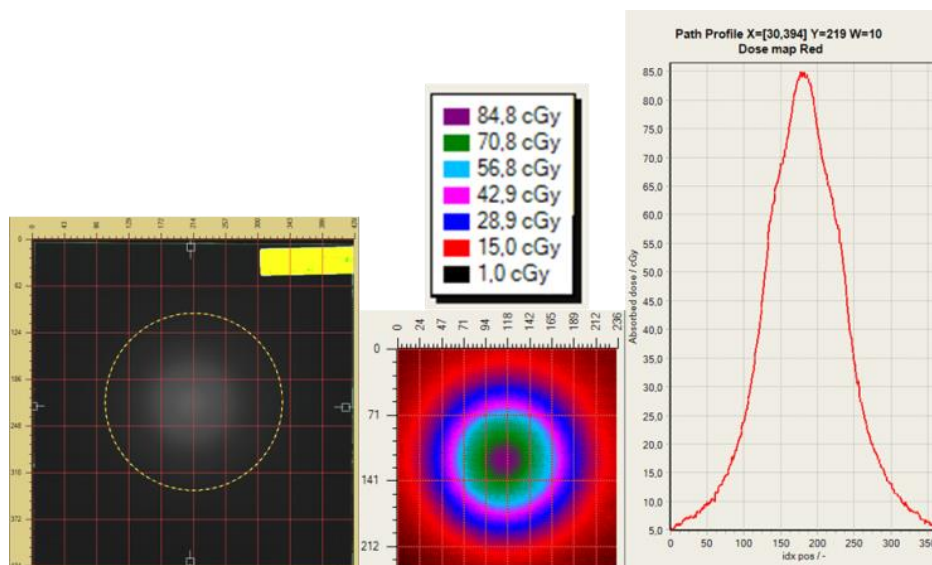


Figure 129 Carte de dose de la source HDR et profil de la tache

Pour comparer les valeurs de dose entre le film et la théorie, on peut faire un calcul de dose. En prenant le cas d'une tache circulaire de 1 cm² :

$$D = A \times t \times \frac{d\Omega}{4\pi} \times \frac{\mu_{en}}{\rho} \times E_0 \times 2$$

(4)

Où

- D est la dose,
- A est l'activité de la source,
- t est le temps d'irradiation (1min),
- $d\Omega$ est l'angle solide,
- μ_{en}/ρ est le coefficient d'absorption massique de l'eau ($2,96 \cdot 10^{-2} \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$),
- E_0 est l'énergie initiale des photons.

On prend l'eau comme référence car la densité électronique (critère principal dans le calcul de dose) dans le film est proche de celle de l'eau. La valeur de l'activité peut se calculer avec la formule suivante :

$$A(t) = A_0 e^{-\lambda t} \text{ avec } \lambda = \frac{\ln 2}{T} \quad (5)$$

La source avait une activité de 2,18 Ci à la date du 23/09/2013, le cobalt 60 a une demi vie de 5,27 ans, on trouve donc une valeur pour l'activité de 1,77 Ci à la date de notre expérience, ou encore $6,55 \cdot 10^{10} \text{Bq}$. Les valeurs des coefficients d'atténuation ont été prises sur la base de données en ligne NIST [101] (la valeur correspondant à l'eau pour une énergie E_0 de 1,25 MeV). La valeur de l'angle solide est calculée comme suit :

$$\frac{d\Omega}{4\pi} = \frac{2\pi(1 - \cos\theta)}{4\pi} = 0,018$$

$$\theta = \arctan \frac{r}{h} = 15^\circ$$

Où

- la hauteur h correspond à la distance source-détecteur (2cm).
- r est le rayon pour une tache de 1cm^2 .

On obtient une fraction d'angle solide de 0,018 et on en déduit une dose de 83.8cGy.

Finalement pour comparer la valeur théorique à la valeur expérimentale, une ROI (Region Of Interest) circulaire d'une surface de 1cm^2 a été ciblée au centre de la tache ce qui donne une valeur de dose de 85.4 cGy.

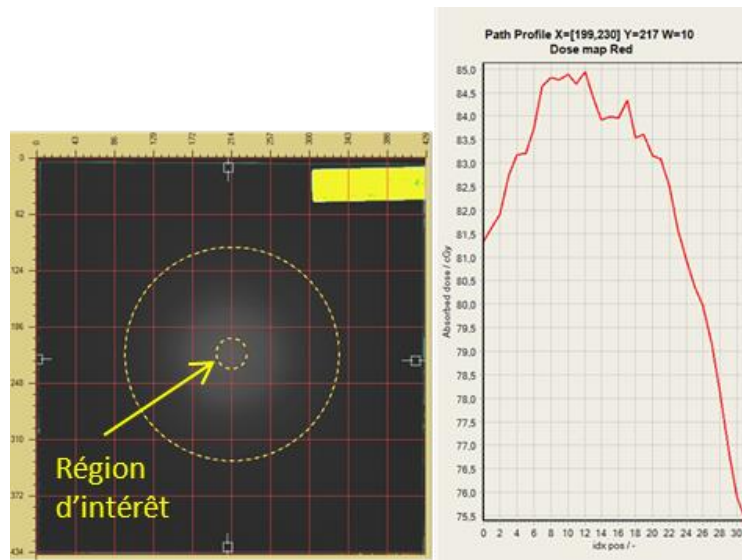


Figure 130 Exemple de profil de la zone d'intérêt de 1cm^2

La valeur mesurée est logiquement plus élevée que la valeur théorique. En effet, dans le cas théorique on ne considère que l'intégralité du faisceau de photons primaire qui arrive sur le film pour l'irradier. Alors que dans la réalité, il y a de nombreux photons qui vont interagir dans la matière qui entoure la source par effet Compton ou photoélectrique. Il y a alors émission d'électrons secondaires qui vont également participer à l'irradiation du film et qui ne sont pas pris en compte dans le calcul.

J'ai cherché à comparer le profil obtenu avec l'analyse des Gafchromics (Figure 131) et celui obtenu avec l'analyse des données du détecteur (Figure 132).

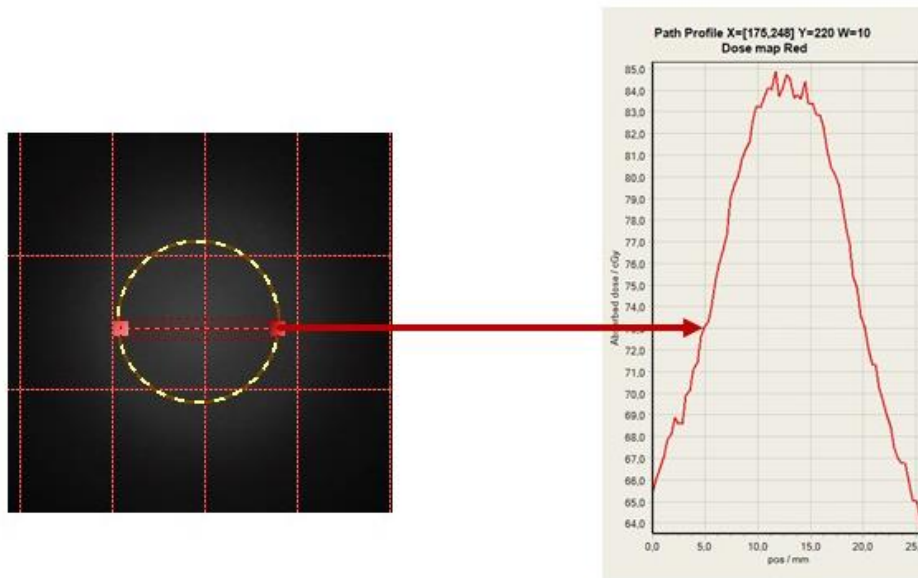


Figure 131 Profil de dose obtenu avec l'analyse des Gafchromics suivant l'axe horizontal sur la région d'intérêt symbolisée par des pointillés

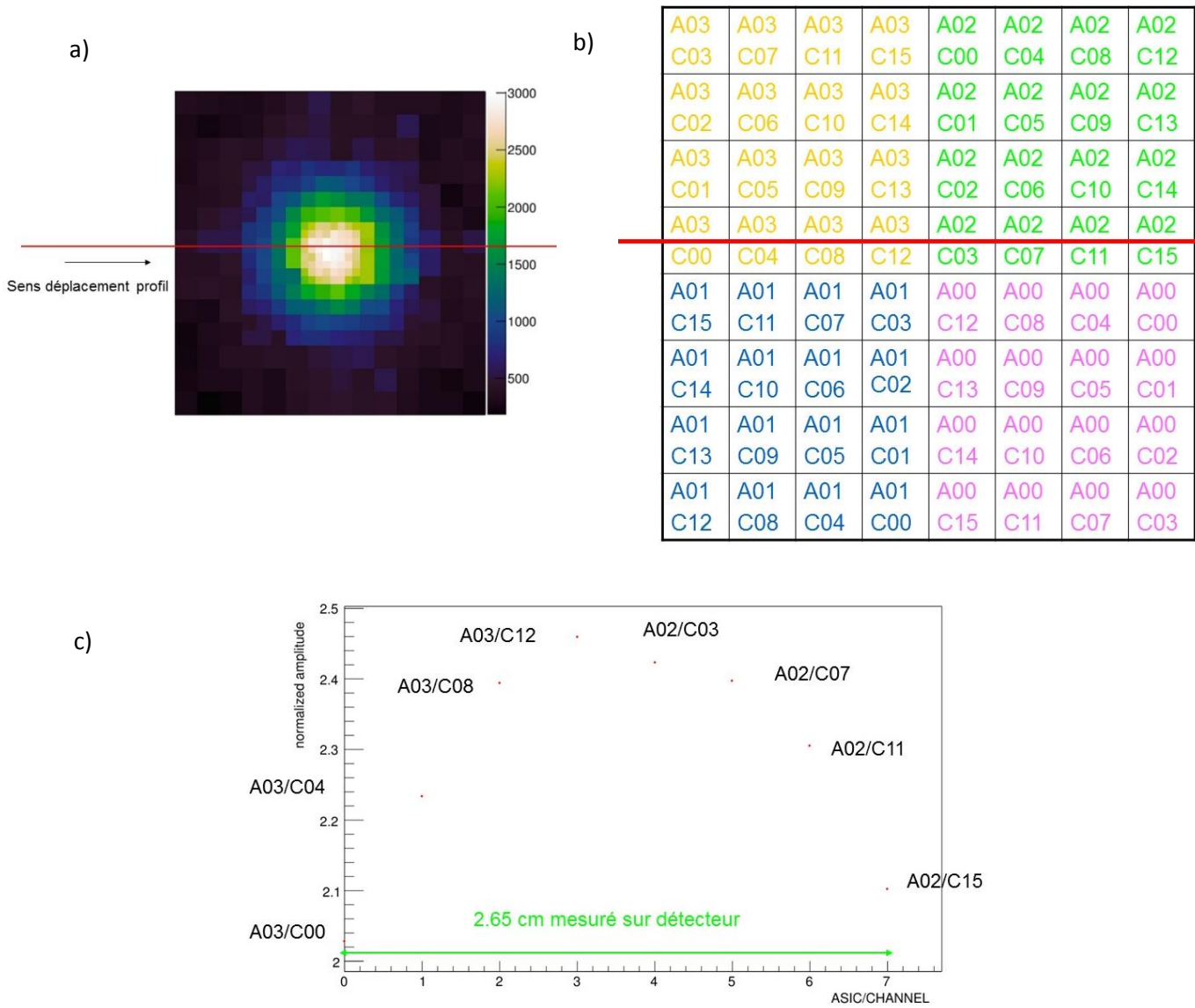


Figure 132 Analyses données détecteur :

- a) image de la source résultant de l'analyse des données du détecteur
- b) zoom sur région centrale du détecteur code en numéro d'ASIC Axx numéro de voie Cxx
- c) profil obtenu suivant axe défini sur (a) et (b) - codage des points de mesure en Axx/Cxx.

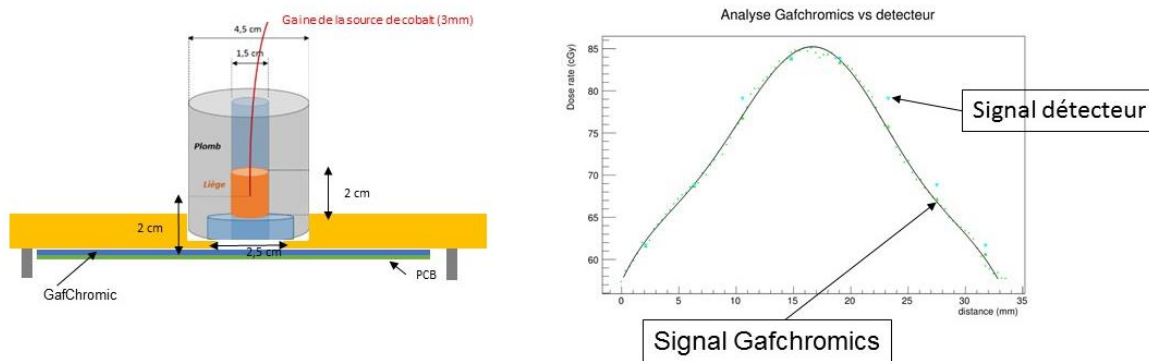


Figure 133 Superposition des signaux détecteurs au profil Gafchromics

On peut voir sur la Figure 133, après application de facteurs d'échelle, que les deux profils se superposent mais que des corrections sont sans doute nécessaires car on note quelques écarts sensibles. La Figure 134 illustre quant à elle la bonne linéarité en dose (calculée sur la somme des petits pixels) avec la durée d'intégration du signal du QDC.

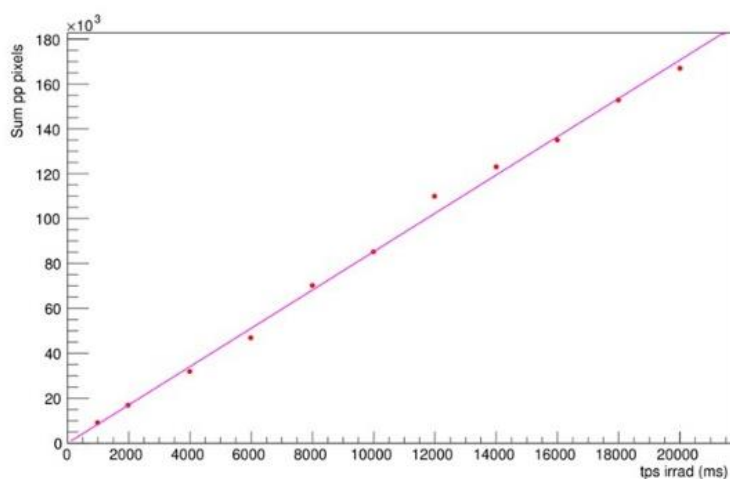


Figure 134 Étude de la linéarité de la dose (unité arbitraire) enregistrée sur la somme des petits pixels éclairés par la source en fonction de la durée d'intégration du signal (ms) par les QDC.

Pour achever la calibration en dose du détecteur, après cette étude préliminaire tout à fait convaincante, on peut désormais envisager d'effectuer un balayage en x et en y avec la source HDR de cobalt 60. Pour cela on utilisera le banc de test représenté sur la Figure 126. Tous les pixels seront alors éclairés de manière homogène et on pourra alors corriger les différentes voies de lecture pour que le signal soit effectivement vu comme homogène et ainsi effectuer la calibration finale en dose du détecteur.

II.3.6 Premiers résultats expérimentaux sur le contrôle en ligne du faisceau et performance du démonstrateur à l'échelle 1/4 (TraDeRa 324).

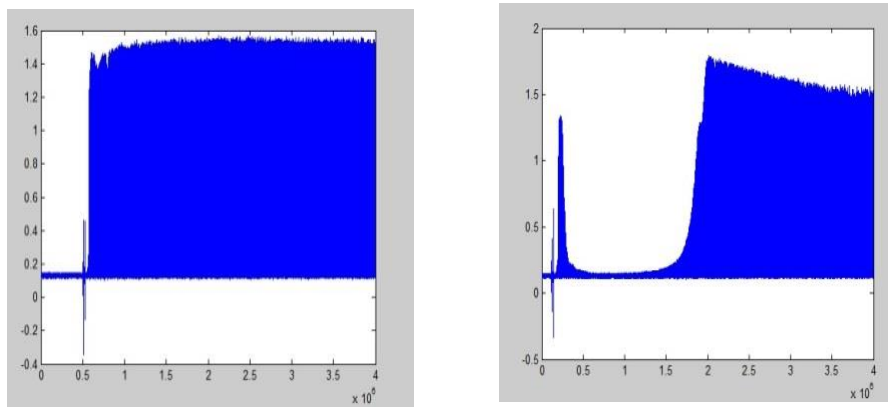


Figure 135 Enregistrement en fonction du temps, par un prototype TRADERA, du faisceau d'un accélérateur de radiothérapie au CHU de Grenoble .

Une première série d'informations que nous avons pu obtenir concerne directement le faisceau délivré par les accélérateurs de radiothérapie. On a observé de temps à autres des comportements suspects dans les signaux enregistrés comme on peut le voir sur la Figure 135 où est reproduit un enregistrement de ce signal en fonction du temps. En particulier on peut observer, à droite sur un accélérateur « à froid » (i.e arrêt prolongé des séances d'irradiation) , une montée en puissance plus lente avec même un temps d'arrêt, puis une nouvelle remontée puis une redescente avant d'atteindre un palier. À gauche, sur le même accélérateur mais « à chaud » (i.e on enchaîne les irradiations et on observe l'une d'elles), on peut voir un fonctionnement plus uniforme dans le temps ce qui correspond à un fonctionnement normal. Sur un des trois accélérateurs du CHU, on a même observé (non représenté ici) que le signal tend même à baisser de quelques % au cours d'une irradiation d'une minute. Les physiciens médicaux du service de radiothérapie suspectaient un tel comportement mais n'avaient pas encore pu le mettre en évidence de manière indubitable. Ce dysfonctionnement, observé sur un accélérateur à froid, peut concerner, dans le cadre d'une thérapie, le premier patient du matin ou un patient traité après un temps d'attente prolongé. La dose totale délivrée est bien celle demandée à l'accélérateur, elle est donc conforme au plan de traitement mais la répartition dans le temps n'est pas uniforme. Cela peut donc avoir des conséquences dramatiques si ce n'est pas signalé en ligne au personnel médical dans la salle de contrôle dans le cas d'une radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI voir section II.3.2.2 page 128 et Figure 91 page 130). Le système de balayage RCMI est fonction du temps uniquement, en supposant un flux constant en amont des fentes. L'intérêt du détecteur TraDeRa pour le monitoring de la radiothérapie est donc prouvé déjà avec ces premiers résultats expérimentaux.

D'autres données ont pu être enregistrées et sont présentées sur les Figure 136. Elles mettent en évidence le potentiel de TraDeRa 324 pour le marquage dynamique du mouvement des lames du collimateur.

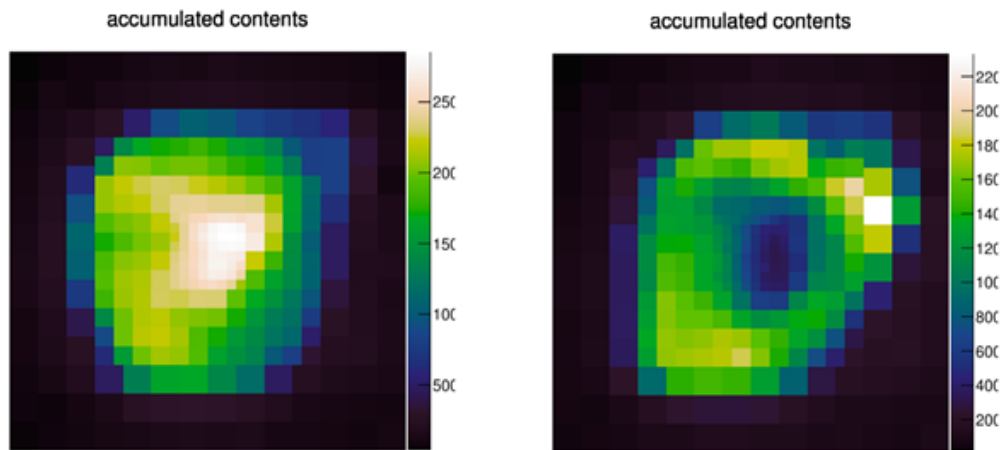


Figure 136 Exemples d'acquisitions réalisées sous faisceau avec le démonstrateur à l'échelle 1/4. Accumulation des charges pour deux champs à intensité modulée

Dans cette version du prototype, Des développements en mécanique avec l'aide des services concernés du laboratoire ont permis de réaliser un support pour placer le détecteur échelle 1/4 directement sur la tête de l'accélérateur (voir Figure 137) et non pas sur le lit destiné à accueillir le patient comme cela est le cas sur la Figure 97.

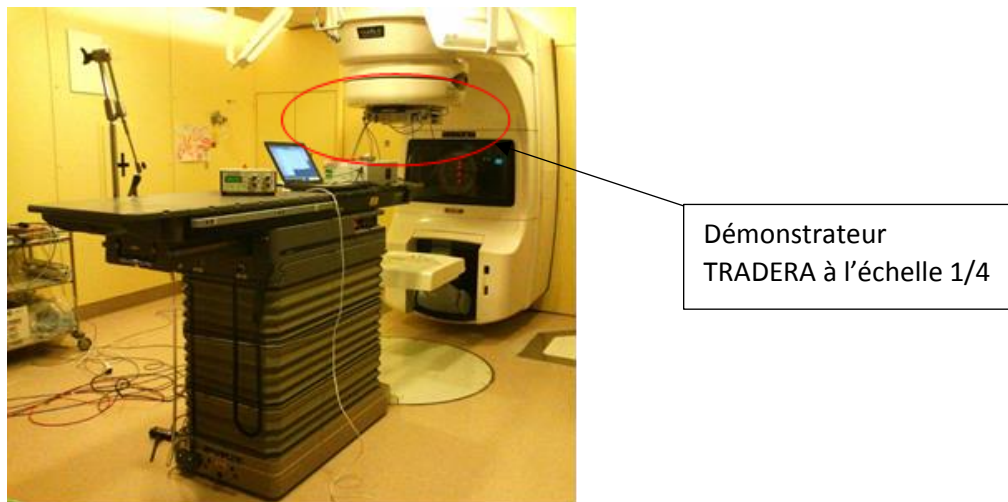


Figure 137 Mise en place du démonstrateur à l'échelle 1/4 sur la tête de l'accélérateur pour la prise de données

La Figure 138 illustre les performances du démonstrateur à échelle $\frac{1}{4}$ quant à la précision sur la reconstruction de la position des lames du collimateur (de l'ordre du millimètre) ce qui correspond au cahier des charges que nous nous étions fixé voir section.II.3.2.3 et valide le bon fonctionnement du démonstrateur en conformité avec les objectifs fixés.

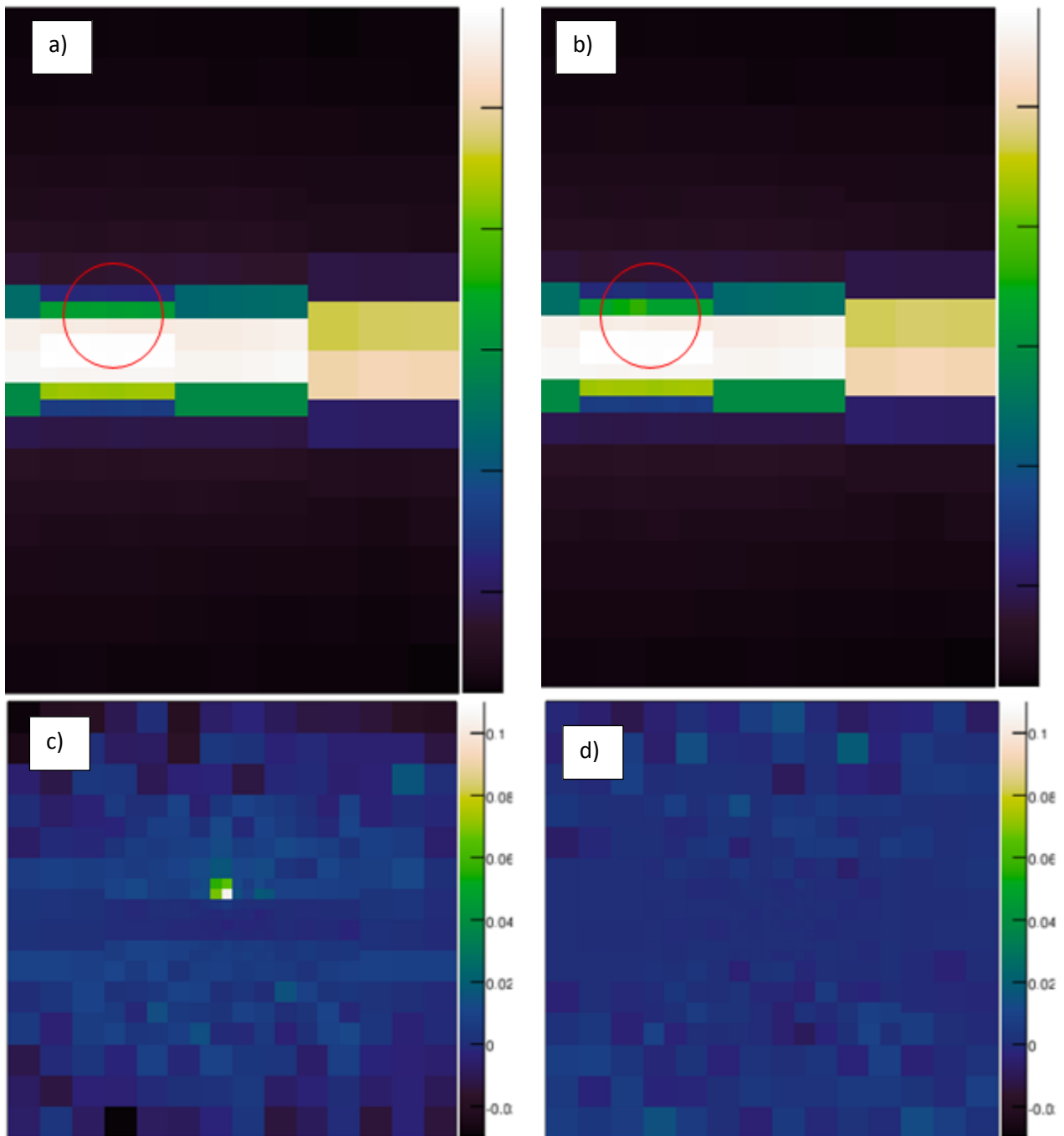


Figure 138 Mise en évidence d'un décalage des lames du collimateur

- a) mesure effectuée sous la tête de l'accélérateur d'un champ de 26 mm d'ouverture (équidistance des lames) et
- b) d'un champ similaire où l'une des lames est décalée de 1 mm par rapport à sa position nominale.

Avant tout traitement informatique qualitatif, l'image montre déjà que le décalage est visible

- c) différence entre les deux acquisitions précédentes, qui met en évidence par un écart de plus de 10% la non-conformité (lame déplacée de seulement 1 mm de sa position optimale).
- d) à titre de comparaison, la différence entre deux champs identiques (acquisitions consécutives) : l'écart maximal est contenu dans 2%.

II.3.7 Développement en cours et perspectives : le démonstrateur à l'échelle 1 (TraDeRa 1600)



Figure 139 Prototype TRADERA échelle 1, TRADERA 1600 (1600 voies de lectures)

En 2015, Figure 139, nous avons conçu un nouveau prototype de TraDeRa à l'échelle 1 « TraDeRa 1600 » (1600 voies de lecture).

Ses caractéristiques sont les suivantes :

- PCB 49x42 cm² dont surface active de 25x25 cm² contenant 1600 pixels
- basé sur la même électronique frontale soit 100 QDC 16 voies
- auto déclenché par le signal de grille
- transmission sans fil avec une carte linux embarqué Beaglebone vers un MACmini
- interface graphique html
- contrôle à distance par liaison Ethernet.

L'électronique a été calibrée avec les méthodes conçues pour TraDeRa 324 avec succès. La mise en boîtier est prévue pour début 2016 au LPSC. Des tests sur accélérateurs sont planifiés pour le printemps 2016.

Le gaz que nous utilisons est tout simplement de l'air qui plus est dans une enceinte ouverte. Nous prévoyons donc, à partir de cette version, d'équiper notre démonstrateur de système de monitoring de la température, de l'hygrométrie et de la pression atmosphérique (qu'on estime déjà comme relativement stable dans l'environnement du bunker de l'accélérateur).

II.3.8 Synthèse de mon implication dans le projet

J'ai rejoint ce projet de l'équipe DAME (Dispositifs et Applications pour le Médical) début 2010 à la fin de l'activité Tomographe Xénon Liquide. En 2009 a démarré une collaboration entre le LPSC (Y. Arnoud responsable projet) et le service de radiothérapie du CHU (J. Balosso/ J-Y Giraud) de Grenoble, (INSERM U836, équipe 6, Grenoble Institut Neurosciences) pour le développement et la mise au point d'un détecteur de mesure des caractéristiques d'un faisceau de rayons X employé pour le traitement des cancers. La radiothérapie conventionnelle utilise des faisceaux de photons X, jusqu'à 25 MeV, pour irradier en profondeur les tissus cancéreux. Dans ce domaine en constante évolution, l'usage de collimateurs multi-lames permet de rendre conforme la forme du faisceau conique à celle de la tumeur. La position des lames qui bougent au cours du temps va suivre la prescription du *programme de planification de traitements*, utilisé en clinique pour modéliser le dépôt de dose dans les tissus d'après les clichés

anatomiques. Cette nouvelle technique est beaucoup plus sensible à des écarts entre la position planifiée et la position effective des lames. Le groupe DAME entre 2010 et 2015 a conçu un détecteur gazeux pour le contrôle en temps réel de la position des lames, en mettant l'accent sur la transparence (mesurer en atténuant au minimum le faisceau), la résolution spatiale (de l'ordre du millimètre au point de prescription du dépôt de dose), la simplicité de mise en œuvre, et la tenue dans le temps à l'irradiation intense. Le profileur de faisceau sert donc à mesurer les caractéristiques 2D (1600 pixels) du faisceau (forme et intensité) en sortie d'accélérateur et en amont du patient, afin d'assurer le suivi de la qualité de l'irradiation en temps réel.

Mon implication dans ce travail de R&D détecteur depuis 2010 a revêtu plusieurs aspects :

- développement des premiers programmes d'acquisition et d'analyse des données sur accélérateur. Ces premiers tests au CHU de Grenoble ont apporté des informations essentielles sur les caractéristiques du faisceau et ont permis d'ébaucher un cahier des charges pour l'électronique de lecture (conception ASIC).
- optimisation en simulation de l'arrangement des pixels de détection. J'ai étudié différentes formes de pixels (octogonales, carrées, ...) et différents arrangements (matriciel, quinconce) ce qui nous a orienté sur une forme très particulière de pixels permettant de reconstruire sans ambiguïté la position des lames du collimateur et pourrait conduire à un dépôt de brevet (pour cette raison les détails ne sont pas donnés dans ce manuscrit).
- développement des programmes d'analyse dédiés à la caractérisation du détecteur ainsi qu'à la reconstruction d'images pour l'affichage des données expérimentales

J'ai surtout procédé à :

- la calibration et la caractérisation du détecteur :
 - en électronique : modélisation de l'ASIC développé au LPSC facilitant la calibration
 - en «équivalence dose» (charge mesurée en C convertie en dose en cGy) : physicien responsable des tests pour l'étalonnage en dose du détecteur.

Pour mener à bien ces différents travaux de recherches, j'ai dirigé une équipe technique composée d'ingénieurs et de techniciens en électronique, en mécanique et en instrumentation. J'ai également encadré des stagiaires de niveau master et pour la calibration en dose je suis entourée d'un doctorant R. Fabbro et d'une postdoctorante R. Delorme.

Deux brevets ont été déposés, 3 communications ont été données dans des conférences, 3 publications sont en cours de rédaction. La validation du détecteur échelle 1/4 s'est faite en relation avec un panel d'industriels dans le cadre de la collaboration OSEO entre 2010 et 2014. Notre travail a été plébiscité par cette collaboration en septembre 2014 lors de la clôture du financement accordé sur 4 ans. Le projet est désormais en cours de valorisation via SATT GATE1 Grenoble INP.

II.4 Conclusion et perspectives en physique médicale

Des projets tels que le Tomographe Xénon (1^{er} projet qui a initié la physique médicale au LPSC) ou le Profileur Faisceau détecteur gazeux TraDeRa ont démontré toute l'étendue des compétences du LPSC et ont su convaincre nos partenaires médicaux et industriels. Un pôle sur les applications médicales est désormais constitué au LPSC (responsable D. Dauvergne).

Il s'articule autour de trois projets :

- L'actuel profileur de faisceaux TraDeRa,
- Les thérapies innovantes basées sur «l'activation» d'éléments radiosensibilisants (nanoparticules, AB-xNCT),
- Le contrôle en ligne de l'hadronthérapie – MONIDIAM monitoring diamant

ce qui élargit considérablement le champ des perspectives pour mes implications futures et marque notre encrage au sein de la thématique physique médicale.

L'objectif général de ces projets est l'amélioration de l'efficacité des traitements.

Ils se regroupent autour de deux axes.

L'amélioration du ciblage

Il s'agit d'augmenter la dose efficace dans la tumeur et minimiser celle dans les tissus sains. Les limites thérapeutiques actuelles de la radiothérapie clinique (RX) reposent principalement sur la dose reçue par les tissus sains environnant la tumeur, qui limite de fait le contrôle local de la tumeur, en particulier pour les cancers dit radiorésistants ou les métastases multiples. Plusieurs options sont envisagées pour améliorer cette efficacité thérapeutique. L'une d'elle consiste à combiner une radiothérapie externe (RX / neutrons) avec l'injection préalable d'un élément « radiosensibilisant », ayant pour but de localiser les dégâts biologiques là où sont les cellules cancéreuses uniquement, même sans focalisation du faisceau. D'un côté, la radiothérapie par photo-activation de nanoparticules de Z élevé est une technique prometteuse basée sur ce principe. Elle est étudiée depuis de nombreuses années dans la communauté scientifique et a mené aujourd'hui au démarrage de deux essais cliniques en France. L'un d'eux se déroule au CHU de Grenoble avec des nanoparticules de gadolinium. D'un autre côté, la thérapie par capture de neutrons sur le bore ou le gadolinium (BNCT ou GdNCT) devrait voir un regain de dynamisme grâce au projet de thérapie basée sur accélérateur (AB-NCT), qui rendrait cette modalité implantable en site hospitalier. Un atout de la NCT est de pouvoir, grâce à une efficacité biologique élevée près des sites d'implantation des molécules contenant le B ou le Gd, traiter des tumeurs radiorésistantes et peu localisées.

Les connaissances permettant de faire le lien entre les principes physiques attendus et la conséquence biologique observée comportent de grandes lacunes que la simulation Monte Carlo pourrait aider à combler. Cela constitue donc un premier axe de recherche pour les physiciens du LPSC (nanoparticules responsable R. Delorme, AB-xNCT responsable D. Santos).

Le contrôle du traitement en ligne.

La radiothérapie externe met en œuvre différents types de faisceaux pour le traitement des tumeurs.

Les photons X sont le plus communément utilisés. Le groupe DAME continue le développement d'un nouveau profileur de faisceau 2D en temps réel, avec une surface couverte 4 fois plus importante. Ce nouveau détecteur pourra être couplé à l'ancien afin de mesurer les

caractéristiques du faisceau à la fois en amont et en aval du patient afin de remonter à la dose dans le patient, pendant les séances de traitement. Un important travail de modélisation par simulation des caractéristiques des faisceaux délivrés par les accélérateurs est en cours, (thèse de Robin Fabbro) afin de prédire la dose à partir des mesures des détecteurs.

Certaines tumeurs profondes inopérables requièrent non pas des faisceaux de rayons X mais des faisceaux de protons ou d'ions comme le carbone, il s'agit d'hadronthérapie. La précision balistique de ce type de faisceau nécessite un contrôle en ligne du dépôt de dose, et également l'analyse du parcours des ions en temps réel, afin de réduire au mieux les marges liées à l'incertitude sur le calcul du parcours des ions. Les différentes techniques (gamma camera, camera Compton, ...) réclament un étiquetage spatial et temporel de chaque ion ou chaque paquet d'ions, afin de localiser leur position transverse et/ou d'effectuer des mesures de temps de vol.

Sous cette thématique deux projets du LPSC sont regroupés :

- tout d'abord une étude est envisagée pour transposer TraDeRa pour le contrôle en ligne de ces faisceaux, ce qui nécessite entre autres d'améliorer la transparence du détecteur et de concevoir une nouvelle version de l'ASIC QDCDAME avec un cahier des charges dédié,
- un nouveau concept de détecteur est proposé par l'équipe MONIDIAM (projet initié par D. Dauvergne). Il s'agit d'un hodoscope dont le but est l'identification temporelle et spatiale. Les hodoscopes à fibres développés actuellement ont des limitations en taux de comptage (utilisation de PMs) et en tenue aux irradiations. Les propriétés avantageuses en termes de temps de réponses et de tenue aux irradiations font du diamant un matériau adapté pour un tel moniteur de faisceau. Le développement d'une électronique spécifique est indispensable. Un détecteur diamant poly-cristallin de grande surface, avec une électronique de lecture intégrée dédiée (faible bruit, grande capacité de comptage et une résolution temporelle de l'ordre de la centaine de picosecondes), sera partie intégrante d'un ou plusieurs systèmes de détection développés par la collaboration nationale CLaRyS sur le contrôle en ligne de l'hadronthérapie par rayonnements secondaires, et dans le cadre des programmes scientifiques du LabEx PRIMES et de France Hadron.

C'est tout particulièrement sur cet aspect de contrôle en ligne des faisceaux de hadronthérapie que j'ai axé mon projet de recherches, que je vais présenter dans le dernier chapitre de ce document.

Troisième partie

Projet de recherches : MONIDIAM

**Contrôle en ligne de l'hadronthérapie :
monitorage diamant.**

III Projet de recherches : Contrôle en ligne de l'hadronthérapie - monitorage diamant (MONIDIAM).

III.1 Introduction

Les détecteurs diamants trouvent leur place aussi bien en physique des hautes énergies qu'en physique médicale.

- Dans le cas de l'expérience ATLAS, à laquelle j'ai participé à mon entrée au CNRS, dans quelques années, l'accroissement de luminosité prévue au LHC imposera de nouvelles solutions pour les détecteurs situés au plus près du point de collision

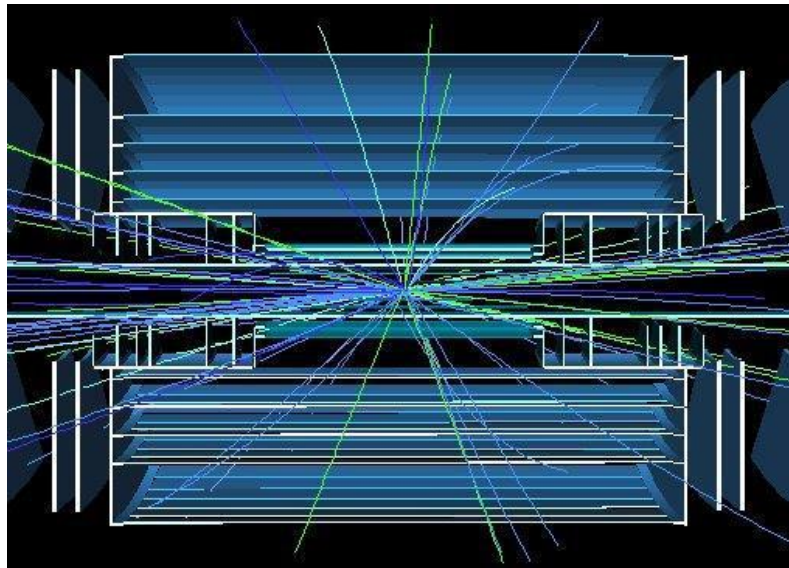


Figure 140 Vue transverse détecteur ATLAS collision pp basse luminosité

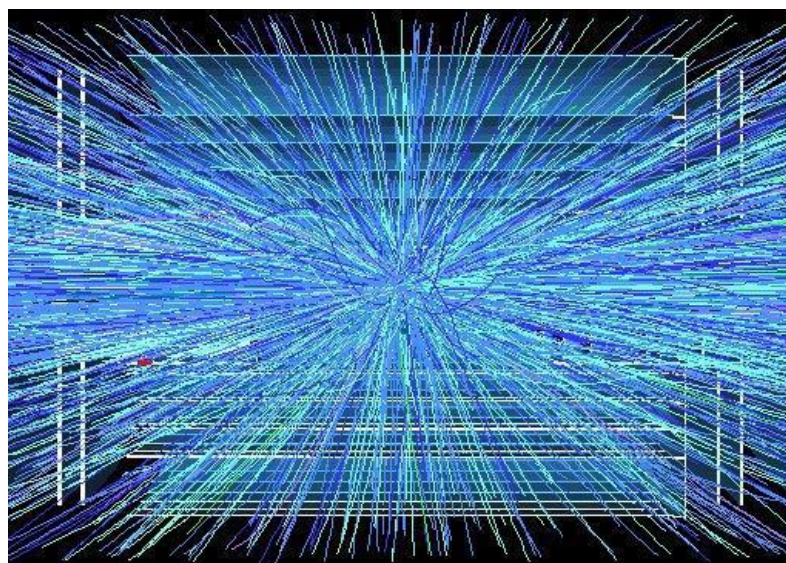


Figure 141 Vue transverse détecteur ATLAS collision pp haute luminosité (après 2025)

En effet les doses seront telles qu'il faudra concevoir des détecteurs avec une très grande résistance aux dommages créés par l'exposition à un flux intense de radiation. Le diamant possède une très grande tenue aux irradiations. Une équipe de chercheurs a déposé une ANR en 2012 portant sur une période de 48 mois « MONODIAM-HE ». Il s'agit d'étudier les propriétés des diamants mono-cristallins pour construire un détecteur de particules au plus près des vertex d'interaction (Internal Tracker). Au LPSC deux équipes participent à ces travaux : le Centre de Recherche Plasmas-Matériaux-Nanostructures (CRPMN) et l'équipe ATLAS. Notre laboratoire dispose donc d'ores et déjà d'une expérience sur l'élaboration et la caractérisation de détecteurs diamant.

- Dans le cas de la hadronthérapie, la précision balistique réclame un contrôle en ligne du dépôt de dose, notamment la vérification du parcours des ions en temps réel. Pour cela, l'utilisation des rayonnements secondaires issus de la fragmentation nucléaire (gamma prompts, protons secondaires) nécessite le développement d'une instrumentation spécifique. En particulier un étiquetage spatial et temporel des particules incidentes peut être nécessaire pour une mesure de temps de vol ou pour des mesures de trajectométrie (radiographie protons ou imagerie de protons secondaires). Les détecteurs diamant **CVD** (Chemical Vapour Deposition), mono ou poly-cristallins, présentent un certain nombre d'atouts pour répondre à ces problématiques :
 - le numéro atomique est faible et similaire à celui des tissus vivants, avec en conséquence une faible absorption des rayonnements incidents ;
 - ils sont radio résistants, c'est-à-dire qu'ils pourront être soumis à des irradiations cliniques prolongées (à l'échelle de plusieurs années) ;
 - leurs propriétés électroniques (conductivité thermique, grand gap électronique, mobilité des charges importante et faible capacité) en font des détecteurs très rapides et à bas bruit à température ambiante.

Un détecteur diamant poly-cristallin de grande surface, avec une électronique de lecture intégrée et dédiée, proposé dans le cadre du projet MONIDIAM du LPSC, sera partie intégrante d'un ou plusieurs systèmes de détection développés par la collaboration nationale CLaRyS, cela dans le cadre des programmes scientifiques du LabEx PRIMES et de France Hadron.

III.2 La hadronthérapie versus la radiothérapie

III.2.1 Pourquoi la hadronthérapie dans le traitement du cancer ?

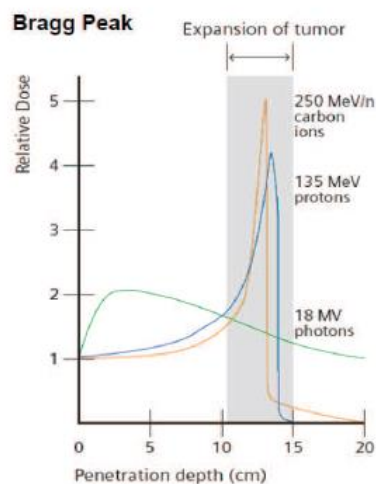


Figure 142 Comparaison de la distribution de dose en profondeur pour des photons, des ions carbone et des protons [102]

Comme je l'ai souligné en introduction de ce document, la radiothérapie est l'une des trois méthodes, avec la chirurgie et la chimiothérapie, utilisées pour traiter le cancer. Depuis leur mise en œuvre, l'application des rayonnements ionisants en oncologie a constamment progressé. Quelle que soit la méthode employée, le but est de délivrer la dose prescrite dans la tumeur et d'épargner autant que possible les tissus sains environnants. Afin de s'affranchir de la limitation physique de la radiothérapie conventionnelle, l'utilisation de particules chargées telles que les protons ou les ions légers a été proposée grâce à leur dépôt de dose plus sélectif (voir Figure 142 extraite de [102]). En effet, les rayons X vont montrer une décroissance exponentielle de la dose absorbée en profondeur dans les tissus alors que les particules chargées déposent moins d'énergie à la surface du corps qu'à la fin de leur parcours où le dépôt de dose est maximum (pic de Bragg).

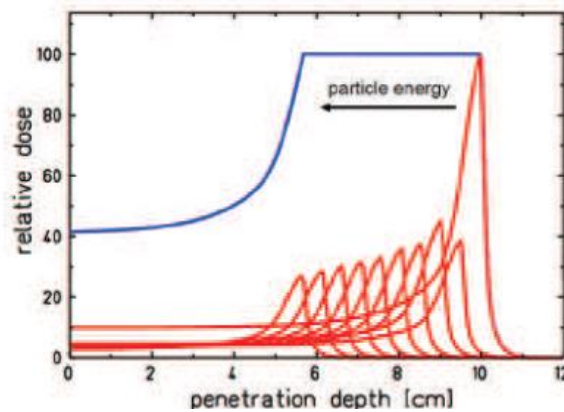


Figure 143 Pic de Bragg étalé obtenu par la superposition de pics de Bragg correspondant à des énergies et des fluences différentes.

Dans une application clinique, pour couvrir tout le volume d'une tumeur avec une dose uniforme, plusieurs courbes de pics de Bragg, avec différentes énergies, doivent être superposées pour créer un pic de Bragg étalé, appelé **SOBP (Spread-out Bragg Peak)**. Le nombre de particules pour chaque voxel de SOBP, et le poids relatif de chaque courbe de pic de Bragg individuelle, fournissent la dose physique absorbée et sont calculés par les systèmes de planification de traitement (cela sera explicité en section III.2.3 voir notamment Figure 147). En plus de leur grande précision balistique, le principal avantage des ions par rapport aux photons et aux protons est leur efficacité pour induire des effets radiobiologiques dans les tissus. L'efficacité Biologique Relative (**EBR**) se définit comme le rapport entre la dose de rayon X et la dose d'ions produisant le même effet biologique. Les ions carbone utilisés en hadronthérapie ont une EBR d'environ 1 à l'entrée et 3-4 dans la région du pic de Bragg étalé. En général on considère que les protons ont une EBR proche de 1 (bien qu'elle soit plus élevée au pic de Bragg).

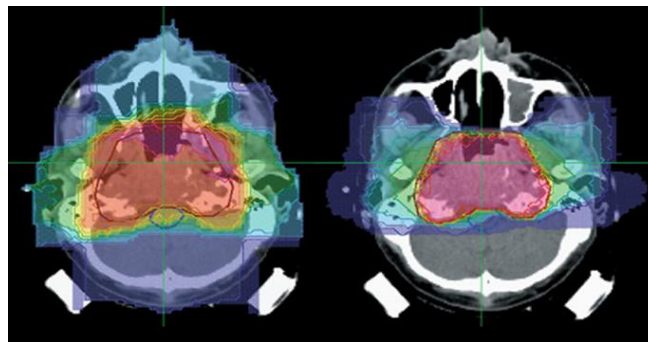


Figure 144 Comparaison des plans de traitement pour des volumes tumoraux de grande taille dans la base du crâne. A droite plan pour les ions carbone : 2 champs d'irradiation. A gauche plan pour l'IMRT de huit champs d'irradiation.

Sur la Figure 144 sont comparés deux plans de traitement : l'IMRT (technique de radiothérapie évoquée au chapitre II.3 détecteur TraDeRa) et l'hadronthérapie ions carbone sur une tumeur de grande taille dans le crâne. Il est évident que l'hadronthérapie permet une réduction substantielle de la dose intégrée aux tissus sains. Elle paraît donc plus indiquée pour le traitement de ce type de tumeur.

III.2.2 Le développement de l'hadronthérapie en France et de par le monde.

La radiothérapie reste une des armes les plus efficaces dans le traitement des cancers et bénéficie des avancées spectaculaires en matière d'informatique et de physique nucléaire. La protonthérapie de haute énergie est actuellement en plein essor notamment au Japon, aux USA et en Allemagne. Il y a aujourd'hui près de 50 centres de protonthérapie dans le monde (dont la moitié en Amérique du Nord) et seulement une demi-douzaine de centres de soins opérationnels par ions carbone (Asie et Europe). En juin 2014, on recensait 95 424 patients traités par protonthérapie, et 12 778 par ions carbone.

La France s'est engagée, il y a plus de 20 ans, dans la voie de la hadronthérapie avec le Centre Antoine-Lacassagne (Nice) suivi du Centre d'Orsay. Actuellement notre pays dispose d'une unité de protonthérapie de haute énergie de nouvelle génération, l'Institut Curie, Centre de protonthérapie d'Orsay, équipé d'un cyclotron IBA et d'une gantry isocentrique opérationnels. Ce centre a l'objectif de traiter environ 500 patients chaque année. Le premier cyclotron de protonthérapie en France, MEDICYC (faisceau de protons de 60 MeV), est opérationnel au Centre Antoine Lacassagne depuis le 17 Juin 1991, date historique du premier traitement de protonthérapie effectué en France. Il a traité à ce jour plus de 5 500 tumeurs oculaires. Le centre est désormais en train d'installer le système protonthérapie de haute énergie, appelé Proteus One. Il est constitué d'un synchrocyclotron supra conducteur (S2C2) de dernière génération (voir Figure 145). Il est le point de départ d'une ligne de faisceau qui arrive ensuite en salle de traitement (voir Figure 146) où une tête rotative iso centrique compacte et mobile (appelée gantry) permet d'orienter le faisceau d'irradiation selon différentes incidences autour du patient. Avec ce nouvel équipement, le centre pourra prendre en charge les tumeurs usuelles traitées par les appareillages classiques mais aussi les tumeurs inopérables par chirurgie, ou résistantes (base du crâne, tête et cou) ou trop proches d'organes à risques pour être traitées par radiothérapie conventionnelle. C'est aussi vers la pédiatrie que ce système sera tourné du fait de la nécessaire précision de traitement des tumeurs chez l'enfant afin d'éviter l'apparition de cancers radio-induits. En parallèle, une ligne de faisceau fixe instrumentée sera également mise à disposition des équipes de chercheurs pour des applications de recherche finalisée autour du patient (projet Protobeamline soutenu par France Hadron).

L'hadronthérapie nécessite donc un accélérateur de particules permettant de traiter les tumeurs les plus profondes : pour pénétrer 30 cm de tissus il faut une énergie d'environ 220 MeV avec des protons, et 400 MeV par nucléon pour des ions carbone. La France comptait deux projets de centre carbone : le premier, historiquement, à Lyon (ETOILE, traitement, recherche clinique et R&D autour du patient) et le second à Caen (ARCHADE, recherche technologique sur de nouveaux types d'accélérateurs et expérimentation pour la carbonethérapie). À ce jour seul le projet ARCHADE est lancé, pour de la protonthérapie de routine et pour la mise au point d'un cyclotron cryogénique pour ions carbone.



Figure 145 Le synchrocyclotron supraconducteur qui va équiper la ligne de protonthérapie haute énergie (235 MeV) au centre Lacassagne à Nice.



Figure 146 Vue de la future salle de traitement du centre Lacassagne à Nice.

III.2.3 Pourquoi développer un système de monitoring pour la hadronthérapie ?

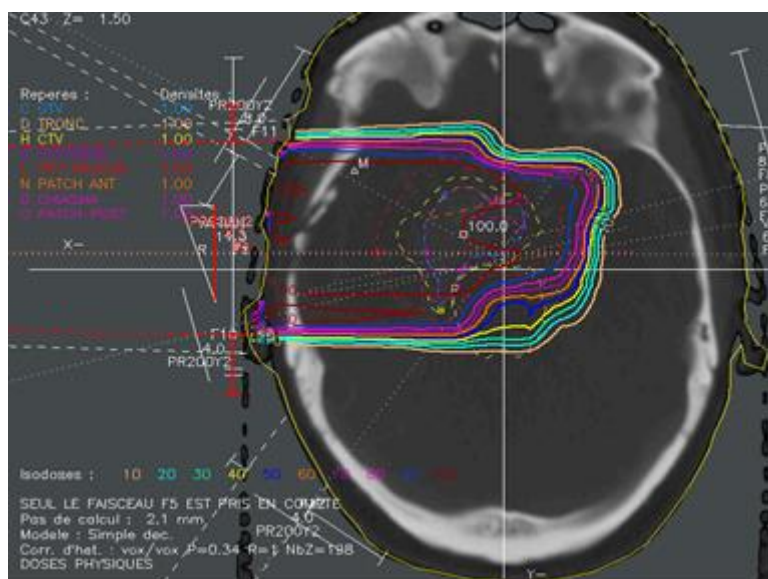


Figure 147 Planification d'un traitement par radiothérapie : les courbes de dose déposée sont superposées à une image de scanner X (TDM) du crâne.

En radiothérapie, le scanner X constitue la technique d'imagerie de référence pour réaliser la planification du traitement par radiothérapie. Connaissant la région cible, délimitée par le médecin sur les images de scanner, le radiophysicien prévoit le traitement et calcule la dose déposée dans cette région. Cependant, dans le cadre des nouvelles techniques de radiothérapie conformationnelle ou d'hadronthérapie, qui possèdent une meilleure précision balistique, il paraît nécessaire de définir plus précisément le volume cible en s'appuyant sur une imagerie anatomo-fonctionnelle. En plus du scanner X qui constitue une excellente référence anatomique, il est donc souhaitable d'utiliser l'IRM qui présente un meilleur contraste tissulaire en particulier pour l'imagerie cérébrale. De plus, l'IRM peut apporter d'autres informations, soit de type métabolique avec la spectroscopie, soit de type fonctionnel avec l'IRM de perfusion ou d'activation, qui permettent de mieux caractériser les limites des régions tumorales. Enfin, grâce à son excellente sensibilité et spécificité, la TEP utilisant du FDG ou de la méthionine constitue la meilleure méthode de détection précoce des tumeurs primaires et secondaires.

Les distributions des compositions atomiques et des épaisseurs respectives des différents tissus traversés doivent être calculées à partir des images enregistrées qui renseignent sur les taux d'absorption respectifs dans les tissus. La conversion de ces données d'absorption en énergie perdue par unité de longueur ou pouvoir d'arrêt (dE/dx) des tissus pour les ions, encore appelé Transfert d'Énergie Linéique (**TEL**) par les biophysiciens, est complexe, d'autant plus que la cible est ici vivante, susceptible de se déplacer, voire de se déformer, pendant l'irradiation. Cette complexité, de nature mécanique et cinétique, est particulièrement difficile à surmonter pour les tumeurs associées à des organes très mobiles, tels que les poumons.

Nous avons développé un système de monitoring pour la radiothérapie TraDeRa que j'ai décrit dans le chapitre précédent. Pourquoi paraît-il également nécessaire de développer un système de monitoring en hadronthérapie ?

Pour s'en convaincre il suffit d'observer la Figure 148 extraite de la référence [103]. On sait que le principal avantage de l'utilisation d'hadrons réside dans une localisation spatiale précise, en profondeur, d'un dépôt de dose (présence physique du pic de Bragg) « programmé » par un médecin. Sur la Figure 148, il s'agit d'une tumeur localisée près d'un organe à risque : le cœur. Si pour des raisons quelconques liées principalement à la physique (interaction rayonnement matière, cela sera développé dans la section suivante) il existe une déviation par rapport à la courbe idéale (voir série de courbes en pointillés sur Figure 148 (b)), les conséquences sont encore plus dramatiques quand il s'agit d'hadrons que de photons. On perd d'un seul coup tous les avantages de la balistique ! Actuellement pour traiter des tumeurs en profondeurs (10 à 15 cm), les médecins prennent des marges pouvant aller jusqu'au centimètre dans leur calcul de dépôt de dose. Ces marges sont certes dues en partie à la déformation des tissus traversés au cours du temps (inter- et intra-fractions), mais aussi aux incertitudes sur le parcours calculé pour le plan de traitement. Sachant que majoritairement on réserve ce type de traitement à des sujets jeunes (oncologie pédiatrique) plus susceptibles (multiplication cellulaire) que des sujets plus âgés d'avoir le temps de développer des cancers radio induits, il apparaît comme absolument nécessaire de développer un système de monitoring permettant de « cibler » le dépôt de dose et ainsi de réduire les marges que s'imposent à l'heure actuelle les médecins. Un des enjeux majeurs pour permettre d'améliorer l'assurance qualité des traitements, et donc d'améliorer la confiance à la fois du praticien et du patient dans cette thérapie innovante, est de contrôler en temps réel le parcours des ions, voilà pourquoi nous nous sommes donnés pour objectif de développer un système de monitoring de l'hadronthérapie.

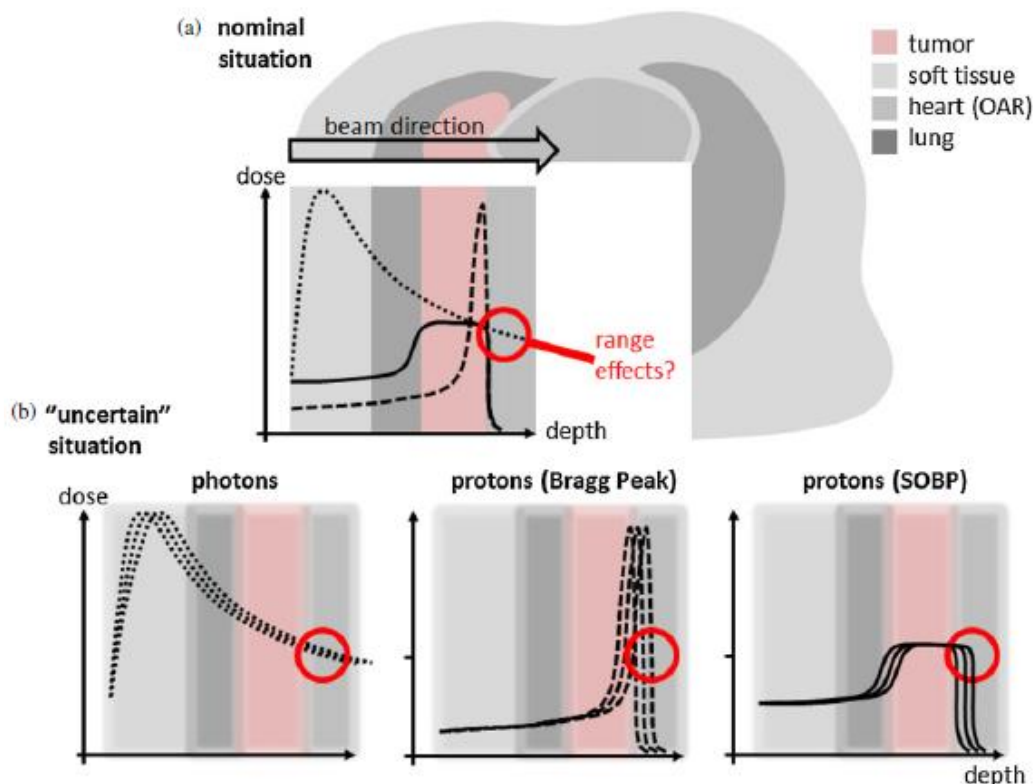


Figure 148 (a) Comparaison de la distribution de dose en profondeur pour des photons, des protons (Pic de Bragg) et des protons SOBPs (pic de Bragg élargi), le dépôt de dose doit se faire dans la tumeur et non dans les tissus sains environnants, cette zone est figurée en rose. (b) Le cercle rouge souligne les conséquences dramatiques (contamination des tissus sains : zone grisée) qu'une erreur dans le dépôt de dose peut entraîner en hadronthérapie par comparaison à la radiothérapie.

III.3 Les systèmes de monitoring pour la hadronthérapie

Les ions utilisés en hadronthérapie vont être complètement stoppés dans la cible (autrement dit la tumeur), ce n'était pas le cas en radiothérapie puisque les particules utilisées étaient des photons (qui interagissent en « tout ou rien » avec la matière). Le monitoring va donc reposer sur une stratégie différente. En effet, si on veut concevoir un appareillage permettant de vérifier la conformité du dépôt de dose par rapport au plan de traitement établi par le médecin et révéler une erreur possible il est indispensable de détecter un rayonnement secondaire le long du parcours des ions.

On en dénombre au moins trois possibles :

- les émissions dites retardées provenant de décroissance β^+ de noyaux instables,
- les émissions de photons prompts,
- les émissions de particules secondaires comme les protons ou les neutrons.

Les émissions retardées provenant de décroissance β^+ de noyaux instables peuvent avoir lieu dans la cible sous l'impact des ions projectiles (ou par fragmentation des projectiles eux-mêmes en carbone-thérapie) mais de tels noyaux instables peuvent aussi être utilisés sous forme d'ions primaires dans une thérapie dite **RIB** (Radioactive Ion Beams). Néanmoins cette dernière se heurte à la disponibilité de faisceaux suffisamment intenses (faisceaux secondaires).

Lors d'un traitement d'hadronthérapie utilisant un faisceau d'ions carbone, les interactions physiques entre les ions et la matière traversée (principalement composée de molécules d'eau pour un corps humain) engendrent par phénomène de fragmentation la production de particules plus légères comme le ^{10}C , ^{11}C , ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N , ^{15}O ... Or certains de ces atomes sont émetteurs de positons et par conséquent peuvent être détectés par TEP (thématique sur laquelle j'ai travaillé et qui est décrite au chapitre II.2 de ce document). La présence de particules émettrices de positons et l'utilisation de la TEP a donc le double avantage de permettre de suivre le parcours des particules secondaires et donc de calculer la distribution spatiale et dosimétrique du faisceau primaire. L'utilisation d'une caméra TEP permet de détecter les photons γ et ainsi de reconstruire une image de la concentration en positons. L'enregistrement de cette image peut se faire soit pendant le traitement par faisceaux, et on parle alors d'enregistrement en ligne, soit après. En effet, certains noyaux émetteurs de positons comme le ^{11}C ont une demi-vie de 20 mn ce qui permet de réaliser l'examen TEP après le traitement.

III.3.1 Un système clinique existant : la TEP – détection rayonnement β^+

III.3.1.1 La TEP en ligne

Lors du passage du faisceau d'hadrons dans les tissus, les collisions des hadrons avec les noyaux produisent en partie des émetteurs de β^+ . Les plus fréquents sont notamment le ^{11}C , le ^{15}O et le ^{10}C . Ainsi, une concentration de tels isotopes va refléter le dépôt de dose. Ces isotopes étant émetteurs β^+ , un imageur TEP en ligne est tout à fait adapté à ce genre de détection. Cependant par rapport à un imageur TEP classique, l'imagerie par auto activation présente un certain nombre de contraintes et de limitations :

- la quantité de signal disponible est beaucoup plus faible qu'en imagerie,
- la durée de vie des émetteurs β^+ formés varie de quelques secondes (19 s pour ^{10}C) à quelques minutes (20 minutes pour ^{11}C),
- le métabolisme disperse rapidement une partie des noyaux émetteurs,

- l'émission importante des autres particules secondaires (gamma, neutrons, particules chargées), constitue un bruit de fond important qui peut restreindre la détection par TEP en dehors des périodes de déversement du faisceau ; dans le cas de cyclotrons comme le cyclotron protons à 106MHz d'IBA, le faisceau est quasi continu et rend la détection très difficile

L'utilisation du TEP en ligne a pour objectif d'optimiser le dépôt de dose, dans le but d'augmenter l'efficacité de la thérapie et de diminuer l'irradiation de tissus sains. On s'aperçoit donc que de par son utilisation actuelle, une tendance à l'hypo-fractionnement se dessine en hadronthérapie carbone (moins de séances pour le patient) ce qui est un atout majeur.

En général, dans le cas des TEP en ligne, des adaptations sont nécessaires, comme l'ouverture de l'anneau TEP habituel, afin de laisser passer le faisceau d'hadrons, comme cela a été fait à GSI en Allemagne [104] mais ce système à deux têtes souffrait d'artefacts de reconstruction en raison de son angle solide limité.



Figure 149 Salle de traitement par hadronthérapie montrant la disposition des détecteurs TEP autour du patient pendant l'irradiation par faisceau d'ions carbone. (photographie: A. Zschau, GSI Darmstadt)

Au LPC Clermont Ferrand dans le cadre de la collaboration CLaRyS il y a actuellement un développement spécifique d'une caméra TEP en ligne DPGA [105] [106]. L'équipe du LPC-Clermont travaille sur la mise au point d'un imageur en ligne de grande acceptance, basé sur deux têtes de détection de grande surface de scintillateurs LYSO lus par des tubes photomultiplicateurs, et une électronique de lecture numérique résolue en temps, ce qui permet l'acquisition pendant le fractionnement du faisceau. L'ensemble des éléments du détecteur ont été fabriqués, et des mesures avec un nombre réduit de canaux ont été réalisées sur des faisceaux cliniques. Un système d'acquisition sur le standard μ TCA (Micro Telecom Computer Architecture), de grande capacité de transfert de données (liens Gbit par seconde en entrée et en sortie), est développé par le CPPM-Marseille.

III.3.1.2 La TEP « hors ligne ».

L'enregistrement « hors ligne » constitue une solution simple dans la mesure où une caméra TEP « classique » convient. Si cette solution bénéficie d'un temps d'acquisition pouvant être plus long car réalisé en post-traitement, elle souffre de l'absence d'information in situ et de

retour immédiat pendant l'irradiation. De plus, le déplacement potentiel des organes après l'irradiation ainsi que le changement de distribution des isotopes pendant ce délai peuvent nuire à la précision spatiale des informations.

On peut distinguer les TEP « in room » qui permettent un contrôle immédiatement après irradiation en translatant le patient, et des TEP « off line » qui impliquent de sortir et emmener le patient au dispositif d'imagerie.

De nombreux travaux évaluent aussi la faisabilité d'une TEP à temps de vol TOF PET, cela aurait un impact sur une réduction des artefacts d'image et conduirait à de meilleures interprétations. Les développements actuels de l'électronique d'acquisition permettent en effet d'envisager bientôt des résolutions temporelles de l'ordre de 100 ps et donc de déterminer le point d'annihilation sur les lignes de réponse avec une précision de l'ordre de quelques centimètres. Pour un même nombre de lignes de réponse, les images obtenues avec une TEP « temps de vol » sont donc de bien meilleure qualité que celle d'une TEP classique et leurs temps de reconstruction sont extrêmement réduits, de l'ordre de la seconde.

La TEP est donc un des dispositifs cliniques utilisé de nos jours pour le monitoring de la hadronthérapie. Il va permettre :

- la surveillance du parcours des ions et leur arrivée au point « cible »,
- le bon positionnement du patient,
- de détecter un écart entre le positionnement du patient prévu initialement et l'actuel étant donné des changements anatomiques éventuels (perte de poids) qui surviennent inexorablement au cours du traitement.

Cependant s'il apparaît possible d'utiliser la TEP pour le monitoring de l'hadronthérapie, il y a un inconvénient : elle ne donne pas une image en temps réel. Cela est lié à l'acquisition des signaux provenant de désintégration β^+ . Il s'agit donc de proposer d'autres systèmes novateurs susceptibles de détecter notamment les gammas prompts qui eux ont l'avantage sur les désintégrations β^+ d'être produits au même instant (à l'échelle de la picoseconde) que les réactions de fragmentation.

III.3.2 Détection des gammas prompts : les projets innovants de gamma caméras

Si on s'intéresse maintenant aux émissions de gammas prompts, une série d'expériences a démontré qu'une mesure de ce rayonnement peut permettre de suivre avec précision ce parcours des ions pour les faisceaux de protons et d'ions carbone (détection du pic de Bragg). Le dispositif mis en place dans ces expériences comprenait dans certains cas une mesure de temps de vol. Pour la TEP, le rayonnement gamma prompt est un événement difficilement dissociable (bruit de fond) des désintégrations d'émetteurs β^+ de longue durée de vie qui génère le signal utile. Ce n'est donc pas un dispositif basé sur celui de la TEP qui va permettre de détecter les gammas prompts. Il faut proposer d'autres systèmes de détection

Il existe différents prototypes de caméras pour le contrôle du parcours des ions en hadronthérapie de par le monde avec des choix technologiques sensiblement différents [107] [108] [109] [110] [111] [112] [113] dont une en association avec un hodoscope [114] [115] comme c'est le cas à l'IPN de Lyon avec lequel nous allons collaborer. Il y a donc deux projets de caméra en France dans le cadre de la collaboration CLaRyS que je vais décrire de manière plus détaillée dans les deux paragraphes suivants.

III.3.2.1 La caméra gamma prompt collimatée

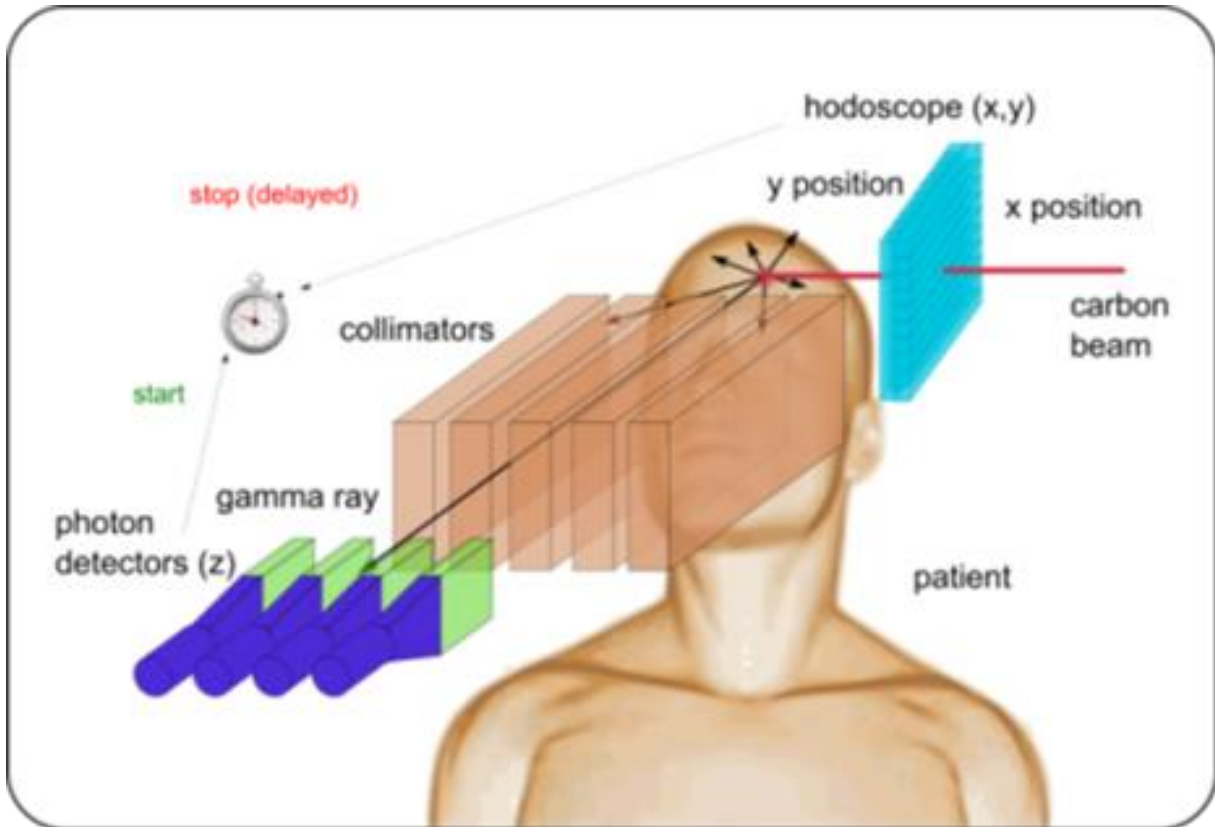


Figure 150 Vue schématique de la caméra multi-détecteur de gamma prompt

C'est un projet qui émane du groupe CAS-PHABIO de l'IPNL, en collaboration avec CREATIS, le LPC-Clermont et le CPPM-Marseille. Les informations de localisation de la source de photons et sur la position du pic de Bragg sont fournies par la détection collimatée qui permet de sélectionner uniquement les photons prompts émergents. Le nombre et la position des fentes de collimation vont déterminer la longueur du parcours observé, ce qui permet, contrairement à une collimation de type « Knife-Edge » [116], d'avoir un champ de vue couvrant entièrement le parcours des ions. La mesure additionnelle du temps de vol est effectuée par un hodoscope. La géométrie du collimateur a été optimisée par simulations Monte-Carlo, qui permettent de prédire une précision sur la mesure et le positionnement du parcours à l'échelle du millimètre pour un seul spot faisceau distal [117].

III.3.2.2 La caméra Compton

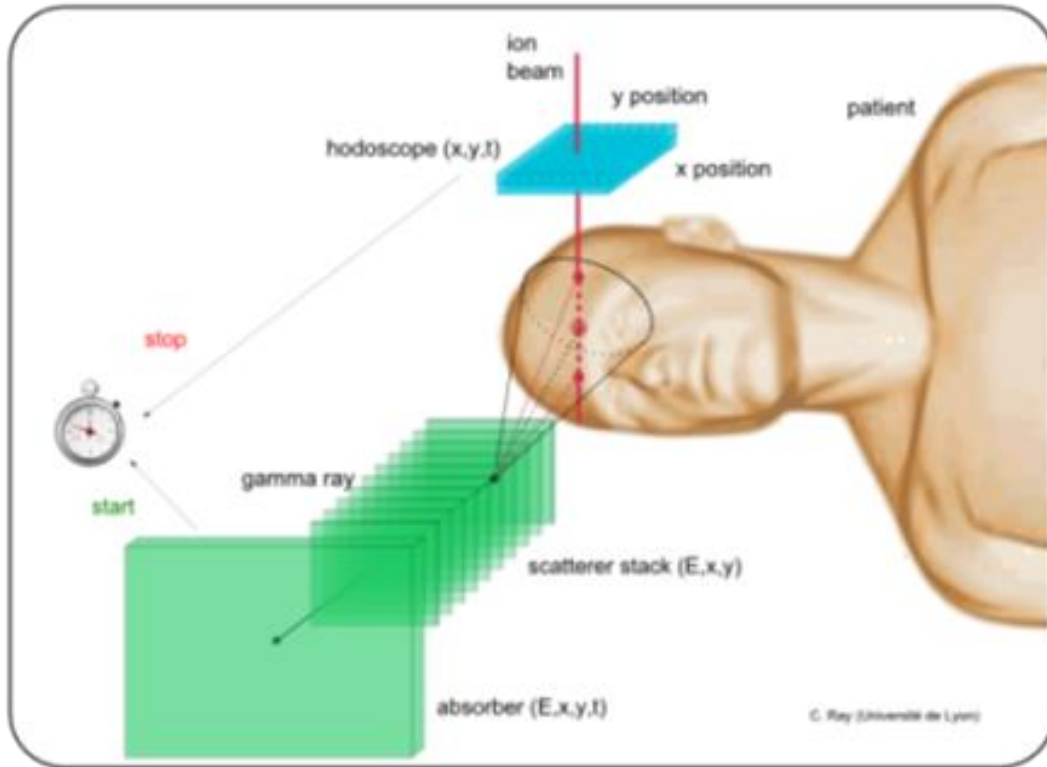


Figure 151 Vue schématique du principe d'une configuration de caméra Compton à temps de vol.

C'est aussi un dispositif proposé par la collaboration CLaRyS pour la surveillance 3D in vivo et en temps réel de la position du pic de Bragg [118]. Le collimateur passif est remplacé par une « collimation électronique ». La caméra est constituée d'un empilement de détecteurs de diffusion minces (détecteurs silicium). Le photon incident y subit une diffusion Compton, chaque détecteur va être capable de donner comme information la position de l'interaction et l'énergie de l'électron de recul. Le dispositif se compose ensuite d'un détecteur d'absorption (cristaux de BGO + photodétecteurs) où le photon diffusé est totalement absorbé. On a alors accès à trois informations : une localisation spatiale en (x,y) , une mesure en énergie et une mesure en temps. On a ainsi un système de « start » et « stop » entre l'information temporelle donnée par ce détecteur et celle mesurée par l'hodoscope.

III.4 Le rôle de l'hodoscope dans le monitoring

Comme je l'ai souligné dans ma description des deux projets de caméra de la collaboration CLaRyS, l'hodoscope est un outil commun d'étiquetage en temps et en position du faisceau. La structure temporelle du faisceau doit être prise en compte : les intensités instantanées sont très variables selon le type d'accélérateur (synchrotron ou cyclotron) et selon le type d'ions accélérés (les flux de protons sont deux à trois ordres de grandeurs plus élevés que pour les ions carbone). De même, la problématique du contrôle du parcours est très différente selon le mode de délivrance du faisceau : en mode dit passif, l'ensemble de la tumeur est irradiée par un faisceau modulé en énergie et collimaté à façon, alors qu'en délivrance active, la tumeur est peinte par un ensemble de spots d'énergie et de position et d'intensité donnée.

L'hodoscope joue aussi un rôle essentiel dans la réduction du bruit de fond. En effet, pour extraire le signal gamma prompt du bruit de fond généré par le troisième type d'émission de particules secondaires comme les neutrons lors des réactions de fragmentation, la mesure du temps de vol est le meilleur indicateur comme le montre la Figure 152 extraite de la référence [119] pour a) et de la référence [120] pour b).

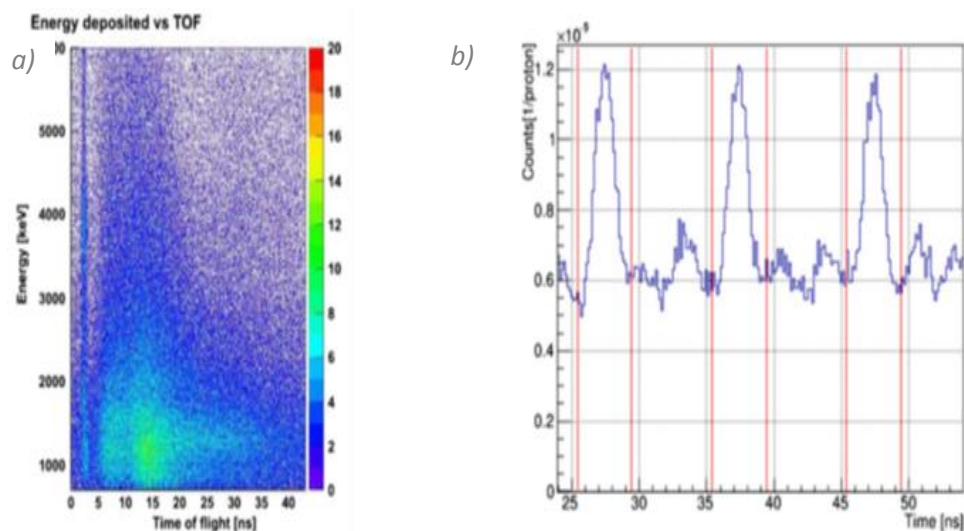


Figure 152

- a) distribution temps (horizontal) et énergie (vertical) des rayonnements prompts obtenus avec un faisceau d'ions carbone de 95 MeV/u dans une cible de PMMA, et mesurés avec un détecteur BaF2. La ligne verticale à 3 ns correspond aux gammas prompts
- b) distribution temporelle des rayonnements prompts pour des protons incidents sur une cible PMMA, délivrés par cyclotron accélérateur de fréquence 106 MHz. La sélection des gammas prompts se fait entre les zones marquées (par ex 25.5 – 29.5 ns), ce qui permet de diminuer le bruit de fond neutrons de plus de 50%

Dans les cas présentés Figure 152 le temps de vol est mesuré à l'aide du signal HF de l'accélérateur, qui synchronise l'instant d'arrivée des ions sur la cible dans le cas d'un faisceau monocinétique. Dans la pratique, l'énergie du faisceau change au cours du traitement, et cette synchronisation varie. De plus, pour certains accélérateurs comme les synchrotrons, la durée des pulses ne permet pas une synchronisation à la nanoseconde nécessaire pour le temps de vol. Un détecteur interceptif et de faible épaisseur semble donc une solution appropriée dans de nombreux cas pour une mesure de temps de vol en continu.

On pourrait imaginer adapter TraDeRa que nous avons dédié dans un premier temps à la radiothérapie. Cependant TraDeRa n'est pas adapté pour un étiquetage temporel rapide. Néanmoins, il pourrait être utilisé lors d'une acquisition TEP en ligne, lorsque le faisceau a un cycle utile faible avec des pauses entre deux extractions de l'ordre de la fraction de milliseconde. C'est le cas avec un synchrotron (pauses de l'ordre de la seconde) ou du synchrocyclotron développé par IBA pour la protonthérapie. Toutefois il ne s'agit pas de mesures de temps de vol.

Pour une mesure de temps de vol (dans laquelle la mesure dosimétrique n'est pas prioritaire), on peut imaginer développer un hodoscope dédié. Le détecteur ainsi conçu serait associé à l'un ou l'autre des deux types de caméras gamma développées par CLaRyS.

Un hodoscope est un instrument qui détecte les particules chargées incidentes (identification temporelle et spatiale).

Actuellement les prototypes développés dans la collaboration comprennent trois parties :

- une matrice de fibres scintillantes : quand une particule de haute énergie la traverse des photons sont générés
- des fibres optiques claires pour guider ces photons,
- et des photomultiplicateurs qui servent à convertir ces photons visibles en une impulsion électrique transmise à un circuit électronique associé.

Cependant les hodoscopes à fibres utilisés ont des limitations principalement en terme de taux de comptage liés aux photomultiplicateurs [121] et de résistance aux irradiations, d'où l'idée de développer un hodoscope diamant.

III.5 Le projet d'hodoscope de faisceau technologie diamant.

III.5.1 Le choix du diamant pour la détection

III.5.1.1 Propriétés physiques et état de l'art

Le diamant est composé d'atomes de carbone, sa structure cristalline compacte lui confère une densité de $3,52 \text{ gr.cm}^{-3}$ et une rigidité exceptionnelle à la base de propriétés atypiques comme sa dureté, 7000 kg.mm^{-2} (dureté Knoop) et sa conductivité thermique, $2000 \text{ W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$ à 273K. Le Tableau 6 dresse un comparatif succinct de quelques caractéristiques électroniques et physico-chimiques du diamant avec celles d'un autre élément de la colonne quatre de la classification périodique utilisés couramment en microélectronique, à savoir le silicium.

Propriété	Diamant	Silicium
Densité [g.cm^{-3}]	3,52	2,33
Gap [eV]	5,48	1,12
Energie de création e-t [eV]	13,1	3,62
Signal moyen (MIP)	36e-/μm	89e-/μm
Résistivité [$\Omega.\text{cm}$]	$10^{13}-10^{16}$	10^5-10^6
Conductivité thermique [$\text{W.cm}^{-1}.\text{K}^{-1}$]	>1800	1,48
Energie de déplacement [eV]	43	25
Mobilité des électrons [$\text{cm}^2.\text{V}^{-1}.\text{s}^{-1}$]	1900	1450
Mobilité des trous [$\text{cm}^2.\text{V}^{-1}.\text{s}^{-1}$]	2300	505
Tension de saturation [V.cm^{-1}]	10^7	3.10^5

Tableau 6 Comparatif des caractéristiques électroniques et physico-chimiques à 300 K du diamant et du silicium.

On peut retenir que :

- les courants résiduels observés sur les électrodes diamants sont très faibles, typiquement de l'ordre de dix fois inférieurs à ceux d'une électrode métallique conventionnelle,
- il possède également une des meilleures conductivités thermiques,
- la grande mobilité des porteurs de charges (électrons et trous) permet d'envisager des détecteurs très rapides, de plus à faible bruit ambiant (grand gap),
- enfin il affiche une résistance exceptionnelle vis-à-vis des rayonnements α , β , γ et neutronique ce qui est du plus grand intérêt pour concevoir des détecteurs en utilisant ce matériau aussi bien en physique des hautes énergies qu'en physique médicale pour le monitoring des faisceaux. La tenue sous irradiation du diamant par rapport à celle de la technologie silicium est facilement mise en évidence par simulation grâce au logiciel SRIM qui permet l'appréciation du nombre de lacunes générées par un faisceau d'ions carbone incident voir Tableau 7 extrait de la référence [122].

Energie des ions carbone incidents	Détecteurs en silicium	Détecteurs en diamant
50 MeV	1700 lacunes/ions	60 lacunes/ions
400 MeV	3500 lacunes/ions	1300 lacunes/ions

Tableau 7 Nombre de lacunes créées par les ions carbone incidents en fonction de la nature du détecteur employé

De plus il faut savoir que les propriétés de l'interaction des rayonnements avec le diamant sont très proches de celles des tissus humains puisque son numéro atomique est de 6 contre 7.4 pour celui des tissus humains (contre 14 pour le silicium). Ce matériau est considéré comme tissu équivalent, c'est-à-dire que la variation de sa réponse avec l'énergie du rayonnement incident est proportionnelle à celle de l'eau. La réponse de diamants naturels sélectionnés puis montés en chambre à ionisation a été testée [123] et a montré que le diamant répondait aux critères attendus. Une filière industrielle existe notamment avec la société PTW qui commercialise des dosimètres en diamant monocristallin depuis plusieurs années. Il a notamment été montré que les diamants testés sous-estimaient les doses mais qu'en améliorant leur qualité, il était possible d'améliorer leur réponse. Après irradiation, les diamants n'ont pas vu leur signal fluctuer [124] et peuvent donc être utilisés plusieurs fois d'affilée sans avoir besoin d'être ré-étalonnés.

III.5.1.2 Les processus industriels de synthèse du diamant

Actuellement, la quasi-totalité de la production industrielle de diamants synthétiques est assurée par la société Element Six (E6), filiale du groupe De Beers. Element Six est pionnier dans le développement de diamants synthétiques et de nouveaux matériaux d'ingénierie utilisés dans le cadre d'applications industrielles en plein essor, dans l'industrie optique, mécanique, thermique, électronique, médicale, automobile et des télécommunications, entre autres. La technique **CVD** (en anglais Chemical Vapor Deposition; en français Dépôt Chimique en phase Vapeur) crée le diamant par couches successives. La méthode consiste à placer une couche de silice ou de diamant (substrat) dans une chambre où règne typiquement une pression d'un dixième d'atmosphère. De l'hydrogène et du méthane (gaz précurseurs) sont alors injectés et l'ensemble est par la suite ionisé à l'aide d'une décharge micro-onde (fréquence de 2,45 GHz). Un plasma est alors initié et les espèces qui en sont issues (ions, radicaux, etc. provenant des gaz initialement injectés) s'adsorbent sur le substrat. La formation d'une couche de diamant qui croît avec le temps a lieu après diffusion et réaction en surface des espèces réactives. Les diamants pourront être obtenus après découpe de cette couche ; cette dernière peut également servir telle quelle pour l'industrie microélectronique notamment.

III.5.1.3 Le diamant : un axe de recherche pluridisciplinaire au LPSC dans lequel pourrait s'inscrire désormais la physique médicale

Le projet MONODIAM-HE (responsables LPSC Johann Collot et Jean-Yves Hostachy) consiste à étudier des monocristaux de diamants CVD de grande surface pour les trajectographes du LHC à haute luminosité. Cette ANR déposée en 2012 pour une durée de 48 mois concerne l'ensemble des thématiques liées à la réalisation de détecteurs de traces faits sur substrats de diamant monocristallin : croissance de films de diamant à densité d'impuretés contrôlée, préparation des surfaces, métallisation avec divers matériaux, assemblage et connexions à l'électronique de lecture, ainsi que la caractérisation par tests à chaque étape de la réalisation. Un des objectifs majeur de ce projet concerne le développement d'un nouveau procédé de "lift-off" par le biais d'implantation d'ions afin de préparer des germes de cristal à partir d'un substrat unique (clonage de diamants). En utilisant comme substrat primaire des mosaïques constituées de tels clones, il est possible de faire croître des films monocristallins de grandes dimensions. Il est ainsi prévu de réaliser pour la première fois des détecteurs à pixels sur diamant monocristallin de manière parfaitement reproductible. La validation de tels détecteurs sera faite en utilisant les procédures de physique des particules (tests en laboratoire et en faisceaux, irradiations jusqu'à 10^{16} neq/cm⁻²).

L'aspect pluridisciplinaire du projet MONODIAM-HE doit être souligné. Les participants à ce projet sont issus de deux instituts nationaux (IN2P3 et INSIS). Le projet concerne des laboratoires ayant chacun une expérience reconnue: l'Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien et le Laboratoire de Physique Subatomique et de Cosmologie ont été impliqués dans nombre de collaborations de physique des hautes énergies et sont membres des collaborations CMS et ATLAS. Le Centre de Recherche Plasmas-Matériaux-Nanostructures (CRPMN) du LPSC est à la pointe de la science et technologie des plasmas. Le Laboratoire de Science des Procédés et des Matériaux s'est investi depuis près de 20 ans dans l'étude des procédés plasmas et la synthèse de diamant par dépôt de carbone assisté par plasma. L'Institut d'Electronique du Solide et des Systèmes (InESS) dispose d'une expertise reconnue dans les domaines de la physique et la technologie des semi-conducteurs. Les résultats du projet MONODIAM-HE auront un impact majeur pour l'ensemble des développements concernant l'utilisation de détecteurs diamant pour des applications variées, allant de la détection en physique nucléaire ou des particules au monitoring des faisceaux de hadronthérapie. C'est donc une recherche que nous allons mener en commun, à savoir :

- développement de bancs de test,
- caractérisation sous faisceaux,
- analyse de données,
- développement d'une électronique multivoie intégrée (cahier des charges conception ASIC),

et dans laquelle je compte m'investir pleinement compte tenu de mon expérience antérieure aussi bien sur ATLAS qu'en physique médicale.

III.5.2 Le projet : description du point de vue scientifique

III.5.2.1 Le cahier des charges pour l'hodoscope diamant

L'hodoscope que nous souhaitons concevoir doit satisfaire les conditions imposées pour un usage en proton thérapie et en carbone thérapie, à savoir :

- proton thérapie (Cyclotron IBA/C230):
 - durée du bunch: 1-2 ns
 - durée entre les bunchs: 10 ns
 - 200 protons/bunch
- carbone thérapie (HIT/CNAO):
 - durée du bunch: 20-40 ns
 - durée entre les bunchs: 200 ns
 - 10 ions/bunch

ce qui implique en terme de cahier des charges :

- taux de comptage:
 - 100 MHz pour l'ensemble du détecteur
 - ~10 Mhz par voie
- résolution temporelle: idéalement quelques centaines de ps
- résolution spatiale: 1mm
- résistant aux radiations: 10^{11} protons/cm²/traitement, si on estime que le nombre de séances par jour est de l'ordre de 20 cela conduit à 10^{14} protons/cm²/an.

III.5.2.2 La géométrie du détecteur hodoscope diamant

Pour permettre une couverture optimale de l'hodoscope, nous avons déterminé que la géométrie du détecteur idéal devait présenter les caractéristiques suivantes :

- taille de la mosaïque: 15×15cm²,
- taille des détecteurs: 2×2cm² (pour un diamant poly cristallin, en stock chez E6) ce qui sous-entend pour notre usage 56 détecteurs,
- nombre de strips par détecteur: 32 de 20 à 30 mm² c'est-à-dire 1800 voies de lecture.

III.5.2.3 La conception de banc de tests : premiers résultats et projets d'expériences à venir

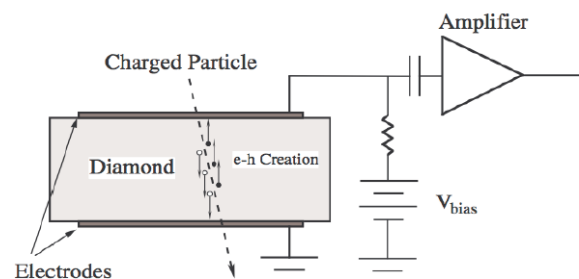


Figure 153 Détails du montage expérimental de caractérisation des détecteurs diamants

Des expériences préliminaires ont déjà eu lieu notamment au GANIL. Elles ont permis de concevoir un premier banc de test (Figure 153 et Figure 154). Il s'agissait d'exposer les

échantillons sous un faisceau d'ions carbone de 95MeV/u. (fréquence: 13.4 Mhz, taille faisceau: ~2mm de diamètre, dépôt d'énergie théorique dans 500 μ m : 43MeV, charge 530 fC). L'échantillon diamant (mono ou poly-cristallin) était monté sur un support et couplé à un préamplificateur. Les caractéristiques du préamplificateur de courant utilisé étaient les suivantes : un temps de montée de 16 ns pour une durée du signal de 40 ns.

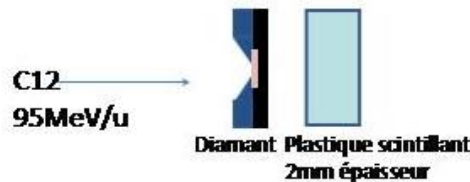


Figure 154 Détail du dispositif expérimental pour les tests en faisceaux.

Cette expérience est une première approche, il a été observé par Alexia Gorecki chercheur en postdoc en 2014 et 2015 sur le projet MONIDIAM que (voir Figure 155) :

- il existe deux composantes avec le monocristallin qui sont l'image,
 - d'une fraction du faisceau traversant le porte échantillon d'une part,
 - et par ailleurs du faisceau direct (disparition du pic basse énergie lorsque le faisceau est décentré),
- que la résolution est a priori moins bonne pour le poly cristallin.

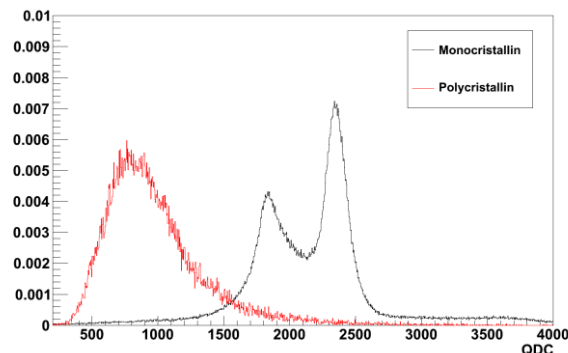


Figure 155 Résultats de mesures préliminaires

Des mesures sont en cours au LPSC. Nous cherchons à mesurer le temps de transit des charges dans le diamant en utilisant une source d' ^{241}Am qui produit des particules α de 5.4 MeV. Les α ont un dépôt d'énergie très localisé en surface, voir Figure 156 extraite de [122]. Les particules

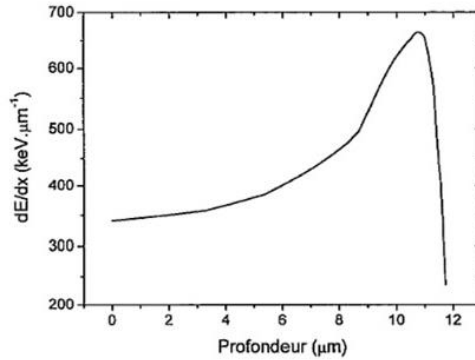


Figure 156 Courbe de perte d'énergie d'une particule alpha de 5.5 MeV dans le diamant

α sont arrêtées dans les 12 premiers microns. Les paires électrons-trous sont générées dans le diamant à proximité de la surface exposée.

Ces mesures en cours doivent permettre une première mesure de l'efficacité de collection de charges. Elles vont se dérouler sur le premier semestre 2016. Un stage de master a été proposé avec une possibilité de poursuivre cette étude dans le cadre d'une thèse.

Les premiers signaux enregistrés sur le diamant monocristallin de Element 6 sont présentés sur la Figure 157. Ces résultats sont très encourageants.

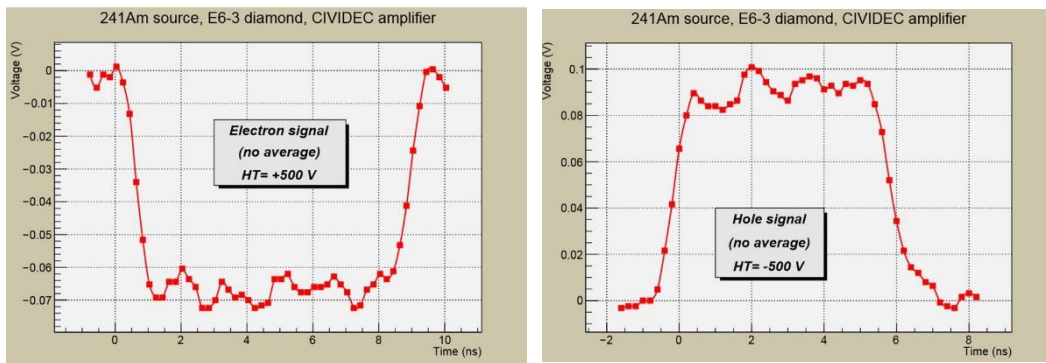


Figure 157 Signaux enregistrés avec le diamant de référence monocristallin de Element 6 (E6)

D'autres expériences sont à mettre en œuvre en 2016 pour évaluer de manière plus précise les performances des détecteurs diamants mono et poly cristallins mais aussi pour dresser un cahier des charges pour le développement d'une future électronique de lecture intégrée (ASIC) multi voies :

- au Centre Lacassagne à Nice sous faisceaux de protons de 64 MeV avec pour objectif toujours d'estimer l'efficacité de détection et de collection de charges
- à l'ESRF sous faisceau de photons 8.5 keV, en mode 4 bunchs (un bunch \leftrightarrow une particule) sur ID21 : compte-tenu de la probabilité importante d'interaction des photons de basse énergie ($\mu = 3,6 \text{ cm}^2/\text{g}$ à 8,5 keV), l'énergie déposée sera de 420 MeV/bunch dans 500 μm . Cette fois-ci on obtiendra une mesure de l'homogénéité de l'efficacité de collection de charge sur la surface avec un faisceau focalisé. On compte également faire des mesures en mode « auto-trigger » et « trigger faisceau ».

Pour toutes ces expériences on effectuera :

- une mesure du temps de montée: test de la réponse impulsionnelle des préamplificateurs,
- une comparaison entre mono et poly cristallin.

Pour qualifier les signaux, on vient récemment d'acquérir le système wavecatcher [125] développé au LAL. C'est une solution alternative à un oscilloscope qui permet d'acquérir simultanément 8 voies de mesures avec une excellente résolution en temps meilleure que 10 ps (fréquence d'échantillonnage 3GHz). Les premières données (résultats préliminaires) enregistrées sur un diamant poly-cristallin et présentées sur la Figure 158 sont prometteuses en terme de résolution temporelle, puisqu'on mesure une résolution de l'ordre de 40 ps entre les deux faces du diamant (NB il s'agit de la résolution de la chaîne de lecture).

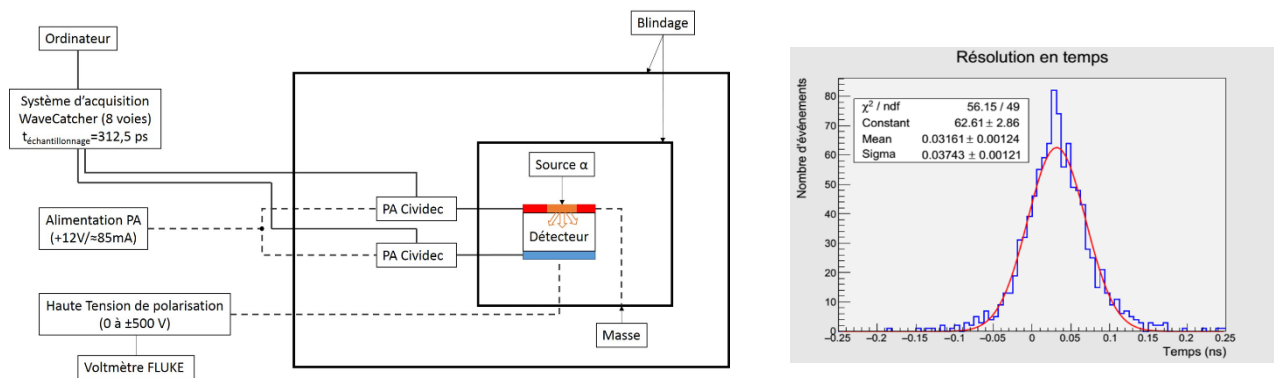


Figure 158 Résultat préliminaire de résolution en temps obtenue entre les deux faces d'un diamant poly-cristallin.

III.5.2.4 Le développement d'une électronique de lecture intégrée rapide et bas bruit.

L'électronique spécifique à développer doit permettre d'une part la mesure de la charge (spectroscopie) et la mesure de temps de vol des particules d'autre part. La chaîne de lecture intégrée d'une telle électronique est illustrée de manière très schématique sur la Figure 159.

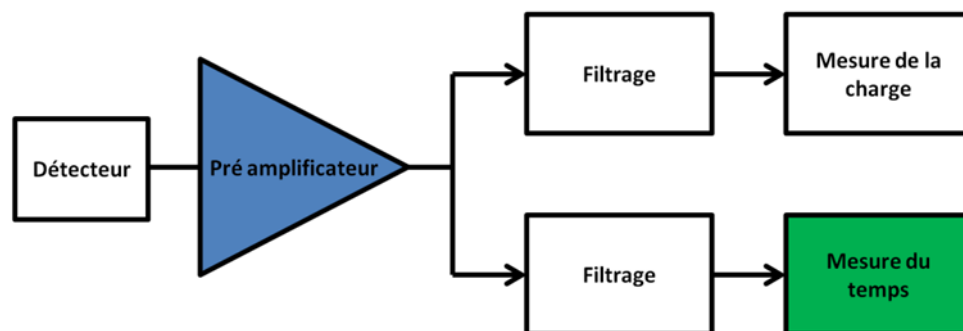


Figure 159 Représentation schématique d'une chaîne de lecture pour le projet MONIDIAM

Deux études seront nécessaires :

- l'étude et la conception de l'étage de préamplification, les principales caractéristiques de cet étage sont :
 - faible bruit,
 - dynamique de quelques fC à quelques pC,
 - large bande passante (temps de montée < 1 ns),
 - faible consommation compte tenu du nombre de voies de lecture,
- l'étude et le développement de la mesure du temps avec une résolution de l'ordre de quelques centaines (voire dizaines) de picosecondes.

Il est envisagé de mener cette étude au sein de notre service électronique du LPSC. La conception s'appuiera sur les performances offertes par les technologies CMOS 130 nm. Des études seront menées pour évaluer si l'environnement (pollution rayonnement ionisant) a un impact sur le bon fonctionnement de l'électronique (erreurs transitoires sur la partie numérique type Latch-up ou SEU, voir chapitre I.3.3.2 page 30 de ce document). En 2016 deux stages de master sont proposés sur cette thématique avec une perspective pour l'un des candidats de continuer en thèse. Cela sous-entend une étude sur 3 ans.

III.5.3 Organisation du projet : ressources et organisation temporelle

Ce programme de recherche est un nouveau projet pour le LPSC. Il pourra se poursuivre avec dans un premier temps un soutien du CNRS/IN2P3. Il fait partie intégrante du programme Protobeamline de France Hadron, qui devrait financer l'intégralité de l'investissement nécessaire à la réalisation d'un prototype (diamant et électronique). D'autres laboratoires Rhône-Alpins (IPNL, ESRF, CHU-Grenoble, LPC-Clermont) apporteront leur savoir-faire pour l'implémentation de ces détecteurs à une échelle clinique.

L'année universitaire 2015-2016 sera mise à profit pour l'acquisition des données sur banc de test et sur accélérateurs (ESRF, GANIL...) et la rédaction du cahier des charges de l'électronique de lecture. Les ressources humaines allouées par le LabEx PRIMES (stage master d'une durée de 5 mois), permettront de réaliser ces études, nécessaires pour préciser le cahier des charges du prototype.

L'année 2016 sera aussi mise à profit pour valider le projet au sein de l'unité de recherche LPSC, ce qui autorisera l'implication sur la durée du projet (4 à 5 ans) des ressources techniques du laboratoire.

III.6 Conclusion

La collaboration CLaRyS (6 laboratoires du quart sud-est : IPNL, CREATIS, LIRIS, LPC, CPPM plus le centre Antoine Lacassagne de Nice) dans laquelle s'inscrit désormais le LPSC a pour objectif de mettre en œuvre des imageurs TEP, gamma-prompts et de protons secondaires issus des réactions nucléaires afin d'obtenir une imagerie de contrôle en ligne des traitements d'hadronthérapie, notamment pour la vérification du parcours des ions. Ce projet global inclut l'instrumentation, la simulation, la reconstruction, la prise en compte des organes en mouvement par modélisation 4D, et à terme le transfert clinique de ces modalités d'imagerie innovantes, soit individuellement, soit en incluant la multi modalité.

L'IPNL, le LPC, le CPPM et le LPSC travaillent sur le développement des multi-détecteurs camera Compton à temps de vol, camera gamma collimatée à temps de vol, incluant un

hodoscope faisceau, et basés sur une architecture d'acquisition commune micro-TCA (acquisition synchronisée de trois sous-détecteurs, soit près de 2000 voies de lecture, dont les cartes frontales ont été développées en interne dans les laboratoires partenaires, avec des flux de données après filtrage de l'ordre du Gbit/s). L'objectif a été fixé de pouvoir tester le prototype gamma caméra avec hodoscope sur faisceau fin 2016 (GANIL, centre Lacassagne).

Des mesures préliminaires avec des détecteurs diamant poly cristallins pour un monitoring faisceau alternatif à l'hodoscope à fibres scintillantes sont désormais à l'étude au LPSC, il s'agit du projet hodoscope technologie diamant. Ces tests doivent permettre de dresser le cahier des charges d'une acquisition dédiée.

Le travail de la collaboration CLaRyS a été présenté lors des conseils scientifiques de l'IN2P3 en juin 2015, de France Hadron (juillet 2015) et du LabEx PRIMES dont 5 sur 6 équipes sont partenaires. Les évaluations sont toutes positives, notamment celle du Conseil Scientifique de l'IN2P3 qui apprécie la pertinence du programme, la structuration interdisciplinaire et le caractère fédérateur sur la région du quart Sud-Est du territoire. L'année 2016 sera aussi mise à profit pour valider le projet au sein de l'unité de recherche LPSC, ce qui autorisera l'implication sur la durée du projet (4 à 5 ans) des ressources techniques du laboratoire.

CONCLUSION

La transmission de données à haut débit en environnement radiatif est un problème récurrent que l'on rencontre quand on cherche à concevoir des détecteurs aussi bien en physique des hautes énergies qu'en physique médicale. C'est pourquoi l'étude que j'ai menée sur cette thématique dans l'expérience ATLAS du LHC a fait l'objet de la première partie de ce mémoire.

Des années 1990 à 2000, la contribution du groupe ATLAS de Grenoble à la conception de l'étage de calorimétrie à argon liquide, et principalement à la mise en place des tests de pollution sous irradiation neutronique, a initié des activités de recherches au LPSC à l'interface de la physique et de la médecine.

Plusieurs développements de détecteurs innovants dédiés à la physique médicale sont ou ont été explorés au LPSC depuis 2000. Cela concerne l'imagerie médicale (μ TEP LXe), la radiothérapie X (détecteur TraDeRa), l'hadronthérapie (MONIDIAM) et la thérapie par capture neutronique avec utilisation de nanoparticules (AB-xNCT). Toutes ces voies, y compris la radiothérapie X conventionnelle, font intervenir des développements de simulation et d'instrumentation pour le contrôle balistique et dosimétrique en ligne.

Enfin, la synthèse des journées de prospectives du laboratoire en juin 2015 a fait ressortir deux axes principaux, l'un sur l'activation d'éléments radiosensibilisants, l'autre sur le contrôle des traitements avec notamment le monitoring diamant MONIDIAM, c'est sur ce dernier que j'ai construit mon projet de recherches m'introduisant ainsi dans la collaboration nationale CLaRyS, et dans le cadre des programmes scientifiques du LabEx PRIMES et de France Hadron.

Les détecteurs diamants trouvent leur place aussi bien en physique des hautes énergies qu'en physique médicale. L'accroissement de luminosité prévue au LHC d'ici 2025 imposera de nouvelles solutions pour les détecteurs situés au plus près du point de collision. En effet les doses seront telles qu'il faudra concevoir des détecteurs avec une très grande résistance aux dommages créés par l'exposition à un flux intense de radiation. Le diamant est un excellent candidat. Son étude dans le cadre d'ATLAS est l'objet de l'ANR MONODIAM-HE déposée en 2012. Nos problématiques sont communes, en particulier dans la conception de l'électronique de lecture. C'est donc de manière conjointe que nous allons entamer cette nouvelle thématique de recherche qui démontre les liens étroits qui unissent physique des hautes énergies et physique médicale au LPSC.

Bibliographie

- [1] D. Dzahini, M-L. Andrieux, M-L. Chu, B. Dinkespiler, L. Eraud, L. Gallin-Martel, J. Lundquist, M. Pearce, J. Poux, O. Rossetto, R. Stroynowski, P.K. Teng, Ch. Vescovi and J. Ye, "Development of a DMILL radhard multiplexer for the ATLAS Glink optical link and radiation test with a custom Bit Error Tester.", 7th workshop on electronics for the LHC experiment, Stockholm-Sweeden, September 10th – 14th, 2001.
- [2] E. Normand and W. Ross Doherty, IEEE, Transactions on Nuclear Science, Vol 36, No 6, (1989), 2349-2355.
- [3] O. Martin, "Optimisation des performances du bouchon du calorimètre électromagnétique d'Atlas. Etude de son système optoélectronique de lecture.", thèse de doctorat de l'université Université de la Méditerranée - Aix-Marseille II, 10 février 1998
- [4] J. Lundquist, "A Radiation Tolerant Optical Link for the Read-Out of the ATLAS LAr calorimeter", PHD thesis, ISBN 91-7170-587-2 printed by Högskoletryckeriet KTH Stockholm, 2000.
- [5] ML. Andrieux et al., "Irradiation studies of Gb/s optical links developed for the front-end read-out of the ATLAS liquid argon calorimeter" 6th international conference on advances technologies, villa Olmo, Como-Italy, October 5th – 9th, 1998, published in Nuclear Physics B (Proc. Suppl). 78 (1999) 719-724.
- [6] ML Andrieux et al., "Single Event Upset studies under neutron radiation of a high speed digital optical data link". IEEE conference, Lyon France October 15th -20th, 2000.
- [7] M-L. Andrieux et al., "Single-event upset studies of a high-speed digital optical data link.", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 456 (2001) 342-351.
- [8] M-L. Andrieux, B. Dinkespiler, G. Evans, L. Gallin-Martel, J. Lundquist, O. Martin, M. Pearce, R. Stroynowski and J. Ye, "Development of a radiation tolerant Gb/s optical links for the front-end read-out of the ATLAS liquid argon calorimeter.", 4th workshop on electronics for the LHC experiments, Rome-Italy, September 21st-25th, 1998.
- [9] B. Dinkespiler, M-L. Andrieux, G. Evans, L. Gallin-Martel, J. Lundquist, M. Pearce, F. Rethore, R. Stroynowski and J. Ye, "Redundancy or GaAs ? Two different approaches to solve the SEU (Single Event Upset) in a digital optical link.", 6th workshop on electronics for the LHC experiment; Krakow-Poland, September 11th – 15th, 1999.
- [10] M-L Andrieux, B. Dinkespiler, J. Lundquist, O. Martin, M. Pearce, "Neutron and gamma irradiation studies of packaged VCSEL emitters for the optical read-out of the ATLAS electromagnetic calorimeter", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 426 (1999) 332-338.
- [11] M-L Andrieux, C-B. Arvidsson, D.G. Charlton, B. Dinkespiler, J.D. Dowell, L. Gallin-Martel, R.J. Homer, P. Jovanovic, I.R. Kenyon, G. Kuyt, J. Lundquist, G. Mahout, I. Mandic, O. Martin, M. Pearce, H.R. Shaylor, R. Stroynowski, J. Troska, R.L. Watsi, A.R. Weidberg, J.A. Wilson and J. Ye, "Irradiation studies of multimode optical fibres for use in ATLAS front-end links", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 446 (2000) 426-434.

- [12] M. Huhtinen, F. Faccio, Nucl. Instr. And Meth. A 450 (2000) 155-172.
- [13] F. Faccio, C. Detcheverry, M. Hutinen, Proceedings of the fourth workshop on Electronics for LHC Experiments, Rome, Italy, September 21-25,1998.
- [14] J.F. Ziegler, W.A. Landford, Science 206 (1979) 776.
- [15] E. Normand et al., IEEE, Transaction on Nuclear Science, Vol 45, (1998) 2904 -2914.
- [16] Ph. Farhouat et al., ATLAS policy on Radiation Tolerant Electronics, ATLAS Internal Note ELEC-NO-003,1997.
- [17] P. Sala, ATLAS collaboration, private communication.
- [18] M. Shupe, ATLAS collaboration, private communication.
- [19] M-L Andrieux et al, "Construction and test of the first two sectors of the ATLAS barrel liquid argon presampler", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 479** (2002) 316-333.
- [20] M-L. Andrieux, J. Collot, P.de Saintignon, A. Ferrari, J.Y. Hostachy and Ph. Martin, "Response of an α source mounted in a liquid argon ionization cell and read out in full charge collection mode", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 427** (1999) 568-573.
- [21] M-L Andrieux et al, "Pollution of liquid argon after neutron irradiation", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **B 183** (2001) 337-346.
- [22] S. Jan, J. Collot, M-L Gallin-Martel., P. Martin, F. Mayet et al. "GePEToS": A Geant4 Monte Carlo Simulation Package for Positron Emission Tomography", IEEE Transactions on Nuclear Science, Vol 52, (2005) 102-106.
- [23] GATE collaboration URL : <http://www.opengatecollaboration.org/>
- [24] D.W. Townsend, M. Defrise, "Image Reconstruction Methods in Positron Tomography", Yellow CERN Reports – CERN 93-02.
- [25] S. Jan, « Simulateur Monte Carlo et caméra à xénon liquide pour la Tomographie à Emission de Positons », thèse de doctorat de l'Université Joseph Fourier (UJF, Grenoble 1), Septembre 2002.
- [26] H.O. Anger, "Radioisotope camera". Instrumentation in Nuclear Medicine, Vol. 1. New York, Academic, (1967), 485-552.
- [27] D. Michel. « Reconstruction d'image en tomographie par émission ». Médecine Nucléaire, 31(4) (2007)142-152.
- [28] A. Le Maître, «Optimisation de l'utilisation de l'imagerie TEP pour la planification de traitement en radiothérapie », thèse de doctorat de l'Université de Bretagne Occidentale, 3 juillet 2012.
- [29] Cours Irène Buvat, IMNC - UMR 8165 CNRS OrsayDESS médecine Nucléaire « La reconstruction tomographique » mars 2011 <http://www.guillemet.org/irene/cours>.
- [30] I. Buvat, Médecine Nucléaire 31 (2007) 165-172.

[31] M. Soret, PM Koulibaly, J. Darcourt, S. Hapdey, I. Buvat, Journal Of Nuclear Medicine 44 (2003) 1184-93.

[32] Siemens URL

<http://nuclearcamera.com/products/siemens-ecat-pet-scanner-accel-exact-hr/>

CERMEP URL :

http://www.cermep.fr/ged.php?login=vvv&catagenda=678404593d4722c&pk_organ=9&pkcat_organ=260

[33] M. Casey et R. Nutt, IEEE Transaction on Nuclear Science, Vol 33.1, (1986) 460-463.

[34] S. Nicol, «Étude et construction d'un tomographe TEP/TDM pour petits animaux, combinant modules phoswich à scintillateurs et détecteur à pixels hybrides », thèse de doctorat de l'Université de la Méditerranée 20 juillet 2010. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00528701>

[35] Y. Wang, J. Seidl, B. Tsui et al., Journal of Nuclear Medicine 47.11 (2006) 1891 - 1900.

[36] M. Dahlbom, L. MacDonald, L. Erikson et al., IEEE Transaction on Nuclear Science, Vol 44.3, (1997) 1114-1119.

[37] Y.H. Chung, Y. Choi, G. Cho et al., IEEE Transaction on Nuclear Science, Vol 52.1, (2005) 217 – 221.

[38] E. Auffray et al., Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 527 (2004) 171–174.

[39] N. Inadama, H. Murayama, T. Omura et al, IEEE Transaction on Nuclear Science, Vol 49.3, (2002) 629-633.

[40] Technical details URL : <http://www.raytest.com>

[41] H. Bouziri, "Identification de cristaux dans un phoswich par la méthode de mesure de temps au-dessus d'un seuil (T_0T) pour le scanner LabPET II " mémoire de maîtrise, université de Sherbrooke (Québec) Canada, janvier 2014.

[42] Y. Yang et al, Journal of Nuclear Medicine 49.7 (2008) 1132 – 1140.

[43] M. Balcerzyk et al., "Preliminary performance evaluation of a high resolution small animal PET scanner with monolithic crystals and depth-of-interaction encoding", dans IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering (2008) 1-4.

[44] P. Bruyndonckx et al., Nucl. Instr. and Meth. A 571.1-2 (2007), 182-186.

[45] S. Tavernier et al., Nuclear Instruments and Methods. in Physics Research A 537 (2005) 321–325.

[46] Technical details Albira preclinical imaging. 2013. URL :

<http://www.bruker.com/products/preclinical-imaging/pet-spect-ct/albira/technical-details.html>.

[47] Oncovision Albira. 2013. URL :

<http://oncovision.com/content/albira>

- [48] Hamamatsu Photonics, 19 Rue du Saule Trapu, Parc du Moulin de Massy, 91300 Massy, France.
- [49] F. Cioca, A. Braem et al., Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 600 (2009) 506–512.
- [50] I. Vilarde et al. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 564 (2006) 506–514.
- [51] A. Braem et al. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A610 (2009) 192–195.
- [52] E. Brard, "La tomographie à émission de positrons à géométrie axiale : de l'imagerie de la souris au cerveau humain", thèse de l'université de Strasbourg, 23 septembre 2013.
- [53] S. Salvador, D. Huss et D. Brasse, IEEE Transaction on Nuclear Science, Vol 56.1, (2009) 17-23.
- [54] S. Salvator, J. Wurtz et D. Brasse, IEEE Transaction on Nuclear Science, Vol 57.5, (2010) 2468 - 2474.
- [55] V. Chepel et al., Nucl. Instr. and Meth. A 392 (1997) 427.
- [56] V. Chepel et al. IEEE, Transaction on Nuclear Science, Vol NS46, (1999) 1038-1044.
- [57] M. Isabel Lopes, "Positron Emission Tomography Instrumentation : development of a detector based on liquid xenon", presented at The VIII International Conference on Calorimetry in High Energy Physics Calor99, 13-19 June, Lisbon, Portugal.
- [58] F. Nishikido et al., Japanese Journal of Applied Physics 43 (2004) 779.
- [59] C. Grignon, "Etude et développement d'un télescope Compton au xénon liquide dédié à l'imagerie médicale fonctionnelle", thèse de doctorat de l'université de Nantes, 11 décembre 2007.
- [60] D. Yvon, J.-Ph. Renault, G. Tauzin, P. Verrecchia, C. Flouzat, S. Sharyy, E. Ramos, J.-P. Bard, Y. Bulbul, J.-Ph. Mols, P. Starzynski, D. Desforge, A. Marcel, J.-M. Reymond, S. Jan, C. Comtat, and R. Trebossen. CaLIPSO : "A novel detector concept for PET imaging.", IEEE Transaction on Nuclear Science, Vol NS61, (2014) 60–66.
- [61] E. Ramos, "Démonstrateur optique CaLIPSO pour l'imagerie TEP clinique et préclinique", Thèse de doctorat Université Paris Sud, 18 décembre 2014.
- [62] A. Drezet, "Nouveaux détecteurs semi-conducteurs CdZnTe pour l'imagerie tomographique par émission de positons du petit animal", thèse de doctorat de l'Université Joseph Fourier de Grenoble, 18 novembre 2004.
- [63] P. Moskal et al. Nucl. Instr. and Meth. A 764 (2014) 317-321.
- [64] P. Moskal et al. Nucl. Instr. and Meth. A 775 (2015) 54-62.
- [65] P. Moskal et al Acta Phys. Pol A127 (2015) 1495-1499.
- [66] NEMA NU-2, société MITA URL :

<https://www.nema.org/Standards/Pages/Performance-Measurements-of-Positron-Emission-Tomographs.aspx>

- [67] M.-L Gallin-Martel et al., “A Liquid Xenon Positron Emission Tomograph for small animal imaging: First experimental results of a prototype cell”, Nucl. Instr. And Meth. A 599 (2009) 275.
- [68] Y. Grondin, « Étude de l'échantillonnage des données en Tomographie par Emission de Positons », thèse de doctorat de Grenoble INP, 09 décembre 2008.
- [69] N. Gac, « Adéquation Algorithme Architecture pour la reconstruction 3D en imagerie médicale TEP. » thèse de doctorat Grenoble INP 17 juillet 2008.
- [70] M.E. Daube-Witherspoon and G. Muehlehner, “Treatment of axial data in three-dimensional PET”, Journal of Nuclear. Medicine 28 (1987) 1717.
- [71] M.-L Gallin-Martel et al., “Experimental results and first ^{22}Na source image reconstruction by two prototype modules in coincidence of a liquid xenon positron emission tomograph for small animal imaging”, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 682 (2012) 66-74.
- [72] A. Braem et al, Physics in Medicine and Biology 49 (2004) 2547.
- [73] K. Ni et al. JINST 1 (2006) 9004.
- [74] T. Doke et al, Nucl. Instr. and Meth. A 569 (2006) 863.
- [75] N. Gac et al., EURASIP Journal on Embedded Systems (2008), Article ID 930250.
- [76] S. Mancini et al., Journal of Real-Time Image Processing (2010) 1.
- [77] L.A. Shepp, Y. Vardi, IEEE Transactions on Medical Imaging 1 (1982) 113.
- [78] D.W. Townsend, B. Bendriem (Eds.) 1998, 11.
- [79] Y. Yang et al., Physics in Medicine and Biology NS 49 (2004) 2527.
- [80] J.S. Karp et al., IEEE Transactions on Medical Imaging 7 (1) (1988) 21.
- [81] R.M. Lewitt, S. Matej, Proceedings of the IEEE 91 (2003) 1588.
- [82] M.E Daube-Witherspoon et al., Journal of Nuclear Medicine 43 (2002) 1398.
- [83] K. Ziemonis et al. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 537 (2005) 307–311.
- [84] M. Rey, "Étude du tomographe de haute résolution pour petits animaux CLEARPET par la méthode de Monte Carlo", thèse de doctorat de l'école polytechnique fédérale de Lausanne, 15 juin 2007.
- [85] M. Cañadas et al., IEEE Transactions on Nuclear Science, Vol. 58, N°. 1, (2011) 58-65.
- [86] Y.C. Tai et al., Physics in Medicine and Biology 48 (2003) 1519.
- [87] P. Beltrame et al., Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 654 (2011) 546 – 559.

- [88] C. Casella, "The AX-PET experiment : a demonstrator for an axial Positron Emission Tomography", International Workshop on Positrons in Astrophysics, March 20-23,2012, Mürren, Switzerland.
- [89] M. Heller, "Update on AX-PET using DSIPM single side readout", AX-PET meeting in Valencia, 22-23 November 2012.
- [90] Société Française de Physique Médicale (SFPM), « Contrôle de qualité en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité », Rapport SFPM N°26 Janvier 2010.
- [91] V. Casanova Borca et al, Journal Of Applied Clinical Medical Physics, volume 14, number 2 (2013) 158.
- [92] B.C. Ferreira, Physics in Medicine and Biology, volume 54, (2009) 1073.
- [93] Y. Shimohigashi, Journal of Applied Clinical Medical Physics, volume 16, number 2, (2015) 421.
- [94] S.H. Cho and G.S. Ibbott, "Reference photon dosimetry data: a preliminary study of in-air off-axis factor, percentage depth dose, and output factor of the Siemens Primus linear accelerator ", Journal Of Applied Clinical Medical Physics.,volume 4, (2003) 300.
- [95] J. El. Barouky, "Evaluation des algorithmes de calcul de dose pour les faisceaux d'électrons utilisés en radiothérapie. Comparaison aux mesures par films radiochromiques.", thèse de doctorat en Physique Médicale et Biologie, Université Paris XI, Faculté de Médecine, 25 janvier 2011.
- [96] Tsang Cheung et al., "Post-irradiation colouration of Gafchromic EBT radiochromic film", Physics in Medicine and Biologie. 50 (2005) 281-285.
- [97] http://www.filmqapro.com/FilmQA_Pro_Publication_files/FilmQA_Pro_WhitePapers.htm
- [98] "Intraoperative Radiotherapy: Clinical Experiences and Results", publié par Felipe A. Calvo, Manuel Santos, Manuel, Brady, Luther W. (Eds.).
- [99] http://www.owis.eu/fileadmin/_migrated/content_uploads/OWISoft_User_Manual.pdf
- [100] D. A. Low, Journal of Physics, Conference series 250-012071, (2010), 1.
- [101] <http://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/tab4.html>
- [102] E. Fokas, G Kraft, H An, R Engenhardt-Cabillic, "Ion beam radiobiology and cancer: Time to update ourselves.", Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 1796(2) (2009) 216 – 229.
- [103] A-C Knopf and A. Lomax, "In vivo proton range verification: a review.", Physics in Medicine and Biology. 58 (2013) 131-160.
- [104] W Enghardt, P Crespo, F Fiedler, R Hinz, K Parodi, J Pawelke, and F Ponisch, "Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 525(1-2) (2004) 284 – 288, ISSN 0168-9002. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900204004218>

- [105] L. Lestand, F. Matin, G. Montarou, A. Rozes, «In-beam PET : état de l'art », présentation donnée au LPC de Clermont Ferrand le 3 décembre 2014.
- [106] R. Chadelas, C. Insa, D. Lambert, L. Lestand, M. Magne, F. Martin, G. Montarou, A. Rozes, “Construction and first tests of a PET-like detector for hadrontherapy beam ballistic control.”, Contribution sélectionnée pour exposé oral à la conférence ICTR-PHE 2016.
- [107] J-L Ley, "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 de rayonnements gamma prompts", thèse de doctorat, spécialité Physique Médicale, 14 décembre 2015.
- [108] S.W.Peterson, D. Robertson, and J. Polf, “Optimizing a three-stage Compton camera for measuring prompt gamma rays emitted during proton radiotherapy.” *Physics in Medicine and Biology*, 55(22), (2010) 6841–6856.
- [109] M. McCleskey, W. Kaye, D. S. Mackin, S. Beddar, Z. He, and J. C. Polf, “Evaluation of a multistage CdZnTe Compton camera for prompt γ imaging for proton therapy”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 785 (2015) 163–169.
- [110] H. Seo, J. H. Park, A. Ushakov, C. H. Kim., J.K Kim, J. H. Lee, C. S. Lee, and J. S. Lee, “Experimental performance of double-scattering Compton camera with anthropomorphic phantom.”. *Journal of Instrumentation*, 6(01) (2011) C01024–C01024.
- [111] M. Trovato, J. Barrio, P. Botas, J. Cabello, J. Gillam, C. Lacasta, J. Oliver, M. Rafecas, C. Solaz, P. Solevi, V. Stankova, I. Torres-Espallardo, and G. Llosa, “Development of a three layer Compton telescope prototype based on continuous LaBr₃ crystals and Silicon Photomultipliers.” In 2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), (2013) 1–3.
- [112] T. Kormoll, F. Fiedler, C. Golnik, K. Heidel, M. Kempe, S. Schoene, M. Sobiella, ,K. Zuber, and W. Enghardt, “A prototype Compton camera for in-vivo dosimetry of ion beam cancer irradiation.” In 2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), (2011) 3484–3487.
- [113] S. Kurosawa, H. Kubo, K. Ueno, S. Kabuki, S. Iwaki, M. Takahashi, K. Taniue, N. Higashi, K. Miuchi, T. Tanimori, D. Kim, and J. Kim, “Prompt gamma detection for range verification in proton therapy.”. *Current Applied Physics*, 12(2) (2012) 364–368.
- [114] J. Krimmer, M. Chevallier, J. Constanzo, D. Dauvergne, M. De Rydt, G. Dedes, N. Freud, P. Henriquet, C. La Tessa, J.M. Létang, R. Pleskac, M. Pinto, C. Ray, V. Reithinger, M.H. Richard, I. Rinaldi, F. Roellinghoff, C. Schuy, E. Testa, M. Testa
"Collimated prompt gamma TOF measurements with multi-slit multi-detector configurations", *JINST* 10 (2015) P01011 doi:10.1088/1748-0221/10/01/P01011
- [115] P. G. Thirolf, C. Lang, S. Aldawood, H. G. Kolff, L. Maier, D. R. Schaart, and K. Parodi, “Development of a Compton Camera for Online Range Monitoring of Laser-Accelerated Proton Beams via Prompt-Gamma Detection”. *EPJ Web of Conferences*, 66 (2014) 11036.

- [116] J. Smeets, F. Roellinghoff, D. Prieels, F. Stichelbaut, A. Benilov, P. Busca, C. Fiorini, R. Peloso, M. Basilavecchia, T. Frizzi, J.C. Dehaes, A. Dubus, "Prompt gamma imaging with a slit camera for real-time range control in proton therapy." *Physics in Medicine and Biology*, 57(11), (2012) 3371.
- [117] M. Pinto, D. Dauvergne, N. Freud, J. Krimmer, J. M. Létang, C. Ray, F. Roellinghoff, E. Testa, "Design optimisation of a TOF-based collimated camera prototype for online hadrontherapy monitoring.", *Physics In Medicine and Biology* 59(24) (2014) 7653-7674 doi:10.1088/0031-9155/60/2/565
- [118] J. H. P. Chan Hyeong Kim, "Gamma electron vertex imaging and application to beam range verification in proton therapy"; *Med. Phys.* 39(2), (2012) 1001-1005.
- [119] M. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, P. Henriquet, F. Le Foulher, C. Ray, E. Testa, N. Freud, J.M. Létang, M.-H. Richard, S. Karkar, R. Plescak, D. Schardt, *Radiation and Environmental Biophysics*, 49 (2010) 337-343 :
- [120] F. Roellinghoff, A. Benilov, D. Dauvergne, G. Dedes, N. Freud, G. Janssens, J. Krimmer, J. M. Létang, M. Pinto, D. Prieels, C. Ray, J. Smeets, F. Stichelbaut, E. Testa, «Real-time proton beam range monitoring by means of prompt-gamma detection with a collimated camera” *Physics in Medicine and Biology* 59 (2014)1327-1338.
- [121] J. Krimmer, J.-L.Ley, C.Abellan, J.-P.Cachemiche, L.Caponetto, X.Chen, M. Dahoumane, D.Dauvergne, N.Freud, B.Joly, D.Lambert, L.Lestand, J.M. Létang, M.Magne, H.Mathez, V.Maxim, G.Montarou, C.Morel, M.Pinto, C. Ray, V.Reithinger, E.Testa, Y.Zoccarato, "Development of a Compton camera for medical applications based on silicon strip and scintillation detectors”, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 787 (2015) 98-101.
- [122] N. Tranchant, "Evaluation des propriétés de transport de films monocristallin synthétisés", thèse de doctorat, 31 janvier 2008.
- [123] S.M. Vatnitsky et al., *Medical Physics.*, volume 22 (4), (1995) 469-473.
- [124] A. Fidanzio et al., *Medical Physics*, volume 29 (5), (2002) 669-675.
- [125] D.Breton, E. Delagne, J. Maalmi, "Picosecond time measurement using ultra fast analog memories", proceedings TWEPP2009, Topical Workshop on Electronics for Particle Physics. Paris 21-25 September 2009.

Table des illustrations

Figure 1 Le LHC du CERN	21
Figure 2 : Le détecteur ATLAS.....	22
Figure 3: Un démonstrateur d'une liaison fonctionnant au Gb/s basée sur le GLINK	24
Figure 4 Le spectre en énergie des neutrons	27
Figure 5 Le taux d'erreurs transitoire pour un flux de neutrons fixé en fonction de l'énergie incidente du faisceau de deutons (a) et pour une énergie de deutons fixe en fonction du courant du faisceau de deutons qui est proportionnel au flux de neutrons (b).....	29
Figure 6 Section efficace de production de protons et de particules α dans le silicium en fonction de l'énergie des neutrons.....	31
Figure 7: Section efficace $B(E_n, E_r)$ de production de noyaux de recul avec une énergie supérieure à E_r par des neutrons d'énergie E_n	32
Figure 8 Résultats d'une analyse en χ^2 pour déterminer la valeur optimale de E_r dans un lissage linéaire des taux de SEU enregistrés au CERI	33
Figure 9 Comparaison entre mesures expérimentales et prédictions du modèle pour la valeur E_r optimale.	34
Figure 10 Comparaison des spectres en énergie des neutrons produits dans ATLAS et au CERI/SARA, les courbes sont normalisées.	35
Figure 11 Représentation schématique globale du Bit Error Tester	36
Figure 12 Schématisation du principe de fonctionnement du BERT.....	37
Figure 13 Annihilation d'un positon provenant de la désintégration du FDG	49
Figure 14 Illustration d'un bloc de détection utilisé en TEP : couplage entre matrice de scintillateur et PMT [25]. La localisation de l'interaction s'effectue par calcul barycentrique de la distribution des photons de scintillation.....	49
Figure 15 Détection en coïncidence des événements.....	50
Figure 16 Conséquences de l'acolinéarité des photons d'annihilation : biais de reconstruction	51
Figure 17 Les différents types de coïncidences mis en valeur par les détecteurs	52
Figure 18 Schéma général de la chaîne de détection en TEP.....	53
Figure 19 Schématisation du principe de reconstruction en TEP.	54
Figure 20 Reconstruction tomographique : position du problème - haut : vue suivant l'axe du scanner, bas gauche représentation d'une LOR et introduction des coordonnées s et ϕ , bas droite : sinogramme correspondant à une coupe z_i en z	55
Figure 21 Représentation d'une série de LORs parallèles.....	55
Figure 22 Gauche : les variables (s, ϕ) sont utilisées en TEP. Droite : Rangement des projections dans des sinogrammes : une LOR correspond à un pixel du sinogramme.	56
Figure 23 Changement de repère passage espace cartésien coordonnées (x, y) dans l'espace de Radon coordonnées (s, Φ)	57
Figure 24 Discrétisation de l'objet lors de la reconstruction TEP par la méthode itérative [29]	58
Figure 25 Schématisation de l'algorithme MLEM d'après [29]	59
Figure 26 Principe schématique de la projection R et de la rétroprojection R^\dagger d'après [29]	60
Figure 27 Conséquence sur la localisation d'un événement lorsque le DOI n'est pas accessible.	62
Figure 28 Illustration de l'erreur de parallaxe [34].	63
Figure 29 Vue en coupe verticale d'un module de détection phoswich [34]	63
Figure 30 Effet de la méthode de phoswich sur la détermination de LOR [41]	64
Figure 31 Exemple de montage de détecteur pour la mesure de DOI par la méthode de partage de lumière	65

Figure 32 Variation de la distribution optique en fonction de la position de l'interaction dans le module mono bloc.	65
Figure 33 A gauche couronnes de détecteurs orientés radialement (géométrie pointante), à droite couches superposées de détecteurs orientés axialement (géométrie axiale).....	66
Figure 34 Schéma d'un module prototype de PET axial, des matrices de cristaux disposés axialement sont lues de part et d'autre par des photo détecteurs de type HPD	67
Figure 35 Vue schématique du prototype HPD PET.....	67
Figure 36 Représentation schématique de la caméra AX-PET à gauche et détail d'un module à droite	68
Figure 37 Détail de l'arrangement LYSO WLS à gauche, représentation schématique du principe de collection de lumière de scintillation à droite mise en œuvre par l'agencement cristal / WLS..	68
Figure 38 Prototypes simulés : (a) configuration géométrique à 4 modules (seul un module est représenté avec ses deux photo détecteurs), (b) Configuration géométrique à 16 modules (seuls 4 modules sont représentés avec leurs deux photo-détecteurs respectifs).....	69
Figure 39 Photo de la matrice de cristaux ©Imabio	69
Figure 40 Représentation schématique du prototype de TEP LXe extrait de [57].....	70
Figure 41 Haut : Détail du concept du calorimètre xénon liquide (a) de dos et (b) de face	71
Figure 42 Principe de fonctionnement du détecteur CaLIPSO.....	72
Figure 43 <i>Géométrie du démonstrateur optique version 2 telle que modélisée dans Geant4 et référencé dans [61]. Les trajectoires des photons, venant du dessus du détecteur, sont représentées en bleu foncé, tandis que celles des photons lumineux sont représentées en bleu clair</i>	73
Figure 44 Schéma de principe du J-Pet.	74
Figure 45 Principe du TOF PET (a). La mesure en temps dans le cas des TOF PET permet de réduire la région d'intérêt (ROI Region Of Interest) sur la LOR (b à droite), ce que ne permet pas un TEP classique (b à gauche).	75
Figure 46: μ PET LXe schéma général de la caméra et principe de localisation en (x,y,z) sur un module.	77
Figure 47 Représentation schématique des guides de lumière à l'intérieur du module prototype du μ TEP LXe	78
Figure 48 : Photo multiplicateur Hamamatsu R8520-06-C12 à anodes croisées [48] et guides de lumières en aluminium/ <i>MgF2</i>	78
Figure 49 Composition de la paroi des guides de lumière à gauche et méthode d'assemblage pour former la matrice des guides.....	79
Figure 50 : Dispositif expérimental de test d'un module prototype du μ TEP xénon liquide	81
Figure 51 Photo de l'intérieur de la cellule	82
Figure 52 Le cryostat avec le module de détection.....	83
Figure 53 Chaîne de lecture et d'acquisition.....	84
Figure 54 Simulation du banc de test dans GATE : vue en perspective (a) et vue en coupe transverse (b).	87
Figure 55 Parcours d'un rayon UV issu de la scintillation du LXe, traversant une cellule de quartz et une couche d'air avant d'atteindre la fenêtre d'entrée du PSPMT.....	88
Figure 56 $\ln(N_{\text{droite}}/N_{\text{gauche}})$ en fonction de la position Z_{source} (les barres d'erreurs sont plus petites que la taille des points).....	89
Figure 57 Distribution de la position reconstruite Z_{rec} pour une source localisée en $Z_{\text{source}} = 0$ (à gauche), valeurs RMS de Z_{rec} versus Z_{source} (à droite). Résultats de simulation	90
Figure 58 Distribution de la somme $N_{\text{gauche}}(z) + N_{\text{droite}}(z)$ obtenue pour la position $Z_{\text{source}} = 0$ dans un guide $2 \times 5 \text{ mm}^2$. Résultat de simulation	90
Figure 59 Résolution en énergie pour l'ensemble du module par pas de 5 mm.	91

Figure 60 Distribution en $N_{droite} \times N_{gauche}$ versus la position z_{source} . Résultats de simulation.	92
Figure 61 Énergie reconstruite versus z_{source} position. Résultats de simulation.	93
Figure 62 Séparation des guides de lumières en x (haut) et y (bas).	94
Figure 63 Distribution de z_{rec} en fonction de z_{source} pour les données expérimentales (les barres d'erreur sont plus petites que les points)	95
Figure 64 Distribution de la somme $N_{droite} + N_{gauche}$ obtenue pour la position $z_{source} = 0$ dans un guide _ Résultat expérimental.	96
Figure 65 Résolution en temps pour l'ensemble du module par pas de 5 mm sans sélection en énergie _ Résultat expérimental.	97
Figure 66 Dispositif expérimental de test de deux modules μ TEP en coïncidence.	99
Figure 67 Système électronique de lecture et d'acquisition.	100
Figure 68 Géométrie du TEP LXe implémentée dans GATE (a) représentation transaxiale (b) vue en perspective	100
Figure 69 Position et coordonnées des sources simulées dans GATE dans le plan central du scanner à $z = 0$ (les coordonnées (0,0) correspondent au centre du champ de vue transversal dans le plan central) : chaque source est ponctuelle, c'est à dire que leur diamètre est nul (des sphères sont représentées pour indiquer la position des sources dans le champ de vue).	101
Figure 70 Coupe longitudinale d'un scanner : les lignes de réponses obliques reliant deux "couronnes" adjacentes forment des sinogrammes croisés (en traits pointillés) : le pas d'échantillonnage axial est ainsi doublé. [68]	102
Figure 71 Sinogramme de la coupe centrale des sources : les "trous" dans les branches du sinogramme sont dus aux angles morts entre les modules du TEP LXe. [68]	103
Figure 72 Reconstruction de la coupe centrale des sources par FBP 2D (image de gauche) et ML-EM 2D (image de droite) à partir des données réarrangées par la méthode SSRB. Dans l'image de gauche, les artefacts, caractérisés par une amplification des rayons provenant de la rétroprojection autour des sources, sont causés par les sinogrammes discontinus. La reconstruction par ML-EM 2D (image de droite) fournit une image de meilleure qualité que FBP 2D [68].	104
Figure 73 Principe du ré-échantillonnage par la méthode SSRB : les lignes de réponse obliques sont recalées (projetées) dans les plans transaxiaux intermédiaires à $Z1$ et $Z2$.	104
Figure 74 Définition des résolutions : radiale, tangentielle et axiale d'une source ponctuelle [68]...	105
Figure 75 Résolutions spatiales mesurées sur les 4 sources ponctuelles placées à 1, 1.5, 2 et 2.5 cm du centre du champ de vue transversal, à partir des images reconstruites par ML-EM 2D avec les données 2D.	105
Figure 76 Distribution de $N_{droite} \times N_{gauche}$ obtenue pour la position $z_{source} = 0$ dans le module 1 - Résultats expérimentaux	107
Figure 77 Détermination de la coordonnée z_{rec} avec le TEP LXe.	108
Figure 78 Séparation des guides de lumières en x et en y pour le module 1	109
Figure 79 Distribution de la variable Z_{rec} pour une position de la source en $z_{source}=0$ - Données expérimentales.	110
Figure 80 Résolution en valeur RMS de z_{rec} en fonction de la position z_{source} de la source	110
Figure 81 Z_{rec} versus position Z_{source}	111
Figure 82 Résolution en énergie obtenue pour un balayage des deux modules par pas de 5 mm.	111
Figure 83 Résolution ne temps pour un balayage des deux modules par pas de 5 mm.	112
Figure 84 Cas du TEP LXe : représentation des LORs dans l'espace cartésien à gauche et dans l'espace de Radon à droite.	113
Figure 85 La source reconstruite représentée suivant un plan axial (haut) et un profil axial (bas)...	115
Figure 86 La source reconstruite représentée suivant un plan transverse (haut) et suivant un profil radial et tangential.	116

Figure 87 Le sinogramme associé à la reconstruction expérimentale de la source. Les données manquantes correspondent aux lignes en gris clair qui séparent l'hélice verticale des données. De plus on peut remarquer une légère translation par rapport à l'axe médian ce qui signifie que la source est très légèrement excentrée.	117
Figure 88 Accélérateur Siemens Primus et table Siemens ZXT	127
Figure 89 Schéma de principe de l'accélération des électrons	129
Figure 90 Schéma de principe de production du faisceau de photons.....	129
Figure 91 Illustration d'un collimateur multi lames (cliché Varian)	130
Figure 92 Influence de l'erreur de positionnement des lames du collimateur multilames sur la dose délivrée en mode dynamique.	131
Figure 93 Appareil de radiothérapie externe de type CLINAC 600.	134
Figure 94 Principe de fonctionnement du détecteur TRADERA.....	135
Figure 95 Test au CHU de Grenoble du premier prototype année 2010	136
Figure 96 Profile du faisceau comparaison entre simulation (Géant 4) et mesure (le faisceau est centré à la position 0) - source I. Fonteille.	136
Figure 97 Premier prototype en lecture multiplexée en test sous la tête d'accélérateur au CHU de Grenoble année 2012	137
Figure 98 Prototype du détecteur à l'échelle ¼ TRADERA 324. Les électrodes (sérigraphie au centre : 3 tailles de cellules imbriquées 324 pixels au total) l'électronique d'acquisition et de lecture (composants situés en périphérie dont 20 ASIC 16 voies réalisés au LPSC numérotés de A1 à A21) sont sur le même PCB.....	138
Figure 99 Signal faisceau (accélérateur) et signal TRADERA, l'axe horizontal représente le temps... ..	139
Figure 100 Réponse de différents intégrateurs.....	139
Figure 101 Intégrateur avec RAZ par une résistance	140
Figure 102 Intégrateur avec RAZ par un interrupteur.....	140
Figure 103 Schéma de principe de l'intégration dans QDCDAME.....	141
Figure 104 Chronogrammes de l'intégration	142
Figure 105 Schéma de principe de l'intégration et de la mesure de résidu.....	143
Figure 106 Chronogrammes de l'intégration et de la mesure de résidu	143
Figure 107 Injection de charges à travers un condensateur	144
Figure 108 Injection de charges appliquée à une voie de QDCDAME.....	144
Figure 109 Schéma de principe de l'ASIC	145
Figure 110 Schéma block du modèle MATLAB.....	146
Figure 111 Signaux injectés dans le programme de simulation MATLAB.	146
Figure 112 Résultats de simulations des différents signaux électroniques avec le programme MATLAB (l'axe horizontal représente le temps en μ s et l'axe vertical l'amplitude en unité arbitraire).	147
Figure 113 Résultats de simulations, obtention du coefficient α qui minimise l'INL.....	149
Figure 114 Résultats de simulations, obtention du coefficient α qui minimise l'INL après injection de bruit (courant piédestal).	150
Figure 115 Relation entre les deux résidus notés R_f et R_v	151
Figure 116 Mesure des résidus RES1 et RES 2 sur le signal de rampe pour deux acquisitions à deux durées d'intégration INT1 et INT2 différentes	151
Figure 117 Résultats expérimentaux, influence de la calibration sur l'INL	152
Figure 118 Association pixel voie ASIC sur TRADERA 324 voies.....	153
Figure 119 Vue en coupe d'un film Gafchromics	154
Figure 120 Banc de test expérimental d'étalonnage des films Gafchromics EBT3	155
Figure 121 Banc de test expérimental d'acquisition de données simultanée sur films Gafchromics EBT3 et TRADERA	156

Figure 122 Image d'un champ carré 2cm x 2cm obtenue avec un film Gafchromics EBT3	157
Figure 123 Image d'un champ carré 2cm x 2cm obtenue avec le détecteur TRADERA en niveau de gris (codage 8 bits)	157
Figure 124 Comparaison des images obtenues avec le détecteur TRADERA et les films Gachromics EBT3. Analyse réalisée avec le logiciel FILM QA Pro [93]	158
Figure 125 Allure du profil du faisceau délivré par l'accélérateur.	160
Figure 126 Montage sur table micrométrique avec déplacement en x et en y pour l'étalonnage du détecteur avec la source HDR	160
Figure 127 Montage préliminaire réalisé au CHU de Grenoble avec source HDR	161
Figure 128 Reconstruction de l'image de la source par le détecteur.....	162
Figure 129 Carte de dose de la source HDR et profil de la tache	163
Figure 130 Exemple de profil de la zone d'intérêt de 1 cm ²	164
Figure 131 Profil de dose obtenu avec l'analyse des Gafchromics suivant l'axe horizontal sur la région d'intérêt symbolisée par des pointillés	165
Figure 132 Analyses données détecteur :	166
Figure 133 Superposition des signaux détecteurs au profil Gafchromics.....	167
Figure 134 Étude de la linéarité de la dose (unité arbitraire) enregistrée sur la somme des petits pixels éclairés par la source en fonction de la durée d'intégration du signal (ms) par les QDC.	167
Figure 135 Enregistrement en fonction du temps, par un prototype TRADERA, du faisceau d'un accélérateur de radiothérapie au CHU de Grenoble	168
Figure 136 Exemples d'acquisitions réalisées sous faisceau avec le démonstrateur à l'échelle 1/4. Accumulation des charges pour deux champs à intensité modulée.....	169
Figure 137 Mise en place du démonstrateur à l'échelle 1/4 sur la tête de l'accélérateur pour la prise de données	169
Figure 138 Mise en évidence d'un décalage des lames du collimateur.....	170
Figure 139 Prototype TRADERA échelle 1, TRADERA 1600 (1600 voies de lectures).....	171
Figure 140 Vue transverse détecteur ATLAS collision pp basse luminosité.....	178
Figure 141 Vue transverse détecteur ATLAS collision pp haute luminosité (après 2025)	178
Figure 142 Comparaison de la distribution de dose en profondeur pour des photons, des ions carbone et des protons [102]	179
Figure 143 Pic de Bragg étalé obtenu par la superposition de pics de Bragg correspondant à des énergies et des fluences différentes.	180
Figure 144 Comparaison des plans de traitement pour des volumes tumoraux de grande taille dans la base du crâne. A droite plan pour les ions carbone : 2 champs d'irradiation. A gauche plan pour l'IMRT de huit champs d'irradiation.....	180
Figure 145 Le synchrocyclotron supraconducteur qui va équiper la ligne de protonthérapie haute énergie (235 MeV) au centre Lacassagne à Nice.....	182
Figure 146 Vue de la future salle de traitement du centre Lacassagne à Nice.....	182
Figure 147 Planification d'un traitement par radiothérapie : les courbes de dose déposée sont superposées à une image de scanner X (TDM) du crâne.	183
Figure 148 (a)Comparaison de la distribution de dose en profondeur pour des photons, des protons (Pic de Bragg) et des protons SOBPs (pic de Bragg élargi), le dépôt de dose doit se faire dans la tumeur et non dans les tissus sains environnants, cette zone est figurée en rose. (b) Le cercle rouge souligne les conséquences dramatiques (contamination tissus sains : zone grisée) qu'une erreur dans le dépôt de dose peut entraîner en hadronthérapie par comparaison à la radiothérapie.....	184
Figure 149 Salle de traitement par hadronthérapie montrant la disposition des détecteurs TEP autour du patient pendant l'irradiation par faisceau d'ions carbone. (photographie: A. Zschau, GSI Darmstadt)	186

Figure 150 Vue schématique de la caméra multi-détecteur de gamma prompt.....	188
Figure 151 Vue schématique du principe d'une configuration de caméra Compton à temps de vol.	189
Figure 152	190
Figure 153 Détails du montage expérimental de caractérisation des détecteurs diamants	195
Figure 154 Détail du dispositif expérimental pour les tests en faisceaux.....	196
Figure 155 Résultats de mesures préliminaires	196
Figure 156 Courbe de perte d'énergie d'une particule alpha de 5.5 MeV dans le diamant	197
Figure 157 Signaux enregistrés avec le diamant de référence monocristallin de Element 6 (E6)	197
Figure 158 Résultat préliminaire de résolution en temps obtenue entre les deux faces d'un diamant poly-cristallin.	198
Figure 159 Représentation schématique d'une chaîne de lecture pour le projet MONIDIAM.....	198
Tableau 1 Parcours et distance de vol dans l'eau pour les principaux isotopes utilisés en TEP [24]....	48
Tableau 2 <i>Caractéristiques du xénon liquide et des principaux scintillateurs utilisés en TEP</i>	79
Tableau 3 Récapitulatif des performances du module prototype : comparaison simulation expérience	97
Tableau 4 Comparaison des performances de différents TEP en fonction des options technologiques et géométriques _ Résultats dérivés de mesures expérimentales ou de simulation, résolutions exprimées en RMS.	120
Tableau 5 Passing rate pour HP 0.07 (en haut) et HP10 (en bas) avec et sans détecteur	163
Tableau 6 Comparatif des caractéristiques électroniques et physico-chimiques à 300 K du diamant et du silicium.....	192
Tableau 7 Nombre de lacunes créées par les ions carbone incidents en fonction de la nature du détecteur employé	193

ANNEXES

A.1 Curriculum vitae.

A.1.1 Fonction actuelle

Chargée de recherches (CR1) au CNRS au Laboratoire de Physique Subatomique et de Cosmologie de Grenoble depuis 1996 et depuis 2010 au sein du groupe DAME (Dispositifs et Applications pour le Médical) lié au projet « Profileur de Faisceaux » pour la radiothérapie intégré au sein du groupe Physique pour les Applications Médicales fin 2015.

A.1.2 Formation

1987/1990 : Math. Sup & Math. Spé au Lycée Champollion de Grenoble.

1990/1993 : Elève ingénieur à l'ENSPG (Ecole Nationale Supérieure de Physique de Grenoble) de l'INPG (Institut National Polytechnique de Grenoble) avec comme option en deuxième et troisième année «Génie Énergétique et Nucléaire». Diplôme mention Bien.

1993 : DEA «Matière et Rayonnement» option «Physique Subatomique» Université Joseph Fourier de Grenoble, Diplôme mention Très Bien. Major de promotion.

Avril 1996 : Doctorat de l'Université Joseph Fourier de Grenoble, spécialité Physique. Diplôme mention Très Honorable avec les félicitations du jury.

1996 : Admission au concours des Chargés de Recherches du CNRS. Major de promotion.

A.1.3 Activités de recherches

A.1.3.1 Mars à Juin 1993 :

Stage commun au DEA Matière et Rayonnement et à l'École d'Ingénieur, au Laboratoire de Physique Subatomique et de Cosmologie de Grenoble dans l'expérience **DELPHI**.

Sujet : «Problème de la mise en évidence avec le détecteur DELPHI du LEP au CERN des interactions entre les quarks b et u dans le canal : $B^+ \rightarrow \tau^+ \nu_\tau$, $\tau^+ \rightarrow x^+ n(\pi^0)$ », sous la direction de F. Ledroit.

Publication d'une DELPHI note : **DELPHI 93 93-141 PHYS 348**

A.1.3.2 Octobre 1993 à avril 1996 :

A.1.3.2.1 Thèse

Direction de M. G. Sajot, Professeur à l'Université Joseph Fourier de Grenoble.

Sujet : «Étude des désintégrations $B \rightarrow D^{*+} D^{*-} X$ dans le cadre de l'expérience **DELPHI** au LEP du CERN»

Publications, séminaires et communications donnés dans des conférences :

- Signataire des publications DELPHI entre octobre 1994 et avril 1997.

Le travail de thèse a également concerné la mise au point d'un système d'analyse des mélanges gazeux par ultrasons pour le Forward RICH de DELPHI :

- M-L Andrieux, P. Cavalli, A. Fontenille, G. Sajot et P. Stassi, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 371** (1996) 259-262
- 2nd international conference "*Hyperons, charm and beauty hadrons*", Concordia University, Montréal-Quebec, Canada, August 27th – 30th 1996.
M-L Andrieux et al., DELPHI collaboration, Nuclear Physics B (Proc. Suppl.) **55 A** 1997

A.1.3.2.2 Monitorat de l'enseignement supérieur

Université Joseph Fourier de Grenoble.

A.1.3.3 Octobre 1996 à février 2002 :

Entrée au CNRS en tant que Chargée de Recherches et engagement auprès de l'expérience **ATLAS du LHC** au CERN sous la direction de J. Collot.

Points forts des activités de recherches suivant 3 thèmes:

A.1.3.3.1 **Thème 1:** Recherche et développement pour la mise au point de liaisons optiques Gb pour le transfert des données du calorimètre électromagnétique d'ATLAS. Responsable des campagnes d'irradiation (neutrons et protons) – Analyse de données et mise en œuvre protocole de tests pour la tenue aux irradiations des composants électroniques équipant le calorimètre à argon liquide.

Collaboration LPSC Grenoble - CPPM Marseille - KTH Stockholm - SMU Dallas.

Publications, séminaires et communications donnés dans des conférences :

- *Workshop on Electronics for LHC Experiments 3*, Sep 1997, London, United Kingdom. pp.299-303, 1997

“Analogue optical links for the front-end read-out of the ATLAS liquid argon calorimeter “

B. Dinkespiler, M. Jevaud, C. Olivetto, O. Martin, E. Monnier, S. Tisserant, M. Wielers, M.L. Andrieux, J. Ballon, J. Collot, A. Patti, L.O. Eek, A. Go, B. Lund-Jensen, M. Pearce, J. Soederqvist, J.P. Coulon

- 4th workshop on electronics for the LHC experiments, Rome-Italy, September 21st – 25th, 1998.

“Development of a radiation tolerant Gb/s optical links for the front-end read-out of the ATLAS liquid argon calorimeter.”

M-L. Andrieux, B. Dinkespiler, G. Evans, L. Gallin-Martel, J. Lundquist, O. Martin, M. Pearce, R. Stroynowski and J. Ye.

- 6th international conference on advanced technologies, villa Olmo, Como-Italy, October 5th – 9th, 1998.

“Irradiation studies of Gb/s optical links developed for the front-end read-out of the ATLAS liquid argon calorimeter.”

M-L. Andrieux, B. Dinkespiler, G. Evans, L. Gallin-Martel, J. Lundquist, O. Martin, M. Pearce, R. Stroynowski and J. Ye, published in Nuclear Physics B (Proc. Suppl.) 78 (1999) 719-724.

- 6th workshop on electronics for the LHC experiment; Krakow-Poland, September 11th – 15th, 1999.

“Redundancy or GaAs ? Two different approaches to solve the SEU (Single Event Upset) in a digital optical link.”

B. Dinkespiler, M-L. Andrieux, G. Evans, L. Gallin-Martel, J. Lundquist, M. Pearce, F. Rethore, R. Stroynowski and J. Ye.

- M-L Andrieux, B. Dinkespiler, J. Lundquist, O. Martin, M. Pearce, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 426** (1999) 332-338.
- B. Dinkespiler, M. Jevaud, Ch. Olivetto, O. Martin, A. Mirea, E. Monnier, S. Tisserant, M. Wielers, M-L. Andrieux, J. Ballon, J. Collot, A. Patti, L.O. Eek, A. GO, J. Lundquist, M. Pearce, J. Soederqvist, J-P. Coulon, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 431** (1999) 531-547.
- M-L Andrieux, C-B. Arvidsson, D.G. Charlton, B. Dinkespiler, J.D. Dowell, L. Gallin-Martel, R.J. Homer, P. Jovanovic, I.R. Kenyon, G. Kuyt, J. Lundquist, G. Mahout, I. Mandic, O. Martin, M. Pearce, H.R. Shaylor, R. Stroynowski, J. Troska, R.L. Watsi, A.R. Weidberg, J.A. Wilson and J. Ye, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 446** (2000) 426.
- IEEE conference, Lyon-France, October 15th - 20th, 2000.
“Single Event upset studies under neutron radiation of a high speed digital optical data link.”

M-L. Andrieux, J. Lundquist, B. Dinkespiler, G. Evans, L. Gallin-Martel, M. Pearce, F. Rethore, R. Stroynowski and J. Ye.

- 7th workshop on electronics for the LHC experiment, Stockholm-Sweeden, September 10th – 14th, 2001.
“*Development of a DMILL radhard multiplexer for the ATLAS Glink optical link and radiation test with a custom Bit Error Tester.*”

D. Dzahini, M-L. Andrieux, M-L. Chu, B. Dinkespiler, L. Eraud, L. Gallin-Martel, J. Lundquist, M. Pearce, J. Pouxé, O. Rossetto, R. Stroynowski, P.K. Teng, Ch. Vescovi and J. Ye.

- M-L Andrieux et al, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **B 183** (2001) 337-346.
- M-L. Andrieux, J. Lundquist, B. Dinkespiler, G. Evans, L. Gallin-Martel, M. Pearce, F. Rethore, R. Stroynowski and J. Ye, , Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 456** (2001) 342-351.
- M-L Andrieux et al, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 479** (2002) 316-333.
- NJ Buchanan et al. “Radiation qualification of the front–end electronics for the readout of the ATLAS liquid argon calorimeters”. Journal of Instrumentation 2008 3 P10005
- NJ Buchanan et al. “Design and implementation of the Front End Board for the readout of the ATLAS liquid argon calorimeters”. Journal of Instrumentation 2008 3 P03004
- NJ Buchanan et al. « ATLAS liquid argon calorimeter front end electronics » Journal of Instrumentation 2008 3 P09003

Encadrements

- **Participation au travail de thèse (de l'ordre de 15%) d'Olivier Martin** «Optimisation des performances du bouchon du calorimètre électromagnétique d'Atlas. Étude de son système optoélectronique de lecture », Université Aix-Marseille, **thèse soutenue en 1998.**
- **Participation au travail de thèse (de l'ordre de 15%) Johan Lundquist**, “A Radiation Tolerant Optical Link for the Read-Out of the ATLAS LAr calorimeter”, PHD thesis, ISBN 91-7170-587-2 printed by Högskoletryckeriet KTH Stockholm, 2000
- **Encadrement de stagiaires :**
 - **de 1997 à 2002 : Niveau master**
- **Encadrement de groupes de travail :**
 - **de 1996 à 2002 : ATLAS : 2 ingénieurs en électronique (1 IR et 1 IE) et 1 technicien en électronique et 1 technicien en instrumentation sur la thématique :**

«Etude et développement de liaisons optiques pour le transfert des données du calorimètre électromagnétique »

A.1.3.3.2 **Thème 2**: Simulation du fonctionnement de l'étage de calorimétrie à argon liquide de l'expérience ATLAS, analyse des tests en faisceaux et construction du pré-échantillonneur (1^{er} étage du calorimètre).

Collaboration LPSC Grenoble KTH Stockholm .

Publications, séminaires et communications donnés dans des conférences :

- M-L. Andrieux, J. Collot, P.de Saintignon, A. Ferrari, J.Y. Hostachy and Ph. Martin, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 427** (1999) 568-573
- S. Akhmadaliev et al, ATLAS collaboration, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 449** (2000) 461-477
- A. Ferrari, J. Collot, M-L. Andrieux, B. Belhorma, P. de Saintignon, J-Y. Hostachy, Ph. Martin, Phys. Rev. D 62 013001 (2000).
- S. Akhmadaliev et al, ATLAS collaboration, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 480** (2002) 508-523
- Aubert B., Ballansat J., Bazan A., Beaugiraud B., Boniface J. et al, ATLAS Collaboration, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 500** (2003) 202-231
- Aubert B., Ballansat J., Bazan A., Beaugiraud B., Boniface J. et al, ATLAS Collaboration, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 500** (2003) 178-201
- Colas J., Di Ciaccio L., El Kacimi M., Gaumer O., Gouanère M. et al, ATLAS Collaboration, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 550** (2005) 96-115.
- Aubert B., Ballansat J., Colas J., Girard C., Jérémie A. et al, ATLAS Collaboration, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 539** (2005) 558-594
- B Aubert et al. “*Construction, assembly and tests of the ATLAS electromagnetic barrel calorimeter*”. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 2006 558 388-418
- G Aad et al. “*The ATLAS experiment at the CERN Large Hadron Collider.*” Journal of Instrumentation 2008 3 S080003

A.1.3.3.3 **Thème 3** : Physique des mésons beaux et du Higgs dans ATLAS : participation aux groupes de travail dans la collaboration sur cette thématique.

Publications :

- Signataire des publications de physique d'ATLAS entre octobre 1996 et décembre 2004.

A.1.3.4 Septembre 2001 à décembre 2009 :

Mutation thématique : implication dans les activités interdisciplinaires du LPSC en **interface physique médecine :**

Thème : Activité de recherche et développement d'un **Micro Tomographe (μ TEP) à Xénon Liquide** pour l'imagerie du petit animal.

Points forts des activités de recherches :

- 2001 **Phase I** : étude premier banc de test :
 - participation à la conception :
 - de la chaîne de cryogénie (station de liquéfaction du xénon à 165°K – cryostat),
 - du premier module μ TEP,
 - des guides de lumières, sélection matériaux réfléchissant en collaboration avec les services techniques du CERN et mise au point technique de pliage toute particulière,
 - caractérisation de l'opto-électronique (lecture guides par PM à anodes croisées à 178 nm),
 - physicien responsable du développement de la chaîne de lecture électronique du module μ TEP - électronique discrète puis intégrée – conception ASIC,
- 2002 soutenance de thèse **Sébastien Jan** « Simulateur Monte-Carlo et caméra xénon liquide pour la Tomographie à Emission de Positons » signataire de la publication en rapport avec cette étude :
Jan S., Collot J., Gallin-Martel M.L., Martin P., Mayet F. et al “*GePEToS: A Geant4 Monte Carlo Simulation Package for Positron Emission Tomography*” IEEE Transactions on Nuclear Science **52** (2005) 102-106, à l'origine de la **collaboration GATE**.
- **Membre de la collaboration GATE** depuis sa création jusqu'en 2010
- de juin 2004 à septembre 2005 **responsable du groupe interface physique médical qui a été créé au LPSC**,
- de septembre 2005 à décembre 2009 :
 - participation aux projets :
 - **ARCHITEP** : responsable projet O. Rossetto (LPSC) collaboration LPSC, TIMC, GIPSA-LAB

M-L Gallin-Martel **co-encadrant thèse Yannick Grondin** avec L. Desbat (TIMC) et M. Devignes (GIPSA-LAB))

- **TOPASE** : collaboration LPSC et CEA LETI Grenoble. (responsable projet)
 - responsable activité TEP xénon liquide **Phase II** :
 - R&D 2 modules μ TEP en coïncidences,
 - opto-électronique : banc de test PM à anodes croisées et APD
 - mesures, exploitation des résultats, publications et communications dans les conférences
- Fin du projet TEP xénon en décembre 2009, analyse des données puis publication des résultats Phase I et Phase II

Publications, séminaires et communications donnés dans des conférences :

- Jan S., Collot J., Gallin-Martel M.L., Martin P., Mayet F. et al. IEEE “*GePEToS: A Geant4 Monte Carlo Simulation Package for Positron Emission Tomography*” Transactions on Nuclear Science **52** (2005) 102-106
- M-L Gallin-Martel “*Tomographe à Emission de Positons au xénon liquide destiné à l’imagerie du petit animal*” Séminaire donné au LAPP le 7 mars 2003 (conférencier invité).
- M-L Gallin-Martel et al. « *Experimental study of a liquid Xenon PET prototype module.*” Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 563** (2006) 225-228. A 7th International Workshop on Radiation Imaging Detectors (IWORID-7) ESRF, Grenoble, France, July 4-7, 2005-editors H Graafsma, C Ponchut, F Glasser, O Peyret.
- L. Gallin-Martel et al ; “*An integrated CMOS time-to-digital converter for coincidence detection in a liquid xenon PET prototype*” Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 563** (2006) 100-103. 7th International Workshop on Radiation Imaging Detectors (IWORID-7) ESRF, Grenoble, France, July 4-7, 2005-editors 2005 - editors H Graafsma, C Ponchut, F Glasser, O Peyret.
- Y. Grondin, M-L. Gallin-Martel, L. Gallin-Martel, M. Desvignes, L. Desbat, S. Mancini and O. Rossetto, “*Simulation results of a small animal liquid xenon PET detector*”, *IEEE ISBI (International Symposium on Biomedical Imaging) Conference Record, 2008, p. 1227-1230*
- M-L Gallin-Martel et al, “*A liquid Xenon Positron Emission Tomograph for small animal imaging : first experimental results of a prototype cell*”, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 599** (2009) 275–283
- M-L Gallin-Martel et al, “ *Experimental results and first ^{22}Na source image reconstruction by two prototype modules in coincidence of a liquid Xenon Positron*

Encadrements :

- **Encadrement de thèse :**
 - **2005-2008** : Yannick Grondin ; « Etude de l'échantillonnage des données en tomographie d'émission de positons. »; BQR INPG; co-dir M. Desvignes, L. Desbat, Grenoble-INP ; 50%
Devenu physicien radiothérapeute
- **Encadrement de postdoc :**
 - **en 2009** : Yannick Grondin publication résultats phase II tomographe xénon liquide
- **Encadrement de stagiaires :**
 - **de 2002 à 2009 Niveau master.**
- **Encadrement de groupes de travail (niveau ingénieur et techniciens)**
 - **de 2002 à 2009** : Tomographe xénon liquide : 1 ingénieur en électronique (IE), 2 ingénieurs en mécanique (1 IR et 1 IE) et 1 technicien cryogéniste, 1 ingénieur du service d'instrumentation (IR) et 1 technicien.

A.1.3.5 Depuis janvier 2010 :

Thème : Engagement dans le projet DAME « **Profileur de Faisceaux – détecteur TraDeRa - pour la dosimétrie en radiothérapie** »,

Collaboration LPSC CHU Grenoble (INSERM U836, équipe 6, Grenoble Institut Neurosciences).

Points forts des activités de recherches :

- depuis 2011 physicien responsable de l'acquisition de données des modules prototypes du profileur de faisceaux. Ecriture de différents logiciels pour l'acquisition et l'analyse de données.
- de 2011 à 2013 développement de logiciels pour la reconstruction d'images (position des lames du collimateur) par le détecteur – optimisation de la pixellisation (encadrement groupe de travail et stagiaires),

- en 2013 et 2014 optimisation des prototypes : rédaction du cahier des charges pour les développements d'une électronique multivoies (perspective réduction de données – encadrement groupe de travail),
- depuis fin 2014 physicien responsable de la conception des bancs de tests pour l'étalonnage en dose du détecteur – participation à l'activité de valorisation du détecteur au sein de la structure SATT GATE1 Grenoble INP

Publications, séminaires et communications donnés dans des conférences :

- 52ème Journées Scientifiques- Société Française de Physique Médicale, Nice, France, 5-7 juin 2013 I. Fonteille et al. – “*Développement d'un détecteur transparent 2D (TraDeRa : Transparent Detector for Radiotherapy) pour le contrôle en ligne des faisceaux d'IMRT : étude d'optimisation par simulation Monte-Carlo*”. L. Weber et al. – “*Development of a transparent detector for the online monitoring of IMRT beams*”
- 3rd Conference on Medical Physics and Biomedical Engineering, Skopje, Republic of Macedonia, October 18-19 2013 Y. Arnoud et al.– “*PET developments and prospects, image registration*”
- International Conference on Translational Research in Radiation Oncology–Physics for Health in Europe (ICTR–PHE 2014), CERN Suisse, R. Delorme, Y. Arnoud, B. Boyer, I. Fonteille, M-L. Gallin–Martel, et al.. “*Development of a transparent photon detector for the online monitoring of IMRT beams*”.
- 54ème Journées scientifiques – Société Française de Physique Médicale, Lille, France, 10 – 12 Juin 2015 Y. Arnoud et al « *Détecteur transparent pour le suivi en ligne des faisceaux de RCMI* », R. Fabbro et al, "Simulation d'une tête d'accélérateur : optimisation de calcul et méthodes statistiques de comparaison"
- R. Delorme, Y. Arnoud, B. Boyer, R. Fabbro, M-L Gallin-Martel et al.. “*Transparent Photon Detector For The Online Monitoring Of IMRT Beams.*” 57th Annual Meeting & Exhibition (AAPM2015), Jul 2015, Anaheim, United States. Medical Physics, 42 (6), pp.3206, 2015
- 3 publications en cours de rédaction portant respectivement sur le détecteur, la conception des ASIC - la conception de l'électronique de lecture et sa calibration, les analyses physiques

Dépôt de brevets :

- FR n°11/53254 Dispositif de mesure des caractéristiques d'un faisceau de rayons X, CNRS, Y. Arnoud, O. Guillaudin et al. (2011).
- FR n°13/54339 , Détecteur de rayons X, CNRS, Y. Arnoud, O. Guillaudin et al. (2013).

Encadrements :

- **Encadrement de thèses :**
 - **2015** : Contribution actuelle de l'ordre de 10 % au travail de thèse de Robin Fabbro pour la calibration en dose du Profileur de Faisceau en tant que responsable mise en place des bancs de test sur la source à haut débit de dose du CHU de Grenoble
- **Encadrement de stagiaires :**
 - **de 2010 à 2015 : Niveau master**
- **Encadrement de groupes de travail : (niveau ingénieur et technicien)**
 - **de 2009 à 2015** : 2 ingénieurs en électronique (IE) pour la conception de l'électronique de lecture et la conception d'ASIC, 1 ingénieur en mécanique (IE) et 1 technicien en instrumentation pour la conception banc de test calibration en dose de TraDeRa.

A.1.4 Encadrements

A.1.4.1 Encadrement de thèses :

- **1995-1998** Olivier Martin : «Optimisation des performances du bouchon du calorimètre électromagnétique d'Atlas. Etude de son système optoélectronique de lecture », Université Aix-Marseille, **participation à l'encadrement de l'ordre de 15%** sur activité « Etude du système optoélectronique de lecture » et test en irradiation neutrons
- **1998-2005** Johann Lundquist, «A Radiation Tolerant *Optical Link* for the Read-Out of the *ATLAS* LAr Calorimeter »,KTH Stockolm, **participation à l'encadrement de l'ordre de 15%**.
- **2005-2008** : Yannick Grondin ; « Etude de l'échantillonnage des données en tomographie d'émission de positons." ; BQR INPG; co-dir M. Desvignes, L. Desbat, Grenoble-INP ; **encadrement 50%** soit sur toute la partie expérimentale
Devenu physicien radiothérapeute
- **2015** : Contribution actuelle de l'ordre de 10 % au travail de thèse de Robin Fabbro pour la calibration en dose du Profileur de Faisceau en tant que responsable mise en place des bancs de test sur la source à haut débit de dose du CHU de Grenoble.

A.1.4.2 Encadrement de postdocs :

- **2009 : Yannick Grondin** publication résultats phase II tomographe xénon liquide

A.1.4.3 Encadrement de stagiaires :

- **De 1997 à 2015 : Niveau master** sur l'ensemble des thématiques abordées depuis mon entrée au CNRS.

A.1.4.4 Encadrement de groupes de travail (niveau ingénieur et technicien) :

- **de 1996 à 2002** : ATLAS : 2 ingénieurs en électronique (1 IR et 1 IE) et 1 technicien en électronique et 1 technicien en instrumentation sur la thématique : «Etude et développement de liaisons optiques pour le transfert des données du calorimètre électromagnétique »
- **de 2002 à 2009** : Tomographe xénon liquide : 1 ingénieur en électronique (IE), 2 ingénieurs en mécanique (1 IR et 1 IE) et 1 technicien cryogéniste, 1 ingénieur du service d'instrumentation (IR) et 1 technicien.
- **de 2009 à 2015** : Profileur de faisceau 2 ingénieurs en électronique (IE) pour la conception de l'électronique de lecture et la conception d'ASIC, 1 ingénieur en mécanique (IE) et 1 technicien en instrumentation pour la conception banc de test calibration en dose de TraDeRa.

A.2 Liste des publications.

A.2.1 Ouvrages

- «Etude de la désintégration $B \rightarrow D^* D^* X$ dans l'expérience DELPHI au LEP du CERN», thèse de doctorat soutenue le 30 avril 1996, **ISN 96-51**.
- “ATLAS liquid argon calorimeter technical design report”, CERN/LHCC/96-41, 1996.
- “ATLAS calorimeter performance technical design report”, CERN/LHCC/96-40, 1996.
- «ATLAS detector and physics performances technical design report», CERN/LHC/99-14, ATLAS TDR 1999.
- "Vertical-Cavity Surface-Emitting Laser Devices" H.LI, K.Igaa editors Springer Verlag ISBN 3-540-67851-4.

A.2.2 Revues à comités de lecture

- **Signataire des publications DELPHI entre octobre 1994 et avril 1997.**
- M-L Andrieux, P. Cavalli, A. Fontenille, G. Sajot et P. Stassi Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 371** (1996) 259 – 262.
- M-L Andrieux, B. Dinkespiler, J. Lundquist, O. Martin, M. Pearce, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 426** (1999) 332-338.
- M-L. Andrieux, J. Collot, P.de Saintignon, A. Ferrari, J.Y. Hostachy and Ph. Martin, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 427** (1999) 568-573.
- B. Dinkespiler, M. Jevaud, Ch. Olivetto, O. Martin, A. Mirea, E. Monnier, S. Tisserant, M. Wielers, M-L. Andrieux, J. Ballon, J. Collot, A. Patti, L.O. Eek, A. GO, J. Lundquist, M. Pearce, J. Soederqvist, J-P. Coulon, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 431** (1999) 531-547.
- M-L Andrieux, C-B. Arvidsson, D.G. Charlton, B. Dinkespiler, J.D. Dowell, L. Gallin-Martel, R.J. Homer, P. Jovanovic, I.R. Kenyon, G. Kuyt, J. Lundquist, G. Mahout, I. Mandic, O. Martin, M. Pearce, H.R. Shaylor, R. Stroynowski, J. Troska, R.L. Watsi, A.R. Weidberg, J.A. Wilson and J. Ye, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 446** (2000) 426.
- S. Akhmaliev et al, ATLAS collaboration, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 449** (2000) 461-477.
- A. Ferrari, J. Collot, M-L. Andrieux, B. Belhorma, P. de Saintignon, J-Y. Hostachy, Ph. Martin, Phys. Rev. D 62 013001 (2000).
- M-L Andrieux et al, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **B 183** (2001) 337-346.

- M-L. Andrieux, J. Lundquist, B. Dinkespiler, G. Evans, L. Gallin-Martel, M. Pearce, F. Rethore, R. Stroynowski and J. Ye, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 456** (2001) 342-351.
- M-L Andrieux et al, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 479** (2002) 316-333.
- S. Akhmadaliev et al, ATLAS collaboration, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 480** (2002) 508-523
- Aubert B., Ballansat J., Bazan A., Beaugiraud B., Boniface J. et al, ATLAS Collaboration Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 500** (2003) 202-231
- Aubert B., Ballansat J., Bazan A., Beaugiraud B., Boniface J. et al, ATLAS Collaboration Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 500** (2003) 178-201
- Colas J., Di Ciaccio L., El Kacimi M., Gaumer O., Gouanère M. et al, ATLAS Collaboration, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 550** (2005) 96-115.
- Aubert B., Ballansat J., Colas J., Girard C., Jérémie A. et al, ATLAS Collaboration Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 539** (2005) 558-594
- Jan S., Collot J., Gallin-Martel M.L., Martin P., Mayet F. et al IEEE Transactions on Nuclear Science **52** (2005) 102-106
- B Aubert et al. Construction, assembly and tests of the ATLAS electromagnetic barrel calorimeter. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 2006 558 388-418
- NJ Buchanan et al. “*Radiation qualification of the front–end electronics for the readout of the ATLAS liquid argon calorimeters*”. Journal of Instrumentation 2008 3 P10005
- NJ Buchanan et al. “*Design and implementation of the Front End Board for the readout of the ATLAS liquid argon calorimeters*”. Journal of Instrumentation 2008 3 P03004
- NJ Buchanan et al. “*ATLAS liquid argon calorimeter front end electronics*”. Journal of Instrumentation 2008 3 P09003
- G Aad et al. “*The ATLAS experiment at the CERN Large Hadron Collider*”. Journal of Instrumentation 2008 3 S080003
- **Signataire des publications ATLAS de 1997 à 2014**

- M-L Gallin–Martel et al, “A liquid Xenon Positron Emission Tomograph for small animal imaging : first experimental results of a prototype cell”, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A **599** (2009) 275–283
- M-L Gallin–Martel et al, “Experimental results and first ^{22}Na source image reconstruction by two prototype modules in coincidence of a liquid Xenon Positron Emission Tomograph for small animal imaging”, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A **682** (2012) 66–74

NB : Le dépôt de **deux brevets** pour l’activité “**Profileur de Faisceaux pour la radiothérapie**” voir section « **Dépôts de brevets** » ci-après **n’a pas autorisé sur la période 2010-2015 de publications** dans des revues à comités de lecture (voir détails dans rapport d’activités).

A.2.3 Publications soumises aux conférences

- 2nd international conference “Hyperons, charm and beauty hadrons”, Concordia University, Montréal-Quebec, Canada, August 27th – 30th 1996.
M-L Andrieux et al., DELPHI collaboration, Nuclear Physics B (Proc. Suppl.) **55 A** 1997.
- *Workshop on Electronics for LHC Experiments 3*, Sep 1997, London, United Kingdom. pp.299-303, 1997
“Analogue optical links for the front-end read-out of the ATLAS liquid argon calorimeter”
B. Dinkespiler, M. Jevaud, C. Olivetto, O. Martin, E. Monnier, S. Tisserant, M. Wielers, M.L Andrieux, J. Ballon, J. Collot, A. Patti, L.O Eek, A. Go, B. Lund-Jensen, M. Pearce, J. Soederqvist, J.P Coulon.
- 4th workshop on electronics for the LHC experiments, Rome-Italy, September 21st-25th, 1998.
“Development of a radiation tolerant Gb/s optical links for the front-end read-out of the ATLAS liquid argon calorimeter.”
M-L. Andrieux, B. Dinkespiler, G. Evans, L. Gallin-Martel, J. Lundquist, O. Martin, M. Pearce, R. Stroynowski and J. Ye.
- 6th international conference on advanced technologies, villa Olmo, Como-Italy, October 5th – 9th, 1998.
“Irradiation studies of Gb/s optical links developed for the front-end read-out of the ATLAS liquid argon calorimeter.”
M-L. Andrieux, B. Dinkespiler, G. Evans, L. Gallin-Martel, J. Lundquist, O. Martin, M. Pearce, R. Stroynowski and J. Ye, published in Nuclear Physics B (Proc. Suppl.) **78** (1999) 719-724.
- 6th workshop on electronics for the LHC experiment; Krakow-Poland, September 11th – 15th, 1999.
“Redundancy or GaAs ? Two different approaches to solve the SEU (Single Event Upset) in a digital optical link.”

B. Dinkespiler, M-L. Andrieux, G. Evans, L. Gallin-Martel, J. Lundquist, M. Pearce, F. Rethore, R. Stroynowski and J. Ye.

- IEEE conference, Lyon-France, October 15th - 20th, 2000.

“*Single Event upset studies under neutron radiation of a high speed digital optical data link.*”

M-L. Andrieux, J. Lundquist, B. Dinkespiler, G. Evans, L. Gallin-Martel, M. Pearce, F. Rethore, R. Stroynowski and J. Ye.

- 7th workshop on electronics for the LHC experiment, Stockholm-Sweeden, September 10th – 14th, 2001.

“*Development of a DMILL radhard multiplexer for the ATLAS Glink optical link and radiation test with a custom Bit Error Tester.*”

D. Dzahini, M-L. Andrieux, M-L. Chu, B. Dinkespiler, L. Eraud, L. Gallin-Martel, J. Lundquist, M. Pearce, J. Poux, O. Rossetto, R. Stroynowski, P.K. Teng, Ch. Vescovi and J. Ye.

- M-L Gallin-Martel et al. « *Experimental study of a liquid Xenon PET prototype module.*” Nuclear Instruments and Methods in Physics Research **A 563** (2006) 225-228. A 7th International Workshop on Radiation Imaging Detectors (IWORID-7) ESRF, Grenoble, France, July 4-7, 2005-editors H Graafsma, C Ponchut, F Glasser, O Peyret.

- Y. Grondin, M.L. Gallin-Martel, L. Gallin-Martel, M. Desvignes, L. Desbat, S. Mancini and O. Rossetto, “*Simulation results of a small animal liquid xenon PET detector*”, *IEEE ISBI (International Symposium on Biomedical Imaging) Conference Record, 2008, p. 1227-1230*

- 52^{ème} Journées Scientifiques- Société Française de Physique Médicale, Nice, France, 5-7 juin 2013 I. Fonteille et al. – “*Développement d’un détecteur transparent 2D (TraDeRa : Transparent Detector for Radiotherapy) pour le contrôle en ligne des faisceaux d’IMRT : étude d’optimisation par simulation Monte-Carlo*”. L. Weber et al. – “*Development of a transparent detector for the online monitoring of IMRT beams*”

- 3rd Conference on Medical Physics and Biomedical Engineering, Skopje, Republic of Macedonia, October 18-19 2013 Y. Arnoud et al.– “*PET developments and prospects, image registration*”

- International Conference on Translational Research in Radiation Oncology–Physics for Health in Europe (ICTR–PHE 2014), CERN Suisse, R. Delorme, Y. Arnoud, B. Boyer, I. Fonteille, M-L. Gallin–Martel, et al.. “*Development of a transparent photon detector for the online monitoring of IMRT beams*”.

- 54^{ème} Journées scientifiques – Société Française de Physique Médicale, Lille, France, 10 – 12 Juin 2015 Y. Arnoud et al « *Détecteur transparent pour le suivi en ligne des faisceaux de RCMI* », R. Fabbro et al, "Simulation d'une tête d'accélérateur : optimisation de calcul et méthodes statistiques de comparaison"

- R. Delorme, Y. Arnoud, B. Boyer, R. Fabbro, M-L Gallin-Martel et al.. “*Transparent Photon Detector For The Online Monitoring Of IMRT Beams.*” 57th Annual Meeting & Exhibition (AAPM2015), Jul 2015, Anaheim, United States. Medical Physics, 42 (6), pp.3206, 2015

A.2.4 Séminaires et communications données dans les conférences

- M-L Gallin-Martel “*Tomographe à Emission de Positons au xénon liquide destiné à l’imagerie du petit animal* ” Séminaire donné au LAPP le 7 mars 2003 (conférencier invité).

A.2.5 Dépôts de brevets

- FR n°11/53254 Dispositif de mesure des caractéristiques d'un faisceau de rayons X, CNRS, Y. Arnoud, O. Guillaudin et al. (2011).
- FR n°13/54339 , Détecteur de rayons X, CNRS, Y. Arnoud, O. Guillaudin et al. (2013).